

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ Н.И.ПИРОГОВА»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

ПОТАПОВА

Евгения Анатольевна

ОСОБЕННОСТИ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ
У ДЕТЕЙ С ЖЕЛЧНОКАМЕННОЙ БОЛЕЗНЬЮ

3. 1. 21. Педиатрия

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Харитоновна Любовь Алексеевна

Москва – 2023 год

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
Глава 1. ОСОБЕННОСТИ ЛИПИДНОГО, УГЛЕВОДНОГО И БЕЛКОВОГО ОБМЕНОВ У ДЕТЕЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	13
1.1. Белковый обмен у детей.....	14
1.2. Обмен углеводов у детей.....	16
1.3. Обмен липидов у детей	18
1.4. Роль обменных нарушений при формировании желчных камней.....	23
1.5. Обмен билирубина у детей	25
Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	28
2.1 Дизайн исследования, характеристика групп пациентов.....	28
2.2 Методы исследования.....	30
2.3 Характеристика статистических методов, используемых в работе.....	33
Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОВЕДЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ.....	34
3.1 Клиническая характеристика детей с желчнокаменной болезнью.....	34
3.2. Состояние липидного обмена у детей с желчнокаменной болезнью	42
3.2.1. Особенности липидного обмена у детей с исходно референсными значениями холестерина и у детей с гиперхолестеринемией.....	55
3.3. Состояние липидного обмена у детей с желчнокаменной болезнью на фоне проводимой терапии.....	70
3.3.1. Состояние липидного обмена на фоне консервативной терапии.....	70
3.3.2. Состояние липидного обмена после планового хирургического лечения....	73
3.4. Состояние углеводного обмена у детей с желчнокаменной болезнью	78
3.4.1. Особенности углеводного обмена у детей с исходно референсными значениями холестерина и у детей с гиперхолестеринемией	89
3.5. Состояние белкового обмена у детей с желчнокаменной болезнью	98
3.5.1. Особенности белкового обмена у детей с исходно референсными значениями холестерина и у детей с гиперхолестеринемией.....	109
3.6. Динамика изменений показателей билирубина у детей с желчнокаменной болезнью.....	119

ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	130
ВЫВОДЫ.....	148
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	150
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	151
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	152

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования

В последние годы отмечена тенденция к росту заболеваний желчевыводящих путей, в том числе и желчнокаменной болезни (ЖКБ). Исторически принято считать, что в основе камнеобразования в желчных путях и желчном пузыре лежит патологический процесс, обусловленный нарушением синтеза и транспорта холестерина и желчных кислот (Lefkowitz J.H., 2021).

В последующем было определено, что гиперхолестеринемия является не единственным фактором камнеобразования, показано, что ЖКБ мультиморбидное заболевание, триггерами которого, наряду с нарушениями липидного обмена, являются неправильное питание, использование различных лекарственных средств: антибиотиков, гормональных контрацептивов (ГКЦ), глюкокортикостероидов (ГКС) (Григорьев К.И. с соавт., 2023).

Состояние липидного обмена достаточно хорошо изучено у взрослых больных с ЖКБ, тогда как у детей этой проблеме посвящены единичные работы (Ballout R.A., 2021). Особенности обмена веществ в детском возрасте определяют несколько факторов. Рост массы тела приводит к повышению потребности в пластическом материале. Происходит изменение ряда метаболических путей с увеличением потребления белков и липидов, меняется чувствительность к воздействию гормонов (Sunil B., 2020).

Известно также, что переносчиками липидов являются глобулиновые фракции белков. Так, α -1 глобулин участвует в транспорте липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), β глобулин - липопротеинов низкой плотности (ЛПНП). Фракция α -2 глобулинов включает острофазовые белки, что представляет интерес с точки зрения оценки клинического течения желчнокаменной болезни (Ballout R.A., 2021).

Большинство углеводов, поступающих в организм с пищей, гидролизуются с образованием глюкозы. Примерно 2/3 глюкозы, поступающей в кровоток,

поглощается мышцами и жировой тканью. Последние способны перерабатывать глюкозу только в присутствии инсулина. Процесс выработки в организме инсулина в сыворотке крови полностью отражает концентрация С-пептида. Соотношение между инсулином и С-пептидом не всегда постоянно. Оно может сдвигаться в ту или иную сторону на фоне заболеваний внутренних органов, в том числе и ЖКТ. Обычное соотношение С-пептид/инсулин – 5:1 (Sperling, M. A., 2020, Ballout R.A., 2021).

При ЖКБ в процессах нуклеации участвуют не только липиды, белки, углеводы, но и билирубин. Последнему придается большое значение в солюбилизации желчи и образовании смешанных мицелл (Ballout R.A., 2021).

В связи с вышеизложенным, исследовательская работа по изучению особенностей метаболических нарушений у детей с ЖКБ является актуальной и своевременной.

Степень разработанности темы

В настоящее время в современной литературе мы не встретили работ, посвященных комплексному, длительному, непрерывному (не менее 5 лет) изучению основных видов обменных процессов: жиров, белков, углеводов и билирубина у детей с желчнокаменной болезнью в различные возрастные периоды.

Цель исследования

Оптимизировать раннюю диагностику нарушений липидного, белкового, углеводного обменов, а также показателей билирубина у детей с желчнокаменной болезнью для профилактики развития осложнений и предотвращения инвалидизации этой когорты детей.

Задачи исследования

1. Выявить особенности соматического статуса и определить пери- и неонатальные факторы риска камнеобразования у детей с желчнокаменной болезнью в возрастном аспекте.

2. Изучить состояние и динамику изменений показателей липидного, белкового, углеводного и билирубинового обменов у детей с желчнокаменной болезнью в анамнезе на протяжении 5 лет.

3. Разработать алгоритм ранней лабораторной диагностики осложненного течения желчнокаменной болезни у детей.

Научная новизна

Впервые проведены непрерывные наблюдения в течение 5 лет с интервалом контроля каждые 6 месяцев за состоянием соматического статуса и показателями липидного, белкового, углеводного обменов и билирубина у детей с желчнокаменной болезнью в различные возрастные периоды:

- прием во время беременности ГКС (54,3%), длительное (более 5 лет) использование ГКЦ (62,1%) перед настоящей беременностью в сочетании с избыточной массой тела ребенка при рождении (25,2%), искусственным вскармливанием (58,6%) или гиперстеническим типом конституции (60,8%) являются прогностически неблагоприятными факторами формирования метаболических нарушений у детей с ЖКБ;

- физиологическая дислипидемия новорожденных переходит в патологическую и сохраняется до 15 лет у большинства детей с ЖКБ (76,2%) независимо от исходных показателей общего холестерина при рождении. Значимое количественное нарастание последнего по сравнению с исходными величинами, начиная с 8 - летнего возраста, указывает на системность патологического процесса при ЖКБ у детей, где шоковым органом является печень.

- нарушения углеводного обмена, значимо проявляющиеся с 8-ми летнего возраста и/или на пятом году наблюдения в катамнезе, сопровождаются формированием инсулинорезистентности, увеличением индекса НОМА, являющихся компонентами метаболического синдрома;

- тенденция к нарастанию нарушений белкового обмена, начиная с 4 - летнего возраста и статистически значимо нарастающая через 48 мес. наблюдения в виде снижения α -1 и повышения β глобулинов, являющихся транспортерами ЛПВП и ЛПНП, свидетельствует о взаимообусловленности белкового и жирового обменов, в то же самое время повышение α -2 глобулинов, способных включать острофазовые воспалительные реакции, может служить ранним диагностическим маркером перехода латентного воспаления в стенке желчного пузыря в стадию острого холецистита;

- отсутствие изменений показателей билирубина у большинства детей с ЖКБ (90,0%) на протяжении всего периода наблюдения независимо от возраста ребенка указывают на то, что у детей уровень билирубина не является ведущим фактором камнеобразования, в то же самое время повышение последнего у некоторых детей с ЖКБ (10%) является поводом для диагностического поиска наследственно обусловленных гипербилирубинемий (Жильбера, Ротора и др.) механической и/или гемолитической желтух;

- полученные результаты позволили разработать алгоритм ранней лабораторной диагностики метаболических нарушений и формирования осложнений у детей с желчнокаменной болезнью;

Теоретическая и практическая значимость

Выполненное исследование содержит новые знания о патогенетических особенностях метаболических нарушений у детей с желчнокаменной болезнью.

Тот факт, что физиологическая дислипидемия новорожденных переходит в патологическую и сохраняется до 15 лет у большинства детей с ЖКБ (76,2%) независимо от исходных показателей общего холестерина при рождении

указывает на системность патологического процесса при ЖКБ у детей, где шоковым органом является печень.

Отсутствие влияния литолитической терапии на динамику показателей липидного, углеводного и белкового обменов у детей с ЖКБ подтверждает системный характер патологического процесса и приводит к необходимости разработки новых методов метаболической коррекции, включая статины.

Выявленные факторы риска формирования метаболических нарушений у детей с холелитиазом могут быть использованы для оптимизации ранней диагностики осложненного течения желчнокаменной болезни у детей.

Полученные в работе фактические данные об исходах гиперхолестеринемии и нарушений углеводного обмена позволят педиатрам на ранних стадиях выявлять признаки формирования метаболического синдрома, адекватная терапия которого будет способствовать снижению риска развития сахарного диабета 2 типа и сердечно-сосудистых заболеваний.

Обнаружение в сыворотке крови у детей с ЖКБ признаков диспротеинемии в виде повышения α -2 глобулинов, позволит педиатрам на ранней стадии болезни определять вероятность перехода латентного воспалительного процесса в стенке желчного пузыря в стадию острого холецистита и определиться с лечебной тактикой (хирургическое/консервативное лечение) до формирования осложнений.

Описанные патогенетические механизмы формирования метаболических нарушений у детей с ЖКБ позволят осуществлять дифференцированный подход к коррекции обменных нарушений, лечению и профилактике желчнокаменной болезни у детей на ранних стадиях развития патологического процесса.

Методология и методы исследования

Работа проводилась на базе педиатрического отделения Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Детская городская поликлиника № 122 Департамента здравоохранения города Москвы» (главный врач - к.м.н. Брагин А.И.) и соматического, консультативно-диагностического

отделения Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Детская городская клиническая больница имени З.А. Башляевой департамента здравоохранения города Москвы (главный врач - д.м.н. Османов И.М.). Клинико-лабораторное исследование выполнено у 230 детей, страдающих желчнокаменной болезнью в возрасте от рождения до 15 лет. Применялись клинические, лабораторные, инструментальные и статистические методы исследований. Полученные данные систематизированы, изложены в главах собственных исследований. Сформулированы выводы, практические рекомендации и перспективы дальнейшей разработки темы.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Прием во время беременности ГКС (54,3%), длительное (более 5 лет) использование ГКЦ перед настоящей беременностью (62,1%) в сочетании с избыточной массой тела ребенка при рождении (25,2%), искусственным вскармливанием (58,6%) или гиперстеническим типом конституции (60,8%) являются прогностически неблагоприятными факторами формирования метаболических нарушений у детей с желчнокаменной болезнью.

2. Физиологическая дислипидемия, наблюдаемая у детей с ЖКБ в периоде новорожденности не только сохраняется, но и нарастает от рождения до 15 лет, независимо от исходного уровня холестерина в отличии от детей контрольной группы, где физиологическая гиперхолестеринемия и его фракции нормализуются в возрасте от 1 года до 3-х лет.

3. Нарушения углеводного обмена у детей, проявляющие себя с 8-ми летнего возраста и/или на пятом году наблюдения в катамнезе, сопровождаются формированием инсулинорезистентности, увеличением индекса НОМА, являющихся компонентами метаболического синдрома.

4. Тенденция к нарушению изменений белкового обмена, начиная с 4 летнего возраста и статистически значимо нарастающая через 48 мес. наблюдения в виде снижения α -1 и повышения β глобулинов, являющихся транспортерами

ЛПВП и ЛПНП соответственно, свидетельствует о взаимообусловленности белкового и жирового обменов, тогда как повышение α -2 глобулинов, способных включать острофазовые воспалительные реакции может служить ранним диагностическим маркером перехода латентного воспаления в стенке желчного пузыря в стадию острого холецистита.

5. Отсутствие изменений показателей билирубина у большинства детей с ЖКБ (90,0%) на протяжении всего периода наблюдения указывают на то, что уровень билирубина не является ведущим фактором камнеобразования, в то же самое время повышение показателей последнего у некоторых детей (10%) является поводом для диагностического поиска наследственно обусловленных гипербилирубинемий (Жильбера, Ротора и др.) механической и/или гемолитической желтух.

Степень достоверности полученных результатов исследования и апробация результатов исследования

Достоверность результатов проведенного исследования подтверждается достаточным количеством детей, включенных в исследование, использованием актуальных методик исследования и современных методов статистической обработки. Полученные выводы соответствуют задачам исследования, их обоснованность подтверждается успешным применением на практике. Статистическая обработка результатов выполнялась в современной программе «Статистика -10». Результаты исследования успешно используются в практике, что широко представлено публикациями в журналах, которые входят в перечень рецензируемых научных журналов, рекомендуемых ВАК и SCOPUS.

Основные положения диссертации обсуждены на: XII съезде Научного общества гастроэнтерологов России «Передовые технологии в диагностике и лечении болезней органов пищеварения» (Москва, 2012 г.); XVII Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство» (Москва, 2013 г.); Международном конгрессе «Питание и здоровье» (Москва, 2013 г.); Конгрессе

детских гастроэнтерологов России «Актуальные вопросы абдоминальной патологии у детей» (Москва, 2014 г.; 2019 г.; 2021 г.), Съезде Российских хирургов (Москва, 2015 г.); IV Российском конгрессе с международным участием «Молекулярные основы клинической медицины – возможное и реальное» (Санкт-Петербург, 2017 г.)

Внедрение результатов исследования в практическое здравоохранения

Результаты проведенных исследований внедрены в практику работы соматического, консультативно-диагностического отделений ГБУЗ ДГКБ имени З.А. Башляевой ДЗМ, ГБУЗ ДГП № 122 ДЗМ. Полученные в ходе исследования результаты применяются в учебном процессе при подготовке слушателей на кафедре педиатрии с инфекционными болезнями ФДПО ФГАОУ ВО РНИМУ имени Н. И. Пирогова Минздрава России.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют паспорту специальности 3.1.21. – педиатрия. Результаты работы соответствуют области исследования специальности, а именно пунктам 1,2,3,4 паспорта научной специальности педиатрия (медицинские науки).

Личный вклад автора

Автор принимала непосредственное участие в клиническом обследовании и лечении детей с ЖКБ. Самостоятельно проведены сбор анамнеза, разработка и заполнение формализованных карт, динамическое наблюдение за детьми в амбулаторных условиях. Сформирована база данных, проанализированы результаты исследования, обобщен и статистически обработан материал.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 8 печатных работ, из них 7 статей в рецензируемых журналах ВАК и 1 статья в SCOPUS.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 161 страницах машинописного текста. Включает введение, состоит из 3 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Иллюстрирована 26 рисунками, 74 таблицами. Библиографический указатель состоит из 94 источников, в том числе работ 74 отечественных и 20 работ зарубежных авторов.

Глава 1. ОСОБЕННОСТИ ЛИПИДНОГО, УГЛЕВОДНОГО И БЕЛКОВОГО ОБМЕНОВ У ДЕТЕЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

В последние годы отмечена тенденция к росту заболеваний желчевыводящих путей, в том числе и желчнокаменной болезни, что с одной стороны, обусловлено совершенствованием методов диагностики, а с другой - истинным количественным ростом холелитиаза как у взрослых, так и у детей [64, 87]. Исторически принято считать, что в основе камнеобразования в желчных путях и желчном пузыре лежит патологический процесс, обусловленный нарушением синтеза и транспорта холестерина и желчных кислот [84]. Еще М.П. Кончаловский считал, что «Primum movens того расстройства, которое вызывает желчнокаменную болезнь, зиждется в самой печеночной клетке, продуцирующей холестерин в таких условиях, которые не позволяют этому липоиду удерживаться в коллоидном растворе, вследствие чего он легко выпадает» [22, 58, 64, 84].

В последующем было определено, что гиперхолестеринемия является не единственным фактором камнеобразования, показано, что ЖКБ мультиморбидное заболевание, триггерами которого, наряду с нарушениями липидного обмена, являются неправильное питание, малоподвижный образ жизни, использование различных лекарственных препаратов, в частности – антибиотиков, глюкокортикостероидов, гормональных контрацептивов, сопровождающих экстракорпоральное оплодотворение [18, 21, 44, 46, 58, 85, 87].

Особенности нарушений липидного обмена достаточно хорошо изучены у взрослых больных желчнокаменной болезнью, тогда как, у детей этой проблеме посвящены единичные работы [4, 8, 14, 28, 58]. Сложность изучения последних в детском возрасте определяется тем, что метаболические процессы у детей в различные возрастные периоды претерпевают значительные изменения и, в зависимости от возраста, подвергаются как количественным, так и качественным нарушениям [29, 30, 79, 85]. Особенности обмена веществ в детском возрасте определяют несколько факторов. Так, развитие внутренних органов приводит к повышению потребности в пластическом материале.

Происходит изменение ряда метаболических путей с увеличением потребления белков и липидов, меняется чувствительность к воздействию гормонов [5, 6, 8, 9, 10, 11, 94]. Обмен веществ у растущего ребенка может быть замедлен или ускорен под влиянием различных факторов риска, таких как вскармливание при рождении, особенности питания в раннем возрасте, особенности физического развития, гиподинамия, инфекционные болезни [11, 12, 17, 19, 20, 65, 80]. Ограничение физической активности, увеличение потребления калорийных пищевых продуктов с нарушением качественного состава диеты, повышение эмоциональных нагрузок, приверженность к вредным привычкам — все это, при определенной генетической детерминированности в конечном итоге приводит к формированию осложненного течения желчнокаменной болезни в виде развития инсулинорезистентности, являющейся не только одним из компонентов метаболического синдрома, но и риском развития сердечно-сосудистых заболеваний [11, 12, 17, 19, 20, 21, 28, 44, 56, 64, 81, 87].

Обмен веществ может меняться в разные периоды жизни ребенка, когда изменяется интенсивность реакций обмена или происходит его полная перестройка под влиянием гормонов в различные возрастные периоды [55, 62, 64].

1.1 Обмен белков у детей

В процессе роста и развития ребенка постепенно меняется соотношение между основными фазами обмена веществ — ассимиляцией и диссимиляцией. В детском возрасте процессы синтеза преобладают над процессами распада; у взрослых скорость этих процессов выравнивается. Развитие функций органов и систем прямо или косвенно связано с состоянием метаболизма белков. Увеличение общего белка в организме определяется скоростью роста, который наиболее интенсивен в ранние возрастные периоды. Высокой напряженностью у детей также отличается синтез тканевого обновления и дифференцировки, в то время как синтез функциональных белков постепенно увеличивается от рождения к периоду полового созревания [7, 67, 69, 84, 87].

Белки плазмы делятся на альбумины и глобулины. Глобулины делятся на фракции α_1 , α_2 , β и γ глобулины. Так как жиры и жироподобные вещества не растворимы в воде, их доставка тканям кровью возможна только в связанном виде с белками – протеинами, образуя липопротеиды [69, 73].

Белковый спектр крови меняется с увеличением возраста. Альбумин обнаруживают в эмбрионе на 8-й нед. внутриутробного развития, а на 13-й нед. иммунохимическими методами определяют 10 белков плазмы. Общее содержание белка в плазме при рождении составляет около 0,6 г/л, у недоношенных детей оно ниже примерно на 0,1 г/л, при этом концентрация белка зависит от степени недоношенности. Особенно низким является содержание α и β -глобулинов, к которым относятся высокоспециализированные белки [69, 72, 73, 76].

Содержание белка и белковых фракций у новорожденных также зависит от состояния матери во время беременности. Установлено, что у детей, рожденных от матерей, страдающих различными формами позднего токсикоза, развивается гипо-и диспротеинемия, которая выражается в гипоальбуминемии. Степень гипо и диспротеинемии напрямую зависит от степени токсикоза у матери во время беременности [84, 90]. Так, при рождении синтез альбуминов сильно увеличивается, существенно снижается образование α и β -глобулинов и очень сильно падает синтез γ -глобулинов. С 1 года увеличивается, главным образом, за счет увеличения концентрации альбумина и γ -глобулина [22, 58, 67, 69].

Альфа1-глобулины образуют альфа-липопротеин. Альфа2-глобулины образуют альфа2-макроглобулин. При этом путь использования белков для синтеза липидов проходит через образование ацетилкоэнзима А. Ацетилкоэнзим А образуется из всех аминокислот на определённой стадии их окисления и может быть использован для синтеза жирных кислот т.е. процессы обмена жиров и белков в организме взаимообусловлены. Переносчики липидов и переносчики полисахаридов относятся к β -глобулинам [67, 69]. Альфа- и β -глобулины участвуют в транспорте липидов. Так, Альфа1-глобулин транспортирует липиды высокой плотности (ЛПВП). β -глобулины – липиды низкой плотности - ЛПНП.

Фракция альфа2-глобулинов преимущественно включает острофазные белки. В связи, с чем уровень альфа 2 глобулина увеличивается во время воспалительных реакций в организме. Таким образом изучение показателей α -и β -глобулинов у детей с ЖКБ может служить ранним маркером для выявления дислипидемий, а изменения альфа2-глобулинов могут определять характер воспалительного процесса в стенке желчного пузыря [7, 21, 58, 66, 68, 69].

1.2. Обмен углеводов у детей

Большинство углеводов, поступающих в организм с пищей, гидролизуются с образованием глюкозы, галактозы или фруктозы. Галактоза и фруктоза в печени превращаются в глюкозу. Последняя является одним из основных исходных веществ для синтеза жира. Процесс выработки в организме инсулина в сыворотке крови полностью отражает концентрация С-пептида [2, 3]. Последний представляет собой белок, который образуется в процессе превращения проинсулина в инсулин [25]. Соотношение между инсулином и С-пептидом не всегда постоянно и может сдвигаться в ту или иную сторону на фоне заболеваний внутренних органов, в том числе и ЖКБ. Обычное соотношение С-пептид/инсулин составляет – 5:1 [3, 9, 10, 11, 13, 15, 88]. Анализ на С-пептид и инсулин позволяет выявить не только скрытую гипо- или гипергликемию, но и определить инсулинорезистентность, рассчитать индекс НОМА и соответственно составить прогноз развития дислипидемий [13, 15, 18].

Главное предназначение углеводов в организме - обеспечение энергетических затрат. В организме они распадаются на воду и углекислый газ. Для синтеза многих биологических веществ используются углеводы жирных кислот, аминокислот [89, 90]. Основными фазами углеводного обмена являются: 1) расщепление полисахаридов в желудочно-кишечном тракте; 2) всасывание моносахаридов в кишечнике и их транспорт в печень; 3) синтез и отложение гликогена; 4) мобилизация гликогена, его превращение в глюкозу и транспорт глюкозы клетками тканей [91, 92].

Содержание глюкозы в крови достаточно постоянно и поддерживается на определенном уровне благодаря сложным нервно-гуморальным механизмам, среди которых ведущую роль играют нервная и эндокринная системы и является достаточно постоянной величиной до тех пор, пока запасы гликогена в печени достаточны [2, 3, 10, 11, 12, 57, 59, 86]. Эти резервы достаточны для поддержания постоянного уровня глюкозы в течение 6-12 часов у детей первых месяцев жизни и в течение 12-24 часов и более у детей старшего возраста. При истощении запасов гликогена развивается гипогликемия и ускоряется процесс использования жиров для энергетических затрат организма. Содержание глюкозы в крови у здоровых детей колеблется очень широко: от 3,3 до 5,6 ммоль/л. У детей первых 2 лет жизни наблюдаются еще большие колебания, что можно объяснить лабильностью обмена веществ в этом возрасте [1, 24, 44, 57].

Глюкоза служит источником ацетил-КоА, из которого синтезируются жирные кислоты. Необходимый для восстановительных реакций НАДФН поставляется за счет окисления глюкозы в пентозофосфатном пути, а также за счет дегидрирования яблочной кислоты НАДФ-зависимой малатдегидрогеназой. Глицерол-3-фосфат получается путем восстановления диоксиацетонфосфата - промежуточного продукта гликолиза. Метаболизм глюкозы регулирует инсулин и "контринсулярные" гормоны [32, 33, 36, 38, 39, 45, 47, 60, 91]. Инсулин не проходит через плаценту, его уровень у плода не зависит от содержания инсулина в крови матери. Углеводы имеют огромное значение для растущего организма [94]. Возрастные особенности обмена углеводов еще до конца не изучены, в связи с чем эти данные не используются в диетологии у детей раннего возраста.

Известно, что, как увеличение показателей инсулина и С-пептида, так и их снижение чаще всего свидетельствуют в пользу развития гипогликемии различного генеза, ожирения и/или инсулинорезистентности [38, 39, 41, 42, 45]. Учитывая патофизиологическую роль углеводов при формировании нарушений липидного обмена, изучение показателей глюкозы, инсулина и С-пептида у детей с ЖКБ позволят рассчитать прогноз развития формирования инсулинорезистентности у детей с желчнокаменной болезнью [51, 62].

1.3. Обмен липидов у детей

Липиды являются жизненно важным компонентом организма человека и животных. Класс липидов включает разнородные по своей химической природе вещества — жиры и жироподобные соединения (липоиды). Вместе с тем липиды обладают общим физическим свойством - нерастворимостью в воде (гидрофобностью) и растворимостью в органических растворителях (хлороформе, эфире, бензоле, спиртах, ацетоне, толуоле, четыреххлористом углероде и т. д.). Однако растворимость различных липидов в органических растворителях неодинакова; это свойство используется в химии и медицине для их разделения [52, 55]. В настоящее время главной общей чертой липидов считают наличие в их молекуле гидрофобных и гидрофильных (растворимых в воде) участков, в связи с чем они получили название «амфипаты».

По своей структуре молекулы липидов состоят из «гидрофобного хвоста», который представлен, как правило, длинной цепью высшей жирной кислоты, и «гидрофильной головки», имеющей более компактное строение и представленной спиртом или другим веществом, характерным для липидов. Разнообразием этих двух структурных группировок, особенно в липоидах, обусловлены важнейшие биологические функции липидов [48, 73, 76, 78].

Липиды выполняют следующие основные функции: 1) входят в основу строения клетки; 2) в липидах хранятся запасы энергии, которые необходимы для метаболизма; 3) служат формой транспорта этого топлива; 4) выполняют защитную роль; 5) нужны для нормального функционирования организма [78]

У человека и животных жиры присутствуют в виде протоплазматического, или резервного (запасного) жира. Количественный и качественный состав протоплазматического жира в органах и тканях постоянен и не изменяется ни при полном голодании, ни при выраженной степени ожирения. Содержание протоплазматического жира у человека составляет около 25% от массы жира, имеющегося в организме.

Резервный жир выполняет роль запасного энергетического материала и защитную функцию. Последний в отличие от протоплазматического является своеобразным депо, из которого организм черпает необходимое количество энергии или запасает ее при избыточном поступлении. При полном окислении 1 г жира выделяется 38,9 кДж (9,3 ккал), в то время как при окислении белков или углеводов — всего 18 кДж (4,3 ккал). Следовательно, калорийная ценность жира более чем в 2 раза выше калорийной ценности других источников энергии.

Содержание резервного жира у человека, как правило, составляет 10 - 20% массы тела, однако может значительно превышать этот процент при ожирении (до 50%) и снижаться в условиях патологии. Резервный жир, располагаясь в подкожной клетчатке, сальнике и образуя внутреннюю выстилку вокруг почек, сердца, глазных яблок, выполняет также защитную роль - предохраняет внутренние органы от охлаждения и механической травмы [23, 28, 33, 36, 44, 46].

Триглицериды при повышенном количестве энергии в организме освобождают жирные кислоты, если организму необходима энергия. Триглицериды выполняют функцию, аналогичную гликогену, который служит резервным соединением углеводов. Входя в состав резервного жира, триглицериды выполняют защитную функцию. Представляют собой сложные эфиры трехатомного спирта глицерина и высших жирных кислот. Триглицериды составляют основную массу природных нейтральных жиров; диглицериды и моноглицериды являются продуктами метаболизма триглицеридов [22, 28, 44, 48].

До настоящего времени полагали, что спиртом в триглицеридах может быть только трехатомный спирт (триол) - глицерин. Однако получены новые нейтральные жиры, в которых спиртом являются диолы типа этиленгликоля, бутандиола и др.

Резкое уменьшение диольных липидов по мере старения организма дает возможность полагать, что они не просто «балластные» побочные продукты биосинтеза триглицеридов, а необходимы для нормальной жизнедеятельности организма [22, 28, 36, 44, 48].

Холестерин (холестерол) - высокомолекулярный циклический непредельный одноатомный вторичный спирт. Является стеринном, производным циклопентанпергидрофенантрена и содержит три сконденсированных шестичленных кольца (циклогексановых) и одно пятичленное (циклопентановое) с боковой цепью у 17-го углеродного атома (C17).

Молекула холестерина имеет уникальную структуру: 1) обладает жестким углеводородным скелетом; 2) благодаря гидроксильной спиртовой группе легко проникает в мембрану; 3) имеет подвижный атом водорода (C7); присоединение к нему молекулярного кислорода приводит к образованию гидроперекиси, которая распадается на 7-кетохолестерин и изомеры оксихолестерина; 4) легко образует молекулярные соединения с белками, фосфолипидами, жирными и желчными кислотами, углеводами, неорганическими солями [50, 52, 56].

Холестерин и его эфиры нерастворимы в воде, как и другие липиды, однако наличие гидроксильной группы обуславливает его набухание в воде и, при некоторых условиях, образование эмульсий. холестерин относится к слабым детергентам. В отличие от фосфолипидов холестерин является нейтральным и менее полярным соединением (как и гликолипиды) [53, 54, 59].

Впервые холестерин был выделен из желчных камней (греч. holle - желчь). Наибольшая концентрация его установлена в надпочечниках (4,5—10%), в мозге (преимущественно в белом веществе) и нервной ткани (2%); меньшее содержание холестерин обнаружено в печени, костном мозге, жировой ткани, крови (0,3—0,2%). Наряду со свободной формой в тканях присутствуют эфиры холестерина, наибольшие концентрации которых выявлены в печени (80%) и сыворотке крови (70—75%) [50, 52, 54, 56, 59].

Холестерин является важнейшим компонентом клеточных мембран. Локализуется на внешней стороне мембраны и играет роль регулятора агрегатного состояния липидов мембран. Поскольку наличие холестерина в мембранах регулирует их физико-химические свойства, представляют интерес исследования Н. Г. Лелашвили и соавт. (1978), посвященные выяснению механизмов связывания экзогенного холестерина с биологическими мембранами.

Авторы предполагают, что для эндогенного холестерина центром связывания являются фосфолипиды и им определяется жидкокристаллическое состояние мембран. Для экзогенного холестерина центром связывания служат мембранные белки, которые взаимодействуют с помощью электростатических сил, и им регулируется проницаемость мембран [4, 54, 56].

Соопер и соавт. (1980) пришли к заключению, что соотношение холестерина /ФЛ в липопroteидах не должно изменяться в широких пределах, чтобы обеспечить постоянство их соотношения в мембранах, имеющих ограниченный адаптационный потенциал. Определенную роль в контроле за этим соотношением в липопroteидах играет печень. Условия, при которых изменяется величина холестерина/ФЛ, приводят к патологическим изменениям в клетке и формированию желчных камней [59, 60, 62, 64].

Липиды пищи, поступающие в организм человека, включают жиры, фосфолипиды, в меньшем количестве — стероиды, цереброзиды, жирорастворимые витамины. Жиры представлены преимущественно триглицеридами (90%). В желудочно-кишечном тракте они подвергаются сложным физико-химическим превращениям. Расщепление жира происходит при участии триацилглицероллипазы. Необходимым условием для этого процесса является эмульгирование жира. Основная масса жиров подвергается перевариванию и всасыванию в тонкой кишке. Этот процесс имеет 4 фазы: 1) липолитическую, 2) мицеллярную, 3) мукозную и 4) фазу транспорта. Время переваривания жиров составляет около 20 мин. В двенадцатиперстной кишке (ДПК) происходит нейтрализация соляной кислоты, поступающей вместе с пищевыми массами из желудка, бикарбонатами кишечного и панкреатического сока. В результате выделяются пузырьки CO_2 , способствующие, с одной стороны, перемешиванию пищевой кашицы с пищеварительными соками, с другой — эмульгированию жира вследствие смешивания с полярными липидами и солями желчных кислот, обладающих мощным эмульгирующим эффектом. В ДПК желчные кислоты попадают в состав желчи [58, 59, 60, 62, 64, 71, 75].

В физиологических условиях в желчи конъюгированные желчные кислоты находятся в виде смешанных мицелл с фосфолипидами и холестерином (молярное отношение 12,5:2,5:1), их размер не более 5 нм. Если количество желчных солей по отношению к холестерину снижается, то последний выпадает в осадок [71, 75, 82, 83]. Основные превращения липидов осуществляются в печени. В последней происходит гидролиз жира и липоидов, окисление жирных кислот, синтез триглицеридов, холестерина, образование кетоновых тел, синтез плазменных липопротеидов (ЛПВП) и очень низкой плотности (ЛПОНП) [5, 7, 22, 37, 38]. Липопротеиды низкой плотности (ЛПНП) окончательный продукт гидролиза ЛПОНП, который участвует в транспорте холестерина в ткани и являются родоначальниками холестериновых конкрементов и холестероза желчного пузыря [58, 59, 60, 62, 64, 66, 75, 82, 83]. Жиры нерастворимы в воде, и с этим связан ряд особенностей их обмена, в частности необходимость специальных механизмов транспорта с кровью и лимфой, а также возможность депонирования в клетках, подобно гликогену. Биологическая функция жиров тоже подобна функции гликогена; оба эти вещества служат формами для запасов энергетического материала. Однако в случаях длительного их неиспользования может формироваться висцеральное ожирение [62, 59, 60, 64]. Жиры, наряду с белками и углеводами, относятся к основным пищевым веществам человека. Суточная потребность в них составляет 50-100 г. Жиры обеспечивают до 50 % потребности организма в энергии [68, 75, 82, 83]. Переваривание жиров происходит в тонкой кишке. В ДПК поступает желчь и сок поджелудочной железы, необходимые для переваривания жиров. В соке поджелудочной железы содержится липаза, гидролизующая сложноэфирную связь в триацилглицеринах. Под действием липазы жирные кислоты отщепляются от триацилглицерина. Поскольку жиры нерастворимы в водных средах, а липаза нерастворима в жирах, то гидролиз происходит лишь на поверхности раздела этих фаз и, следовательно, скорость переваривания жиров зависит от площади этой поверхности [58, 59, 60, 70, 75, 82, 83].

В составе желчи содержатся конъюгированные желчные кислоты, в том числе гликохолевая и таурохолевая, а также фосфолипиды и холестерин. На поверхности раздела сред они ориентируются таким образом, что гидрофобная часть контактирует с жиром, а гидрофильная — с водной фазой, в результате чего образуются стабильные мицеллы. Глицериновая часть молекул жира находится на поверхности таких мицелл. Липаза адсорбируется на поверхности мицелл, где и происходит гидролиз жира. Белок колипаза, секретирующийся вместе с липазой, способствует соединению липазы с мицеллами, активирует и стабилизирует липазу. Оптимум pH липазы в присутствии желчи смещается с 8 до 6, т. е. до значения pH, которое бывает в верхнем отделе кишечника после приема жирной пищи [58, 59, 60, 62, 70, 71, 82, 83]. Всасываться в клетки могут все продукты переваривания, а в очень небольшой мере — и нерасщепленные жиры. Однако большая часть триацилглицеринов распадается до моноацилглицеринов, на долю которых приходится примерно 3/4 всех всасывающихся продуктов. Продукты переваривания жиров вместе с желчными кислотами и фосфолипидами желчи образуют смешанные мицеллы, и затем все компоненты мицелл проникают в клетки слизистой кишечника. Желчные кислоты затем поступают в кровь, а с ней — в печень и повторно участвуют в образовании желчи. Часть желчных кислот не всасывается и выводится с калом (0,2-0,5 г в сутки). Глицерин как водорастворимое вещество всасывается без участия желчи. Этот процесс носит название энтерогепатической циркуляции желчных кислот. Нарушения на любом этапе обмена жиров приводит к инициации образования холестериновых конкрементов в желчном пузыре [71, 77, 82, 83].

1.4. Роль обменных нарушений при формировании желчных камней

Желчь - это динамическая коллоидная система, в основе которой лежат смешанные мицеллы и фосфолипидные везикулы. Желчь стабильна только тогда, когда она не насыщена холестерином или насыщена мицеллярным раствором.

Двухфазная система смешанные мицеллы и фосфолипидные везикулы определяет желчь как нестабильную. [8, 52, 58, 70, 74]. Термин "мицелла" был впервые введен Макбеном в 1913 году. Он определил мицеллы как коллоидные соединения, образованные амфифильными компонентами в воде при критической концентрации мицеллообразования, которая представляет собой явление растворимости и термодинамической стабильности. Образование мицелл служит своеобразным буфером, сдерживающим дальнейшее увеличение концентрации мономеров. Установлено, что соли желчных кислот, растворяясь в воде, образуют простые и смешанные мицеллярные агрегаты или мицеллы с фосфолипидами (лецитином) и холестерином [52, 63, 65]. Соли желчных кислот (которые являются конечным продуктом катаболизма холестерина) являются растворимыми амфифильными молекулами. Различают первичные желчные соли хенодеоксихолевая и холевая кислоты, конъюгированные с аминокислотами глицином и таурином, и вторичные -деоксилатные и литохолатные. Отмечено, что вторичные соли более гидрофобны [8, 52, 63, 65]. Возможно превращение хенодеоксихолевой кислоты в урсодеоксихолевую кислоту и ее солевые формы. Все соли желчи включены в энтерогепатический цикл, который происходит от 4 до 12 раз в сутки. При низких концентрациях в водной фазе они существуют в мономерной форме. Образующиеся первичные мицеллы желчных солей представляют собой небольшие сферические образования, которые с увеличением концентрации превращаются во вторичные палочковидные мицеллы. Лецитин не участвует в энтерогепатическом цикле и, синтезируясь в печени, слабо растворяется в водной фазе, но при набухании в воде образует жидкие кристаллы.

Холестерин в желчи может существовать в трех фазах. Одна фаза — это смешанные мицеллы, содержащие холестерин, желчные кислоты и фосфатидилхолин. Вторая фаза — вне мицеллярный жидкокристаллический холестерин в водном окружении желчи. Третья фаза — твердокристаллический холестерин, осадок. Жидкокристаллическая фаза нестабильна: холестерин из нее стремится перейти либо в мицеллы, либо в осадок.

Уменьшение концентрации желчных кислот или увеличение концентрации холестерина может привести к относительному избытку холестерина, к такому состоянию, когда имеющиеся мицеллы не способны вместить весь холестерин желчи — желчь становится насыщенной холестерином. В этих условиях и образуется твердокристаллическая фаза, т. е. холестериновые камни. Осаждению холестерина способствуют застой желчи, воспалительные заболевания желчного пузыря и протоков [58, 60, 61, 62, 65, 71, 75, 84].

1.5. Обмен билирубина у детей

Билирубин, образованный в клетках РЭС, плохо растворим в воде, по крови транспортируется в комплексе с белком плазмы крови альбумином. Эту форму билирубина называют неконъюгированным билирубином. Каждая молекула альбумина связывает 2 (или даже 3) молекулы билирубина, одна из которых связана с белком более прочно (более высокое сродство), чем другие. При сдвиге рН крови в кислую сторону (повышение концентрации кетоновых тел, лактата) изменяются заряд, конформация альбумина, снижается сродство к билирину. Поэтому билирубин, связанный с альбумином непрочно, может вытесняться из центров связывания и образовывать комплексы с коллагеном межклеточного матрикса и липидами мембран. Комплекс «альбумин-билирубин», доставляемый с током крови в печень, на поверхности плазматической мембраны гепатоцита диссоциирует. Высвобожденный билирубин образует временный комплекс с липидами плазматической мембраны [1, 25, 60]. Физиологическая целесообразность процесса конъюгации заключается в образовании растворимых и малотоксичных соединений билирубина. В гладком ЭР гепатоцитов к билирину присоединяются остатки глюкуроновой кислоты. Билирубин имеет 2 карбоксильные группы, поэтому может соединяться с 2 молекулами глюкуроновой кислоты, образуя хорошо растворимый в воде конъюгат - диглюкуронид билирубина (конъюгированный, или прямой, билирубин). Донором глюкуроновой кислоты служит УДФ-глюкуронат [1, 25, 60].

Специфические ферменты, уридиндифосфоглюкуронилтрансферазы катализируют образование моно- и диглюкуронидов билирубина. Низкая активность УДФГ наблюдается у новорожденных, что является причиной физиологической гипербилирубинемии, высокая активность последней бывает обусловлена холестазом. Активность УДФГ регулируется также генетическими факторами. Генетически обусловленная недостаточность последней имеет место при синдромах Жильбера, Криглера-Найяра, Ротора) [25, 59]. Секреция конъюгированного билирубина в жёлчь идёт по механизму активного транспорта, т.е. против градиента концентрации. Активный транспорт является, вероятно, скорость-лимитирующей стадией всего процесса метаболизма билирубина в печени. В норме диглюкуронид билирубина - главная форма экскреции билирубина в жёлчь, однако не исключается присутствие небольшого количества моноглюкуронида. Скорость конъюгации билирубина и активный транспорт билирубинглюкуронида из гепатоцитов в жёлчь строго взаимосвязаны [25, 59].

В нативной человеческой желчи соли желчи и лецитин являются привилегированными транспортными структурами холестерина, которые определяют его растворимость. Однако пределы растворения холестерина могут изменять белки и билирубин. Установлено, что в желчи происходит конкурентная соллюбилизация моноаниона билирубина солями желчи и лецитином. Повышение концентрации лецитина тормозит растворение билирубина, что приводит к метастабильности коллоидных частиц. Коллоидная стабильность билирубината кальция, как основного компонента пигментных камней, определяется ионной силой раствора и конкурентной соллюбилизацией между простыми и смешанными мицеллами желчных солей: желчная соль-лецитин [1, 25, 59, 70].

В кишечнике поступившие билирубинглюкурониды гидролизуются специфическими бактериальными ферментами β -глюкуронидазами, которые гидролизуют связь между билирубином и остатком глюкуроновой кислоты.

Освободившийся в ходе этой реакции билирубин под действием кишечной микрофлоры восстанавливается с образованием группы бесцветных тетрапиррольных соединений – уробилиногенов [1, 25, 59].

В подвздошной и толстой кишках небольшая часть уробилиногенов снова всасывается, попадает с кровью воротной вены в печень. Основная часть уробилиногена из печени в составе жёлчи выводится в кишечник и выделяется с калом из организма, часть уробилиногена из печени поступает в кровь и удаляется с мочой в форме уробилина.

В норме большая часть бесцветных уробилиногенов, образующихся в толстой кишке, под действием кишечной микрофлоры окисляется в прямой кишке до пигмента коричневого цвета уробилина и удаляется с калом. Цвет кала обусловлен присутствием уробилина [25, 59, 70].

Таким образом, при желчнокаменной болезни в процессах нуклеации участвуют не только липиды, но и белки, углеводы и билирубин. В современной отечественной и зарубежной литературе мы не встретили работ по комплексной оценке показателей белков, жиров и углеводов при желчнокаменной болезни у детей в возрастном аспекте. Не показано также их влияние на течение и исходы холелитиаза. В связи с этим представленная авторами работа представляет особый интерес.

Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа выполнена на кафедре педиатрии с инфекционными заболеваниями у детей ФДПО Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н.И. Пирогова Минздрава России (заведующий кафедрой – доктор медицинских наук, профессор Харитонов Л.А.).

Клиническое наблюдение за детьми осуществлялось на базе Детской городской поликлиники № 122 (главный врач – к.м.н. Брагин А.И.) и соматического, консультативно-диагностического отделений ГБУЗ ДГКБ З.А. Башляевой г. Москвы (главный врач - д.м.н. Османов И.М.).

2.1 Дизайн исследования, характеристика групп пациентов

На первом этапе нашей работы было выполнено проспективное рандомизированное исследование. На выполнение исследований от каждого из родителей и/или опекуна было получено информационное согласие, а также разрешение этического комитета (выписка из протокола заседания ЭК РНИМУ им. Н.И. Пирогова №131 от 27 января 2014 г.).

В исследование вошли 278 детей от рождения до 15 лет, 110 мальчиков и 120 девочек. Дети были рандомизированы следующим образом: 230 детей было с желчнокаменной болезнью, где конкременты в желчном пузыре явились случайной диагностической находкой при выполнении трансабдоминального ультразвукового исследования (ТАУЗИ) – случайная выборка и 48 специально отобранных идентичных по полу и возрасту детей 1 группы здоровья (специальная выборка) составили контрольную группу (КГ). При катамнестическом наблюдении в течение 5 лет было обследовано 96 детей с ЖКБ, из них в возрасте 0-12 мес. было 12 (12,5%) детей; 2-3 года – 12 (12,5%); 4-7 лет – 16 (16,7%); 8 - 11 лет - 20 (20,8%); 12- 15 лет - 36 (37,5%) детей (Рисунок 1).

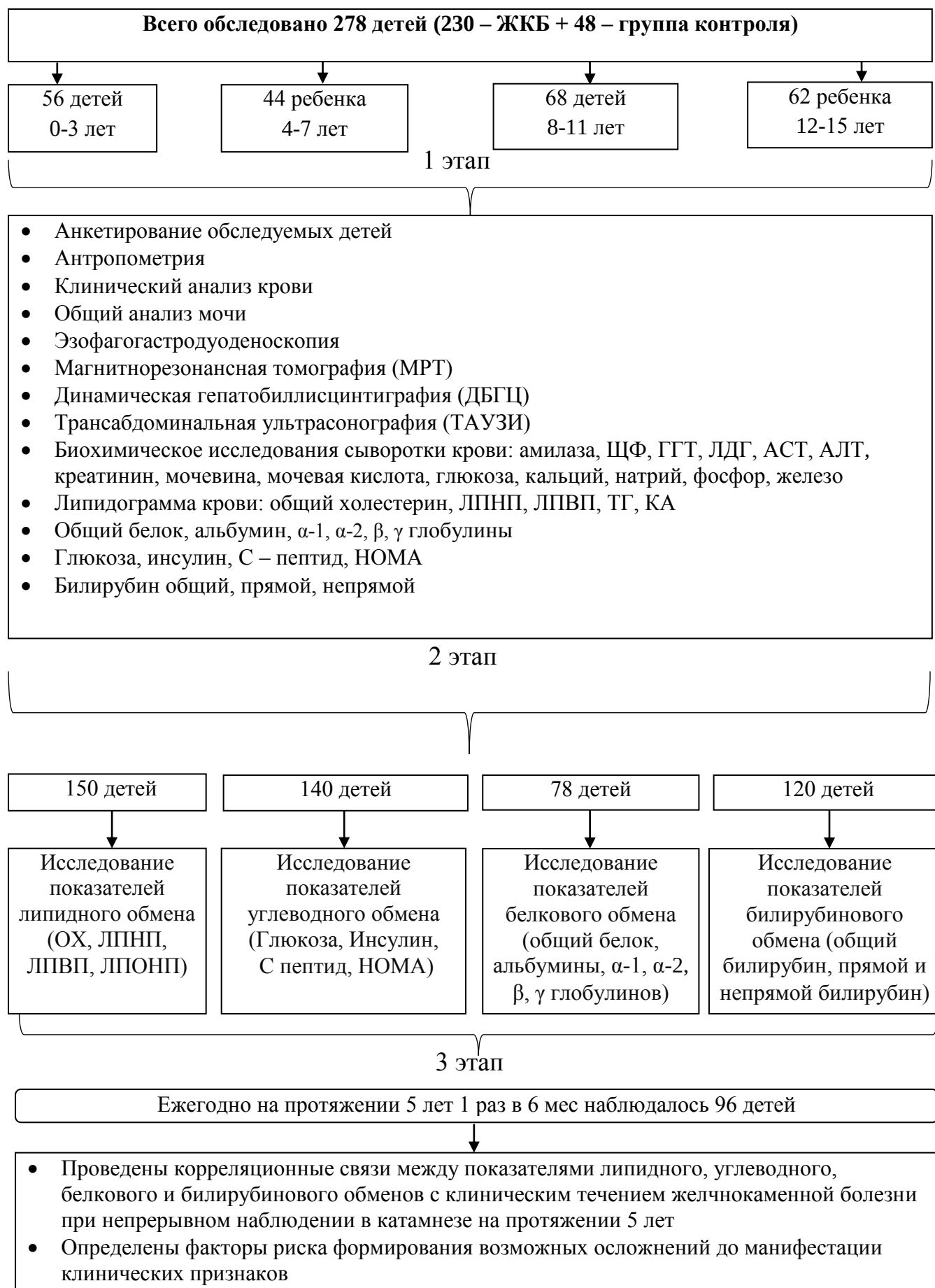


Рисунок – 1 Дизайн исследования

Критериями включения в исследование были: дети, страдающие бессимптомной формой ЖКБ, когда конкременты были случайной диагностической находкой при выполнении ТАУЗИ.

Критерии исключения: дети с конкрементами в желчном пузыре при врожденных пороках сердца, гемолитических анемиях, холестатических болезнях печени, ЖКБ болевая форма.

2.2 Методы исследования

Всем детям выполнялись: сбор анамнеза, общеклинические, лабораторные исследования крови, мочи, кала. Оценивались: течение беременности и родов, особенности вскармливания ребенка на первом году жизни. Изучали структуру заболеваемости и наследственную предрасположенность по желчнокаменной болезни, ожирению, гипертонической болезни, сахарному диабету у лиц первой и второй линиях родства.

Оценку физического развития детей проводили по стандартам ВОЗ с использованием программы WHO Anthro Plus 1.0.4 (2007), для детей от 0 до 5 лет и от 5 до 19 лет с определением значений средних величин массы тела (МТ), роста (длины тела, ДТ) и индекса массы тела (ИМТ), и по значениям величины Z-score, число стандартных отклонений (Standard Deviation Score, SDS), на которое значение антропометрического показателя отличается от медианного значения в стандартной популяции. При расчете значений Z-scores для детей исследуемой выборки считали, что для стандартной популяции они равны нулю. Таким образом, величина отклонения выборочных значений Z-score от нуля указывала на отклонение показателей физического развития детей этой группы от стандартной популяции. Были рассчитаны следующие показатели:

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

В соответствии с рекомендациями ВОЗ интерпретация полученных

значений Z-scores проводилась по следующим критериям:

✓ WAZ: значения < -2 SDS расценивали как дефицит массы тела, показатели от -2 до $+2$ SDS принимали за норму, при $> +2$ SDS массу тела считали избыточной или устанавливали диагноз ожирение;

✓ HAZ: при < -2 SDS диагностировали низкорослость, значения от -2 до $+2$ SDS – принимали за норму, показатели $> +2$ SDS считали критериями высокорослости;

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

При выполнении лабораторных исследований оценивали показатели холестеринового, белкового, углеводного и показателей билирубина. Биохимический анализ сыворотки крови включал определение общего белка и его фракций (методом электрофоретического фракционирования); ферментов – аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ) по методу Рейтмана и Френкеля, щелочной фосфатазы (ЩФ), гамма-глутаматтранспептидазы (ГГТ); лактатдегидрогеназы (ЛДГ) по общепринятым методам; общий холестерин (ОХ), липопротеиды низкой плотности (ЛПНП), липопротеиды высокой плотности (ЛПВП), липопротеиды очень низкой плотности (ЛПОНП), триглицериды. (ТГ) (метод Ильяка); билирубин (общий, прямой, непрямой по Ендрашику), глюкоза, креатинин, мочевая кислота, инсулин, С – пептид.

Индекс инсулинорезистентности гомеостатической модели (НОМА) рассчитывали по формуле: $\text{НОМА-IR} = (\text{глюкоза в плазме натощак (ммоль/л)} \times \text{инсулин в сыворотке натощак (мкЕД/мл)}) / 22,5$ (Cuartero B., 2007).

Коэффициент атерогенности определялся по формуле (КА): $\text{КА} = (\text{ОХС} - \text{ЛПВП}) / \text{ЛПВП}$. Исследования в 1 год наблюдения проводили 1 раз в 3 мес, 2-5 годы – 1 раз в 6 мес.

Исходно всем детям для оценки анатомо-топографического состояния желчевыводящих путей, в том числе внутripеченочных желчных протоков

проводилось трансабдоминальное ультразвуковое исследование (ТАУЗИ), для дифференцировки образований - камень, полип, киста после первичного осмотра выполнялась магнитно-резонансная томография (МРТ). Состояние буферной функции желчного пузыря и сфинктеров билиарной системы контролировали с помощью динамической гепатобилисцинтиграфии (ДГБСГ) – 1 раз в 6 мес. По показаниям выполняли эзофагогастродуоденоскопию (ЭГДС) с использованием фиброскопа фирмы "ОЛИМПУС", модель GJP-2, PGF-S. Количество проведенных исследований и методы обследования указано в Таблице 1.

Таблица 1- Методы исследования

№ п/п	Наименование исследований	Число детей	Число исследований
1.	Клинический анализ крови	278	278
2.	Общий анализ мочи	278	278
3.	Эзофагогастродуоденоскопия	30	30
4.	Магнитнорезонансная томография (МРТ)	230	230
5.	Динамическая гепатобилисцинтиграфия (ДБГЦ)	230	230
6.	Трансабдоминальная ультрасонография (ТАУЗИ)	278	2376
7.	Биохимическое исследования сыворотки крови: амилаза, ЩФ, ГГТ, ЛДГ, АСТ, АЛТ, креатинин, мочевины, мочевого кислоты, глюкоза, кальций, натрий, фосфор, сывороточное железо	198	2376
8.	Липидограмма сыворотки крови: ОХ, ЛПНП, ЛПВП, ЛПОНП, ТГ, КА	150	2700
9.	Белковые фракции сыворотки крови: общий белок, альбумин, α -, β -, γ глобулины	78	1404
10.	Глюкоза, Инсулин, С – пептид, НОМА	140	2520
11.	Билирубин общий, прямой, непрямой	120	2160

2.3 Характеристика статистических методов, используемых в работе

Результаты исследований регистрировались на индивидуальных картах с их кодированием для дальнейшей статистической обработки в программе Statistica 10.0. Использовались: дисперсионный анализ, таблица сопряженности признаков, диагностический коэффициент и информативность признаков по Кульбаку. Количественные показатели оценивались с помощью вычисления средних значений, средней ошибки, максимальных и минимальных значений, сравнением средних с вычислением t-критерия Стьюдента и определением статистической значимости $p < 0,05$. Влияние признаков изучалось с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Причинно-значимые факторы риска оценивались по четырехпольным таблицам с определением критерия Пирсона.

Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОВЕДЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1 Клиническая характеристика детей с желчнокаменной болезнью

Мы изучили структуру заболеваемости и наследственную предрасположенность по желчнокаменной болезни, ожирению, гипертонической болезни, сахарному диабету у лиц первой и второй линиях родства. Оценивали течение беременности и родов, особенности вскармливания ребенка на первом году жизни. Оценку физического развития детей проводили по стандартам ВОЗ с использованием программы WHO Anthro Plus 1.0.4 (2007) для детей от 0 до 5 лет и от 5 до 19 лет с определением значений средних величин МТ, ДТ, ИМТ, и по значениям величины Z-score. Был рассчитан уровень прогностической значимости по Кульбаку.

Нами оценены возраст и пол 278 детей, вошедших в исследование. Дети с ЖКБ составили основную группу 230 детей, из них 110 мальчиков и 120 девочек. 48 детей составили контрольную группу (Таблица 2).

Таблица 2 - Распределение по полу и возрасту наблюдаемых детей (n=278), n (%)

Возраст, гг.	Дети с ЖКБ, n=230		Дети КГ, n=48	
	Мальчики, n=110	Девочки, n=120	Мальчики, n=24	Девочки, n=24
0-3 лет	36 (15,6)	20 (8,9)	7 (14,5)	5 (10,4)
4-7 лет	20 (8,9)	24 (10,4)	5 (10,4)	6 (12,5)
8-11 лет	20 (8,9)	48 (20,9)	6 (12,5)	7 (14,5)
12-15 лет	34 (14,8)	28 (12,2)	6 (12,5)	6 (12,5)
Итого	110 (47,8)	120 (52,2)	24 (50,0)	24 (50,0)
	230 (100)		48 (100)	

Как представлено в Таблице 2 исследуемые группы детей сопоставимы по полу и возрасту.

Наследственные факторы играют важную роль в патогенезе обменных нарушений (Григорьев К.И., 2023). В связи с этим представляло интерес изучение наследственной предрасположенности по желчнокаменной болезни, ожирению, гипертонической болезни, сахарному диабету, ишемической болезни сердца, атеросклерозу у детей с ЖКБ (Таблица 3).

Таблица 3 - Частота наследственной отягощенности у детей (n=278), n (%)

Заболевание	Дети с ЖКБ, n=230	Дети КГ, n=48
Не отягощена	0 (0,0)	42 (87,5)
ЯБЖ, ЯБДК, ХГД	142 (61,7)*	8 (16,7)
Ожирение	52 (22,6)*	4 (8,3)
ГБ	42 (18,3)	9 (18,8)
СД-2	30 (13,0)	6 (12,5)
ЖКБ	80 (34,7)*	3 (6,25)
ИБС	30 (13,0)*	2 (4,2)
АС	20 (8,7)	2 (4,2)

Примечание: * - статистически значимые различия между группами, $p < 0,05$

Как видно из Таблицы 3 у наблюдаемых детей наследственная отягощенность преобладала по заболеваниям органов пищеварения (142 - 61,7%), более трети детей – по ЖКБ (80 - 34, 7%), у каждого пятого – по ожирению (52 – 22,6%) и ГБ (42 - 18,3%), а у каждого десятого – по сахарному диабету 2 типа (30- 13,0%). Тогда как у большинства детей контрольной группы (42 - 87,5%) не было наследственной отягощенности по заболеваниям пищеварительного тракта.

Известно, что внутриутробная гипоксия является одним из факторов риска развития метаболических нарушений у плода [63].

Анализ полученных данных показал, что практически у половины (98 - 42,6%) наблюдаемых детей с ЖКБ имела место внутриутробная гипоксия и асфиксия, тогда как у большинства детей контрольной группы было нормальное течение перинатального периода (42 - 87,5%).

Не менее, важное, значение для состояния здоровья ребенка имеет патология беременности (Таблица 4).

Таблица 4 - Течение беременности у матерей наблюдаемых детей (n=278), n (%)

Заболевание	Дети с ЖКБ, n=230	Дети КГ, n=48
Нет угрозы	146 (63,5)	45 (93,7)
Угроза в 1 половине	58 (25,2)*	3 (6,3)
Угроза во 2 половине	26 (11,3)	0 (0,0)
Итого	230 (100,0)	48 (100,0)

Примечание: * - статистически значимые различия между группами, $p < 0,05$

Как представлено в Таблице 4 несмотря на то что у 146 (63,5%) матерей с ЖКБ беременность протекала без особенностей, более чем у трети (84 - 36,5%) беременных отмечалась угроза прерывания последней, для сохранения которой назначались ГКС. Учитывая, что ГКС не метаболизируются печенью плода, их прием мог способствовать формированию желчных камней уже внутриутробно. Прием ГКС во время беременности представлен в Таблице 5.

Таблица 5 - Частота приема гормональных лекарственных средств матерью во время беременности у детей (n=278), n (%)

Прием ГКС	Дети с ЖКБ, n=230	Дети КГ, n=48
Получали ГКС	124 (54,3)*	8 (16,7)
Не получали ГКС	106 (45,7)	40 (83,3)
Итого	230 (100,0)	48 (100,0)

Примечание: * - статистически значимые различия между группами, $p < 0,05$

Как представлено в Таблице 5 более половины матерей во время беременности принимали гормональные препараты. Обращало на себя внимание, что большинство матерей с ЖКБ принимали ГКС более 5 лет до беременности

(143 - 62,1%). Это могло способствовать внутриутробному формированию холестериновых желчных камней.

Известно, что как низкая, так и избыточная массы тела при рождении могут служить в последующем факторами риска формирования метаболических нарушений, таких как ожирение, образование конкрементов в желчном пузыре и др. [63]. В связи с этим представляло интерес изучить показатели массы тела у детей на момент рождения (Таблица 6).

Таблица 6 -Масса тела при рождении у наблюдаемых детей (n=278), n (%)

Масса тела	Дети с ЖКБ, n=230	Дети КГ, n=48
1501-2500	22 (9,5)*	2 (4,1)
2501-4000	150 (64,7)	39 (81,2)
4001-5000	58 (25,2)*	7 (14,6)
Итого	230 (100)	48 (100,0)

Примечание: * - статистически значимые различия между группами, $p < 0,05$

Как видно из Таблицы 6 22 (9,5%%) ребенка имели низкую массу тела при рождении и 58 (25,2%) детей высокую, тогда как большинство детей контрольной группы родились с нормальной массой тела.

Оценка физического развития детей на момент осмотра по центилям представлена в Таблице 7.

Таблица 7 - Физическое развитие у наблюдаемых детей (n=278), n (%)

Физическое развитие	Дети с ЖКБ, n=230	Дети КГ, n=48
Ниже среднего	30 (13,1)	3 (6,25)
Среднее	50 (21,7)*	34 (70,8)
Выше среднего	150 (65,2)*	11 (22,9)
Итого	230 (100)	48 (100,0)

Примечание: * - статистически значимые различия между группами, $p < 0,05$

Были установлены статистически значимые различия. Среди детей с ЖКБ преобладали дети с уровнем физического развития выше среднего (150 - 65,2%), в то время как дети контрольной группы имели преимущественно средний уровень физического развития (34 - 70,8%).

Были оценены антропометрические показатели у детей с ЖКБ (Таблица 8).

Таблица 8 - Средние значения антропометрических показателей у исследуемых групп детей (n=278), $M \pm m$

Показатели	Дети с ЖКБ, n=230	Дети КГ, n=48
МТ(кг)	61,71±22,85*	49,75±16,05
ИМТ	26,75±1,52	21,70 ±1,42
ДТ (см)	152,19±16,12	150,03± 16,17

Примечание: * - статистически значимые различия между группами, $p < 0,05$

Как видно из Таблицы 8 у детей с ЖКБ показатели физического развития статистически значимо отличались по массе тела в сторону увеличения от таковых показателей контрольной группы.

Также оценку физического развития детей проводили по значениям величины Z-score (Таблице 9).

Таблица 9 - Средние величины Z-score показателей физического развития у детей (n=278), $M \pm m$, $p < 0,05$

Показатели	Дети с ЖКБ, n=230	Дети КГ, n=48
Отношение массы тела к возрасту (WAZ)	2,262±1,503*	0,091±1,211
Отношение роста к возрасту (HAZ);	2,36±1,001*	1,26±1,012
Отношение ИМТ к возрасту (BAZ).	2,006±1,012*	0,126±1,110

Как видно из Таблицы 9 выявлены статистически значимые различия по всем показателям в сторону увеличения у детей с ЖКБ по сравнению с КГ.

Не мало, важное, значение для состояния здоровья ребенка имеет характер вскармливания. Разнообразные биологические, химические и иммунологические факторы грудного молока оказывают мощное позитивное влияние на становление, развитие и функционирование всех органов и систем детского организма, а также является профилактикой развития метаболических нарушений у детей (Таблица 10).

Таблица 10 - Характер вскармливания наблюдаемых детей (n=278), n (%)

Характер вскармливания	Дети с ЖКБ, n=230	Дети КГ, n=48
Естественное	32 (13,9)*	30 (62,5)
Смешанное	63 (27,4)	17 (35,4)
Искусственное	135 (58,6)*	1 (2,1)
Итого	230 (100,0)	48 (100,0)

Примечание: * - статистически значимые различия между группами, $p < 0,05$

Обращало на себя внимание, что большинство детей (135 - 58,6%) с ЖКБ находились на искусственном вскармливании, 63 (27,4%) ребенка были на смешанном вскармливании, тогда как большинство детей контрольной группы (30 - 62,5%) - на естественном. Треть (17 – 35,4%) были на смешанном и лишь 1 (2,1 %) ребенок находился на искусственном вскармливании.

Для выявления основных промоторов заболевания у детей с ЖКБ был рассчитан уровень прогностической значимости каждого признака: наследственная предрасположенность по отцовской и материнской линиям по ЖКБ, СД 2, ожирению, АС, прием ГКС, высокий уровень физического развития по линиям отца и матери, по формуле Кульбака. Если суммарный диагностический коэффициент >1 , прогноз считается благоприятным, а степень формирования ЖКБ у ребенка минимальной. При значении $<1,0$ прогноз неблагоприятный – высок риск образования ЖКБ. Нами представлены только неблагоприятные признаки формирования метаболических нарушений у sibсов больных детей (Таблица 11).

Таблица 11 - Анамнестические признаки и клинические симптомы, являющиеся факторами риска формирования ЖКБ у детей

Признак	Признак	DK	i	инф-ть %
Наследственная отягощенность по отцовской линии по ЖКБ	Масса тела ребенка более 4000г	-24	271.5	95
Наследственная отягощенность по материнской линии по ЖКБ	Масса тела ребенка более 4000г	-20	110,1	95
Наследственная отягощенность по отцовской и материнской линии по СД2	Масса тела ребенка более 4000г	-22	126.9	95
Наследственная отягощенность по отцовской и материнской линии по ожирению	Масса тела ребенка более 4000г	-20	226.4	95
Наследственная отягощенность по отцовской и материнской линии по АС	Масса тела ребенка более 4000г	-20	110.1	95
Наследственная отягощенность по отцовской и материнской линии по ЖКБ	Гипоксия и асфиксия в родах	-22	110.1	95
Наследственная отягощенность по отцовской и материнской линии по СД2	использование ГКС	-20	111.1	95
Прием гормональных контрацептивов	Масса тела ребенка более 4000г	-26	471.4	95
Прием ГКС во время беременности	Масса тела ребенка более 4000г	-20	110,1	95
Высокий уровень физического развития, женский пол	Масса тела ребенка более 4000г	-21	111,1	95
Высокий уровень физического развития, мужской пол	Искусственное вскармливание	-26	471.4	95
Высокий уровень физического развития, женский пол	Масса тела ребенка более 4000г	-26	471.4	95
Высокий уровень физического развития, женский пол	Искусственное вскармливание	-21	117.4	95

Таким образом, наличие избыточной массы тела, сахарного диабета 2-го типа, артериальной гипертензии и АС у лиц по женской и отцовской линии в

сочетании с высокой массой тела при рождении или гиперстеническим типом конституции, а также искусственным вскармливанием являются прогностически неблагоприятными признаками для формирования метаболических нарушений у сибсов больных детей. Полученные данные совпадают с ранее представленными работами при ЖКБ у детей [26].

Результаты полученных исследований были подтверждены расчетом коэффициента ранговой корреляции Спирмена (Рисунок 2).

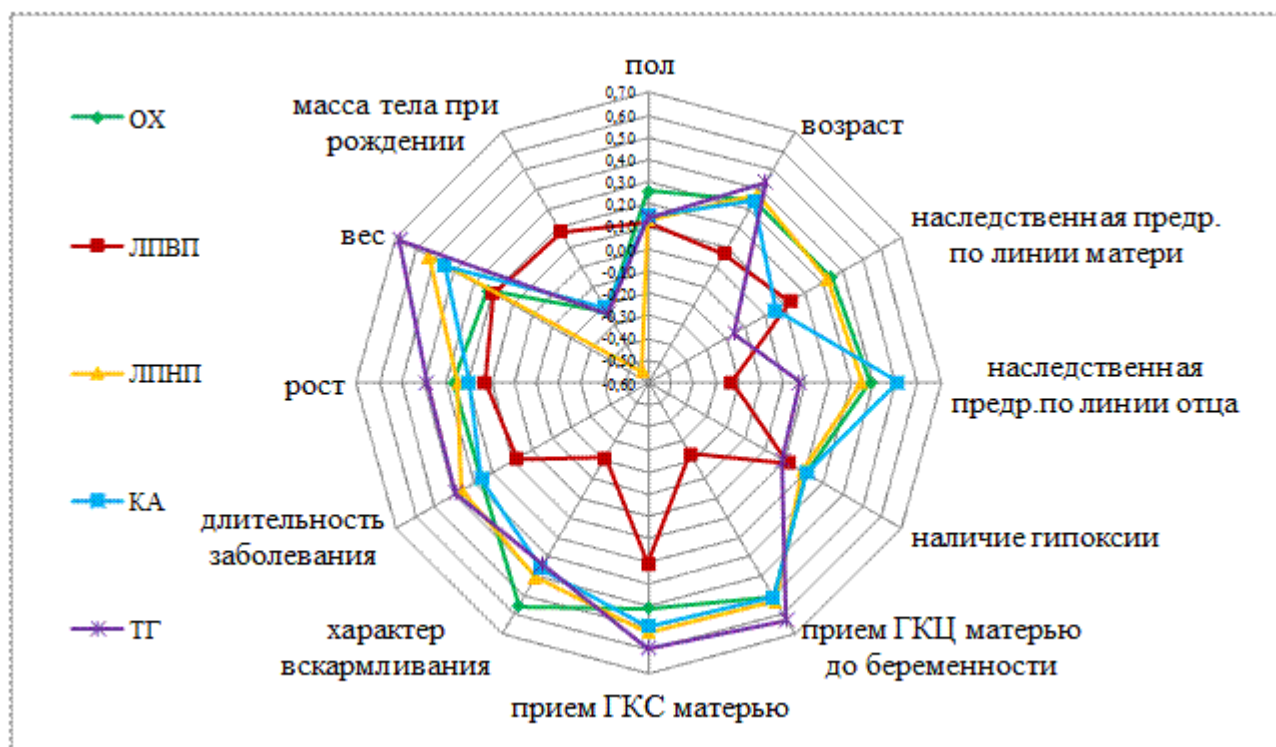


Рисунок 2 - Причинно-значимые клинические факторы формирования дислипидемий

Как видно из Рисунка 2 наиболее значимые связи выявлены между возрастом ребенка, массой тела, наследственной предрасположенностью, характером вскармливания, приемом ГКС, ГКЦ матерью до беременности, изменениями липопротеидов низкой плотности и триглицеридами, что совпадает с результатами ранее выполненных исследований о причинно-значимых факторах формирования желчных камней в детском возрасте [26].

3.2. Состояние липидного обмена у детей с желчнокаменной болезнью

Известно, что ЖКБ сопровождается изменениями в липидном обмене с повышением в сыворотке крови ОХ, ЛПНП и ЛПОНП, ТГ. Дислипидемия в периоде новорожденности является физиологической и не приводит к патологическим изменениям в печени и желчных путях. Представляло интерес изучить состояние липидного обмена у детей с ЖКБ и определить их роль при формировании конкрементов в желчном пузыре.

Исследования были выполнены у 150 детей с ЖКБ в возрасте от рождения до 15 лет и 48 детей составили контрольную группу. Частота изменений липидного обмена у детей с ЖКБ представлена в Таблице 12.

Таблица 12 - Изменения липидного обмена у детей (n=198), n (%)

Показатели		Дети с ЖКБ, n=150	Дети КГ, n=48
ОХ	норма	64 (42,6)	44 (91,7)
	снижено	0 (0,0)	0 (0,0)
	повышено	86 (57,4)*	4 (8,3)
Итого		150 (100,0)	48 (100,0)
ТГ	норма	90 (60,0)	48 (100,0)
	снижено	0 (0,0)	0 (0,0)
	повышено	60 (40,0)	0 (0,0)
Итого		150 (100,0)	48 (100,0)
КА	норма	110 (73,0)	48 (100,0)
	снижено	0 (0,0)	0 (0,0)
	повышено	40 (27,0)	0 (0,0)
Итого		150 (100,0)	48 (100,0)

Примечание: * - статистически значимые различия между группами, $p < 0,05$

Как видно из Таблицы 12 изменения липидного обмена сопровождались повышением уровня ОХ более чем у половины детей (86 - 57,4%), ТГ – у 60 (40,0%) детей. КА был повышен у трети (40 - 27,0%) детей. При этом в

контрольной группе ОХ был повышен только у 4 (8,3%) детей, ТГ и КА были нормальными. Повышение ОХ у части детей контрольной группы можно объяснить физиологической гиперхолестеринемией у детей раннего возраста.

Нами была изучена частота изменений фракций холестерина у детей с желчнокаменной болезнью (Таблице 13).

Таблица 13 - Изменения фракций холестерина у детей (n=198), n (%)

Показатели		Дети с ЖКБ, n=150	Дети КГ, n=48
ЛПВП	норма	52 (34,7)	44 (91,6)
	снижено	60 (40,0)	0 (0,0)
	повышено	38 (25,3)*	4 (8,3)
Итого		150 (100,0)	48 (100,0)
ЛПНП	норма	14 (9,3)	48 (100,0)
	снижено	0 (0,0)	0 (0,0)
	повышено	136 (90,7)	0 (0,0)
Итого		150 (100,0)	48 (100,0)
ЛПОНП	норма	128 (85,4)	48 (100,0)
	снижено	2 (1,3)	0 (0,0)
	повышено	20 (13,3)	0 (0,0)
Итого		150 (100,0)	48 (100,0)

Примечание: * - статистически значимые различия между группами, $p < 0,05$

Как видно из Таблицы 13 при изучении частоты изменений фракций холестерина было выявлено: ЛПВП были снижены у 60 (40,0%) детей, ЛПНП в сторону повышения менялись у 136 (90,7%) детей, ЛПОНП были повышены у 20 (13,3%). В контрольной группе изменений фракций выявлено не было.

Учитывая, что физиологическая дислипидемия у здоровых новорожденных нивелируется к 3 годам, представляло интерес изучить состояние липидного обмена у детей с желчнокаменной болезнью в зависимости от возраста ребенка.

Нами была изучена частота изменений липидного обмена у детей с желчнокаменной болезнью в зависимости от возраста, представлена в Таблице 14.

Таблица 14 – Изменения липидного обмена в зависимости от возраста у наблюдаемых детей (n=198), n (%)

Показатели		Дети с ЖКБ, n=150				Дети КГ, n=48			
		0-3 лет, n=42	4-7 лет, n=24	8-11 лет, n=50	12-15 лет, n=34	0-3 лет, n=12	4-7 лет, n=12	8-11 лет, n=12	12-15 лет, n=12
ОХ	норма	24 (57,0)	12 (50,0)	22 (44,0)	7 (23,8)	11 (91,7)	12 (100,0)	11 (91,7)	10 (83,3)
	снижено	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	повышено	18 (43,0)*	12 (50,0)*	28 (56,0)*	24 (76,2)*	1 (8,3)	0 (0,0)	1 (8,3)	2 (16,6)
Итого		42 (100,0)	24 (100,0)	50 (100,0)	34 (100,0)	12 (100,0)	12 (100,0)	12 (100,0)	12 (100,0)
ТГ	норма	37 (88,1)	18 (75,0)	30 (60,0)	6 (17,6)	12 (100,0)	12 (100,0)	12 (100,0)	12 (100,0)
	снижено	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	повышено	5 (11,9)	6 (25,0)	20 (40,0)	28 (82,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Итого		42 (100,0)	24 (100,0)	50 (100,0)	34 (100,0)	12 (100,0)	12 (100,0)	12 (100,0)	12 (100,0)
КА	норма	33 (78,5)	24 (100,0)	33 (66,0)	20 (58,8)	12 (100,0)	12 (100,0)	12 (100,0)	12 (100,0)
	снижено	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	повышено	9 (21,4)	0 (0,0)	17 (34,0)	14 (41,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Итого		42 (100,0)	24 (100,0)	50 (100,0)	34 (100,0)	12 (100,0)	12 (100,0)	12 (100,0)	12 (100,0)

Примечание: * - статистически значимые различия между группами, $p < 0,05$

Как представлено в Таблице 14 показатели ОХ либо сохранялись на исходных цифрах, либо имели тенденцию к повышению с возрастом ребенка. Так, повышение ОХ отмечается практически у половины детей от рождения до 7 лет и далее его частота продолжает нарастать к пубертатному периоду у большинства детей с ЖКБ. У детей контрольной группы выявлены иные закономерности: повышение ОХ значимо чаще выявляется у детей от рождения до 3 лет, затем у большинства детей показатели ОХ снижаются до референсных значений и, начиная с 12 до 15 лет, у части детей вновь повышаются, однако, не превышают референсные значения.

Полученные данные были подтверждены при изучении абсолютных показателей (Рисунок 3).

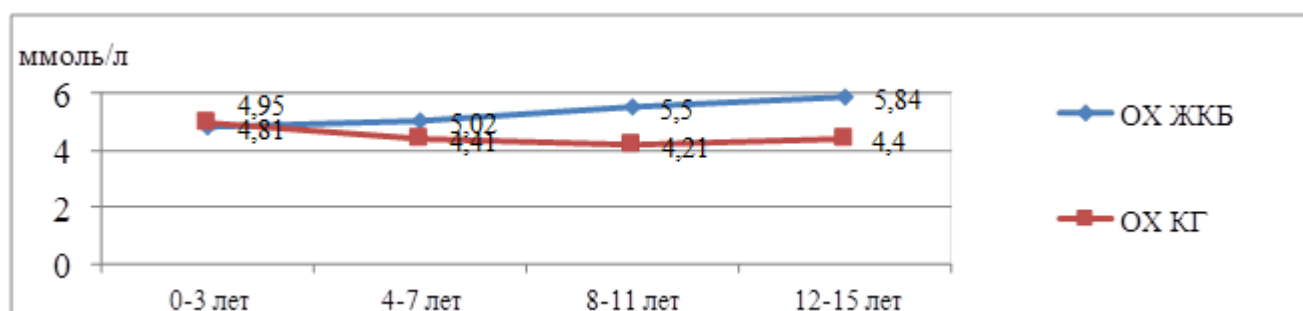


Рисунок 3 - Изменения липидного комплекса в зависимости от возраста у наблюдаемых детей (n=198), $M \pm m$

Как представлено на Рисунке 3 средние показатели общего холестерина не только не снижаются до референсных значений к трем годам, а напротив, с возрастом ребенка имеют тенденцию к нарастанию, достигая статистически значимых различий по сравнению с исходной гиперхолестеринемией. Полученные данные указывают на то, что физиологическая гиперхолестеринемия у детей с ЖКБ переходит в патологическую и сохраняется до 15 лет. Тогда как у здоровых детей физиологическая гиперхолестеринемия нормализуется к 3 годам.

Частота изменений фракций холестерина у детей с желчнокаменной болезнью в зависимости от возраста, представлена в Таблице 15.

Таблица 15 - Изменения фракций холестерина в зависимости от возраста у детей (n=198), n (%)

Показатели		Дети с ЖКБ, n=150				Дети КГ, n=48			
		0-3 лет, n=42	4-7 лет, n=24	8-11 лет, n=50	12-15 лет, n=34	0-3 лет, n=12	4-7 лет, n=12	8-11 лет, n=12	12-15 лет, n=12
ЛПВП	норма	18 (42,9)	16 (66,6)	8 (16,0)	10 (29,4)	12 (100,0)	12 (100,0)	11 (91,7)	10 (83,3)
	снижено	14 (33,3)	4 (16,7)	22 (44,0)	20 (58,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	повышено	10 (23,8)	4 (16,7)	20 (40,0)	4 (11,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (8,3)	2 (16,6)
Итого		42 (100,0)	24 (100,0)	50 (100,0)	34 (100,0)	12 (100,0)	12 (100,0)	12 (100,0)	12 (100,0)
ЛПНП	норма	4 (9,5)	2 (8,3)	4 (8,0)	4 (11,8)	12 (0,0)	12 (100,0)	12 (100,0)	12 (100,0)
	снижено	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	повышено	38 (90,5)	22 (91,7)	46 (92,0)	30 (88,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Итого		42 (100,0)	24 (100,0)	50 (100,0)	34 (100,0)	12 (100,0)	12 (100,0)	12 (100,0)	12 (100,0)
ЛПОНП	норма	40 (95,2)	18 (75,0)	44 (88,0)	26 (76,4)	12 (100,0)	12 (100,0)	12 (100,0)	12 (100,0)
	снижено	0 (0,0)	2 (8,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	повышено	2 (4,8)	4 (16,7)	6 (12,0)	8 (23,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Итого		42 (100,0)	24 (100,0)	50 (100,0)	34 (100,0)	12 (100,0)	12 (100,0)	12 (100,0)	12 (100,0)

Примечание: * - статистически значимые различия между группами, $p < 0,05$

Как видно из Таблицы 15 у большинства детей исследуемой группы были выявлены нарушения липидного обмена, сопровождающиеся повышением уровня ЛПНП (38 - 90,5%, 22 - 91,7%, 46 - 92,0%, 30 - 88,2% соответственно, $p < 0,05$) и снижением ЛПВП (14 - 33,3%, 4 - 16,7%, 22 - 44,4%, 20 - 58,8% соответственно, $p < 0,05$) во всех возрастных группах. В контрольной группе все показатели оставались нормальными, за исключением ЛПВП, незначительное повышение которых отмечалось у части детей в возрасте от 8 до 11 лет (1 – 8,3%) и 12 - 15 лет (2 - 16,6%), что соответствует динамике физиологических изменений ЛПВП в возрастном аспекте.

Полученные данные были подтверждены изучением абсолютных показателей (Рисунок 4).

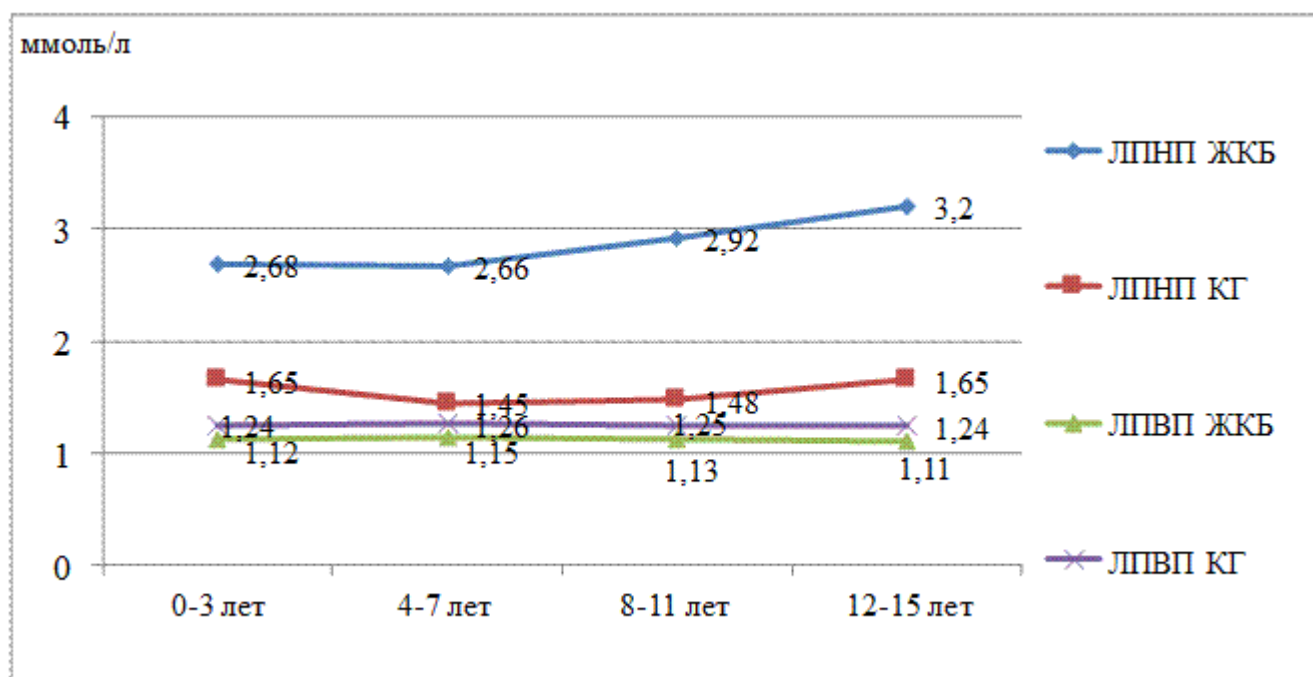


Рисунок 4 - Изменения фракций холестерина в зависимости от возраста у детей (n=198), $M \pm m$

Как видно из Рисунка 4 у детей с ЖКБ дислипидемия сохранялась от рождения до 15 лет. С возрастом показатели ОХ и ЛПНП имели тенденцию к нарастанию, тогда как ЛПВП были ниже референсных значений во все возрастные периоды. Отсутствие значимых различий показателей между

возрастными группами и, напротив, статистически значимые различия между исходными значениями холестерина и его фракций с показателями в возрасте 15 лет указывает на то, что ребенок, родившийся с дислипидемией, не только сохраняет ее до 15-летнего возраста, но и имеет тенденцию к нарастанию.

Полученные данные были уточнены при расчете критерия Пирсона (χ^2) (Таблица 16 и 17).

Таблица 16 - Влияние возраста ребенка на липидный обмен у детей (n=150), χ^2

Возраст	нарушения липидного обмена		Всего	χ^2
	есть	нет		
Возраст 0–3 лет				
Фактор риска - есть	18	24	42	7,4 (14,9)
Фактор риска - нет	68	40	108	
Всего	86	64	150	
Примечание 7,4<14,9 (крит), незначимо, $p > 0,05$ не влияет				
Возраст 4-7 лет				
Фактор риска - есть	12	12	24	0,6 (10,2)
Фактор риска - нет	74	52	126	
Всего	86	64	150	
Вывод 0,6<10,2 (крит), незначимо, $p > 0,05$ не влияет				
Возраст 8–11 лет				
Фактор риска - есть	28	22	50	0,5 (21,3)
Фактор риска - нет	58	42	100	
Всего	86	64	150	
Примечание: 0,5<21,3 (крит), незначимо, $p > 0,05$ не влияет				
Возраст 12–15 лет				
Фактор риска - есть	26	8	34	7,4 (14,9)
Фактор риска - нет	58	58	116	
Всего	84	66	150	
Примечание 7,4<14,9 (крит), незначимо, $p > 0,05$				

Таблица 17 - Критерии оценки значимости различий исходов в зависимости от воздействия фактора риска: возраста и показателями липидного обмена

Возраст	0-3 лет		4-7 лет		8-11 лет		12-15 лет	
Наименование	Зна- чение	Уро- вень	Зна- чение	Уро- вень	Зна- чение	Уро- вень	Зна- чение	Уро- вень
Критерий χ^2	4,9	0.004	0,61	0,519	0,5	0.166	7.477	0.007
Точный критерий Фишера (двусторонний)	0.0048	p<0,05	0.6543	p>0,05	0.1714	p>0,05	0.0063	p<0,05
Минимальное значение ожидаемого явления	17,9		10,2		21,3		14,9	
Критерии оценки силы связи между фактором риска и исходом								
Наименование критерия	Зна- чение крите- рия	Сила связи*	Зна- чение крите- рия	Сила связи*	Зна- чение крите- рия	Сила связи*	Зна- чение крите- рия	Сила связи*
Критерий ф Критерий V Кра мера Критерий K Чуп рова**	0.339	средняя	0.053	несущес- твенная	0.113	слабая	0.223	Сред- няя
Коэффициент сопряженности Пирсона (C)	0.321	средняя	0.053	несущес- твенная	0.113	слабая	0.218	Сред- няя
Нормированное значение коэффициента Пирсона (C')	0.453	относит- ельно сильная	0.075	несущес- твенная	0.159	слабая	0.308	Сред- няя

Согласно полученным данным, у детей с ЖКБ выявлена связь возраста и

показателей липидного обмена: от рождения до 3 лет - средняя, от 4 до 7 лет ее нет, в возрасте с 8 до 11 лет - слабая, а с 12 до 15 лет - средняя связь.

Выявленные закономерности были подтверждены изучением показателей липидного комплекса в катамнезе на протяжении 5 лет, которые нарастали с длительностью наблюдения. Исходно высокие показатели ОХ постепенно увеличивались и значимо превышали ($p < 0,05$) таковые к 5 годам наблюдения. Та же закономерность сохранялась при изучении показателей ЛПНП, где исходно значимые различия с референсными значениями в сторону повышения сохранялись на протяжении всего периода наблюдения, в то же самое время исходно низкие показатели ЛПВП имели тенденцию к снижению. В отличие от контрольной группы, где показатели липидного обмена находились в пределах референсных значений в течении всего периода наблюдения (Таблица 18).

Взаимосвязь показателей липидного обмена и длительности заболевания представлена на Рисунке 5.

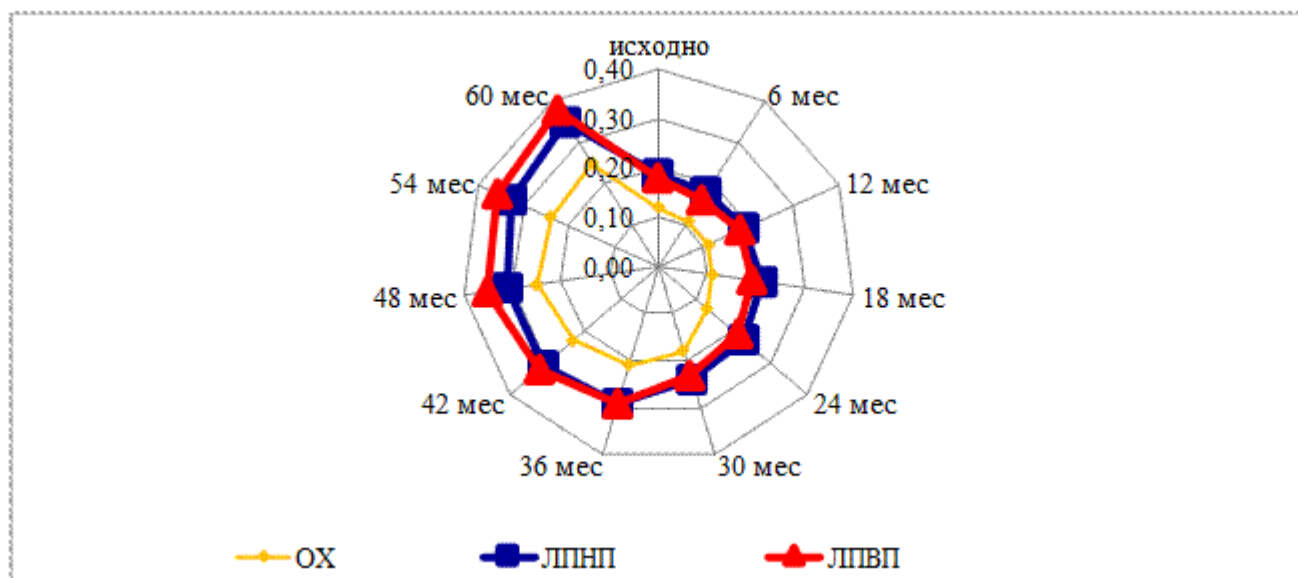


Рисунок 5 - Взаимосвязь показателей липидного обмена и длительности заболевания

Как видно из Рисунка 5 взаимосвязь показателей липидного обмена нарастает с длительностью заболевания.

Таблица 18 - Изменения показателей липидного обмена в течение 60 мес у детей (n=133), M±m

Длительность наблюдения											
Показатели	Исходно	6 мес	12 мес	18 мес	24 мес	30 мес	36 мес	42 мес	48 мес	54 мес	60 мес
Дети с ЖКБ, n=96											
ОХ, ммоль/л	4,85±0,45*	4,88±0,41	4,91±0,32	5,03±0,27	5,10±0,32	4,26±0,32	5,33±0,31	5,41±0,19	5,1±0,31	5,56±0,21	5,71±0,32*
ЛПВП, ммоль/л	1,22±0,18*	1,21±0,19	1,18±0,18	1,17±0,27	1,15±0,18	1,12±0,42	1,12±0,19	1,07±0,17	1,06±0,19	0,91±0,18	0,91±0,19*
ЛПНП, ммоль/л	2,56±0,41*	2,60±0,23	2,61±0,29	2,65±0,44	2,75±0,42	2,81±0,31	2,99±0,35	2,6±0,31	2,81±0,24	2,9±0,24	3,2±0,24*
Дети КГ, n=37											
ОХ, ммоль/л	4,38±0,32	4,32±0,32	4,28±0,41	4,31±0,28	4,36±0,25	4,38±0,21	4,34±0,28	4,32±0,26	4,35±0,31	4,39±0,14	4,45±0,22
ЛПВП, ммоль/л	1,24±0,17	1,22±0,17	1,21±0,16	1,23±0,14	1,24±0,21	1,21±0,31	1,22±0,32	1,23±0,19	1,22±0,17	1,23±0,18	1,23±0,22
ЛПНП, ммоль/л	1,68±0,43	1,75±0,24	1,72±0,27	1,70±0,44	1,75±0,44	1,76±0,44	1,68±0,41	1,67±0,42	1,69±0,24	1,84±0,25	1,86±0,24

Примечание: * - статистически значимые различия между исходными значениями и через 60 мес, p < 0,05

Поскольку показатели липидного комплекса детей контрольной группы статистически значимо не различались с таковыми референсных значений, далее представлены показатели только детей с ЖКБ. Мы проанализировали показатели липидного обмена у детей в различных возрастных группах в течение 60 мес (Таблица 19).

Таблица 19 – Изменения показателей липидного обмена в различных возрастных группах в течение 60 мес у детей (n=96),

M±m

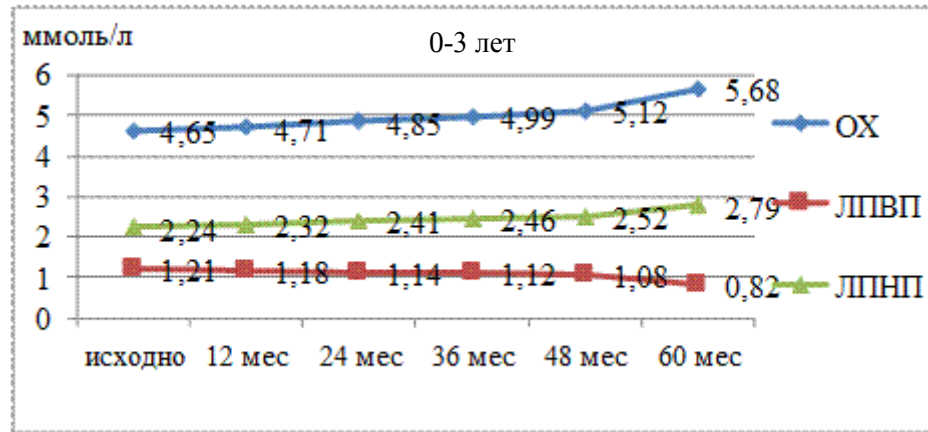
Дети с ЖКБ, n=96											
Показатели	Исходно	6 мес	12 мес	18 мес	24 мес	30 мес	36 мес	42 мес	48 мес	54 мес	60 мес
Возраст 0-3 лет											
ОХ, ммоль/л	4,65±0,45*	4,68±0,44	4,71±0,31	4,75±0,27	4,85±0,31	4,95±0,31	4,99±0,24	5,02±0,24	5,12±0,31	5,23±0,24	5,68±0,31*
ЛПВП, ммоль/л	1,21±0,19*	1,19±0,19	1,18±0,19	1,16±0,27	1,14±0,19	1,12±0,44	1,12±0,27	1,09±0,19	1,08±0,19	0,91±0,19	0,82±0,19*
ЛПНП, ммоль/л	2,24±0,43*	2,28±0,24	2,32±0,27	2,38±0,44	2,41±0,44	2,42±0,44	2,46±0,41	2,48±0,42	2,52±0,24	2,59±0,25	2,79±0,24*
Возраст 4-7 лет											
ОХ, ммоль/л	4,77±0,67*	4,85±0,37	4,89±0,15	4,98±0,29*	4,99±0,37	5,01±0,31	5,02±0,40	5,11±0,37	5,12±0,31	5,52±0,40	5,56±0,37*
ЛПВП, ммоль/л	1,23±0,19*	1,21±0,19	1,19±0,19	1,15±0,27	1,13±0,19	1,11±0,44	1,12±0,27	1,09±0,19	1,07±0,19	0,92±0,19	0,89±0,19*
ЛПНП, ммоль/л	2,26±0,43*	2,29±0,24	2,31±0,27	2,36±0,44	2,39±0,44	2,44±0,44	2,48±0,41	2,51±0,42	2,56±0,24	2,61±0,25	2,82±0,24*

Продолжение таблицы 19

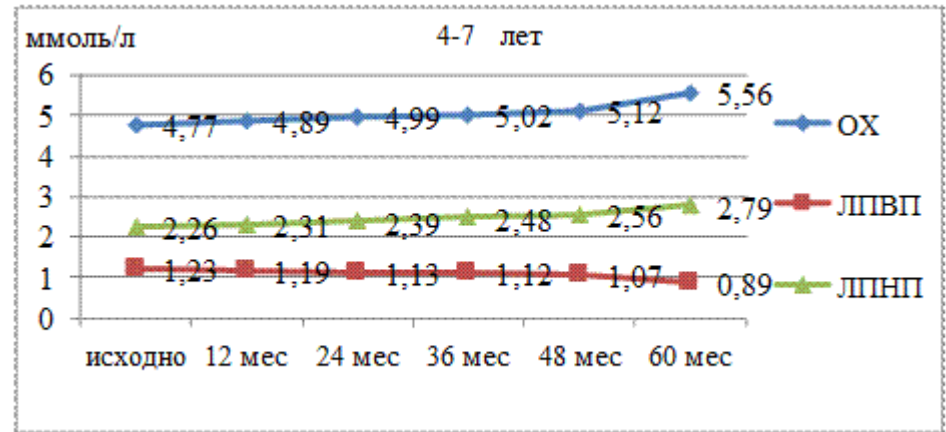
Дети с ЖКБ, n=96											
Показатели	Исходно	6 мес	12 мес	18 мес	24 мес	30 мес	36 мес	42 мес	48 мес	54 мес	60 мес
Возраст 8-11 лет											
ОХ ммоль/л	4,96±0,35*	4,98±0,32	5,05±0,42	5,20±0,35	5,35±0,42	5,55±0,41	5,65±0,55	5,67±0,35	5,69±0,42	5,75±0,41	5,85±0,55*
ЛПВП, ммоль/л	1,23±0,20*	1,23±0,17	1,20±0,21	1,20±0,24	1,20±0,28	1,15±0,35	1,15±0,41	1,20±0,24	1,20±0,28	1,15±0,35	1,15±0,41*
ЛПНП, ммоль/л	2,89±0,47*	2,91±0,44	2,85±0,41	2,93±0,45	3,05±0,54	3,25±0,49	3,55±0,67	2,65±0,45	3,55±0,54	3,56±0,49	3,56±0,67*
Возраст 12-15 лет											
ОХ, ммоль/л	4,99±0,35*	5,01±0,32	5,06±0,42	5,22±0,35	5,34±0,42	5,54±0,41	5,69±0,55	5,71±0,35	5,73±0,42	5,75±0,41	5,82±0,55*
ЛПВП, ммоль/л	1,21±0,20*	1,19±0,17	1,19±0,21	1,17±0,24	1,15±0,28	1,13±0,35	1,11±0,41	0,91±0,24	0,89±0,28	0,84±0,35	0,79±0,41*
ЛПНП, ммоль/л	2,85±0,47*	2,89±0,44	2,91±0,41	2,94±0,45	3,15±0,54	3,26±0,49	3,35±0,67	2,41±0,45	3,37±0,54	3,29±0,49	3,59±0,67*

Примечание: * - статистически значимые различия между исходными значениями и через 60 мес, $p < 0,05$.

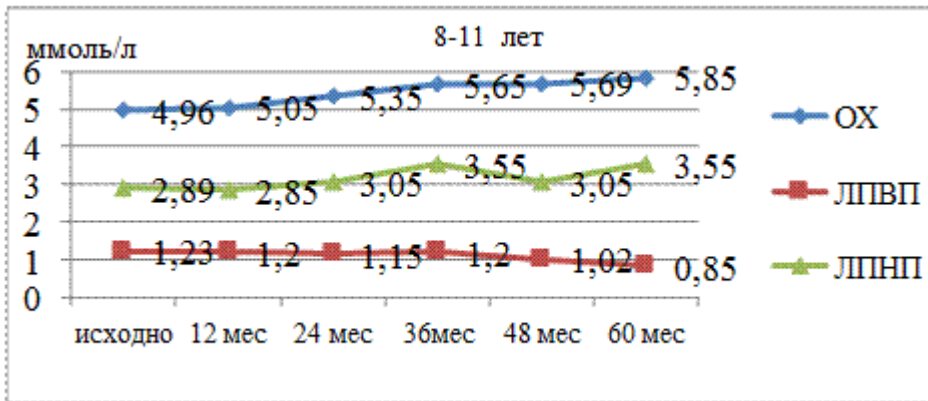
Учитывая, что значимые различия показателей липидного обмена появляются через 12 месяцев от начала наблюдения абсолютные значения будут показаны на Рисунках с периодом наблюдения в 12 месяцев (Рисунки 6 а, б, в, г).



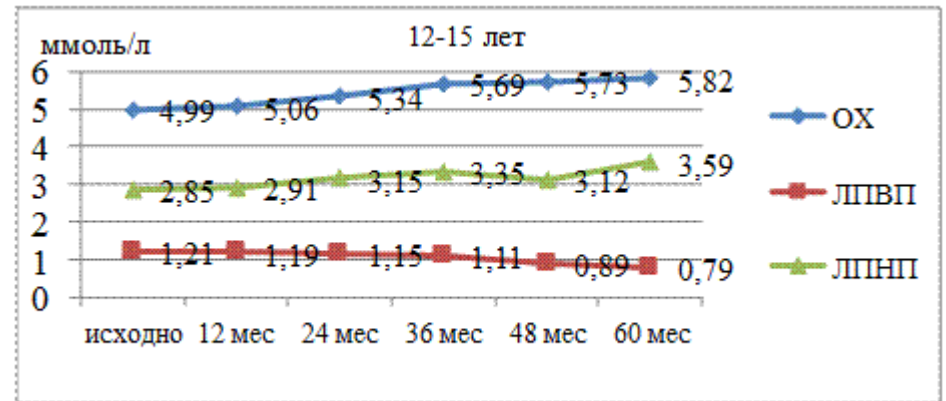
а



б



в



г

Рисунок 6 а, б, в, г - Изменения показателей липидного обмена в течение 60 мес в различных возрастных группах, $M \pm m$

Так, исходные показатели общего холестерина постепенно нарастали и значимо превышали ($p < 0,05$) таковые к 60 месяцу во всех возрастных группах наблюдения.

3. 2.1. Особенности липидного обмена у детей с исходно референсными значениями холестерина и у детей с гиперхолестеринемией

Учитывая, что у 64 (42,4%), детей с ЖКБ на момент обращения показатели ОХ находились в пределах референсных значений и ниже, а у 86 (57,6%) детей исходно имела место гиперхолестеринемия представляло интерес изучить закономерности изменений последнего в возрастном аспекте и в катамнезе на протяжении 5 лет.

При анализе частоты встречаемости детей с различными исходными показателями общего холестерина по возрасту было выявлено, что исходно низкие и референсные значения показателей холестерина выявлялись достоверно чаще у детей от рождения до 3 лет и в возрасте 8 – 11 лет (24 - 38,0% и 22 - 35,0%, соответственно), тогда как в группе детей с гиперхолестеринемией имело место равномерное распределение детей по возрастным группам. Однако фракции холестерина менялись однонаправленно независимо от его исходных значений (Рисунок 7).

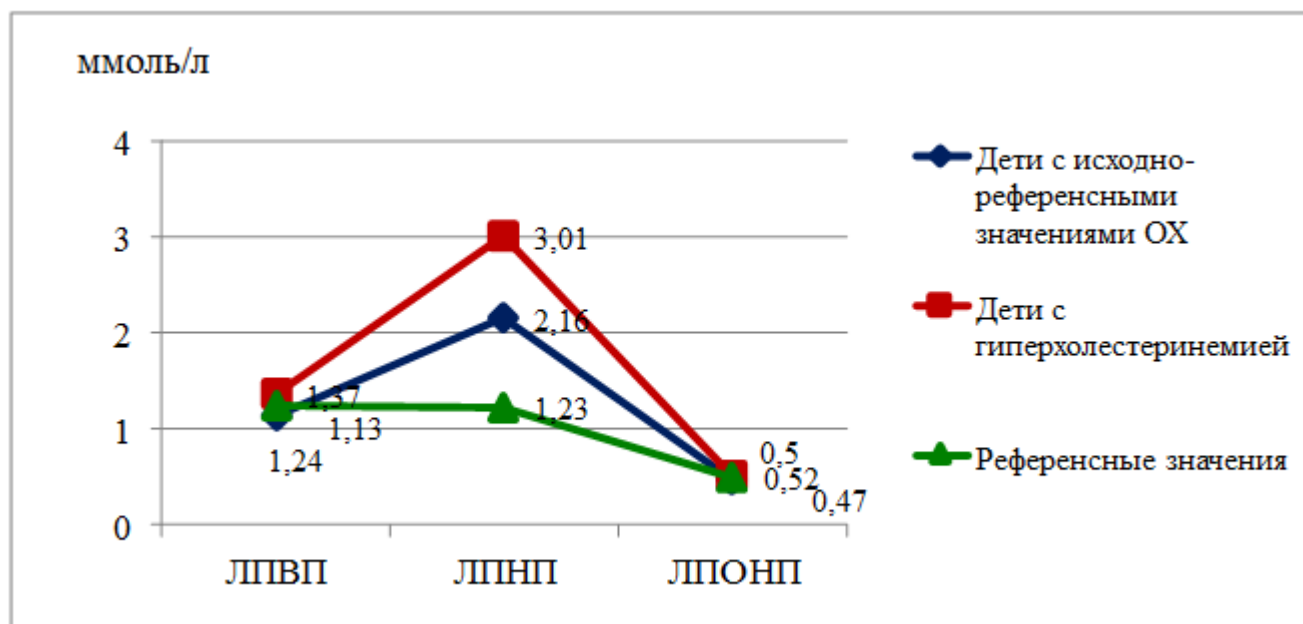


Рисунок 7 - Изменения фракций холестерина у детей (n=150), $M \pm m$

Как представлено на Рисунке 7 ЛПВП значительно снижались, а ЛПНП – повышались по сравнению с референсными значениями, различаясь между собой только количественно.

Динамика изменений фракций холестерина у наблюдаемых детей в зависимости от возраста представлена на Рисунке 8.

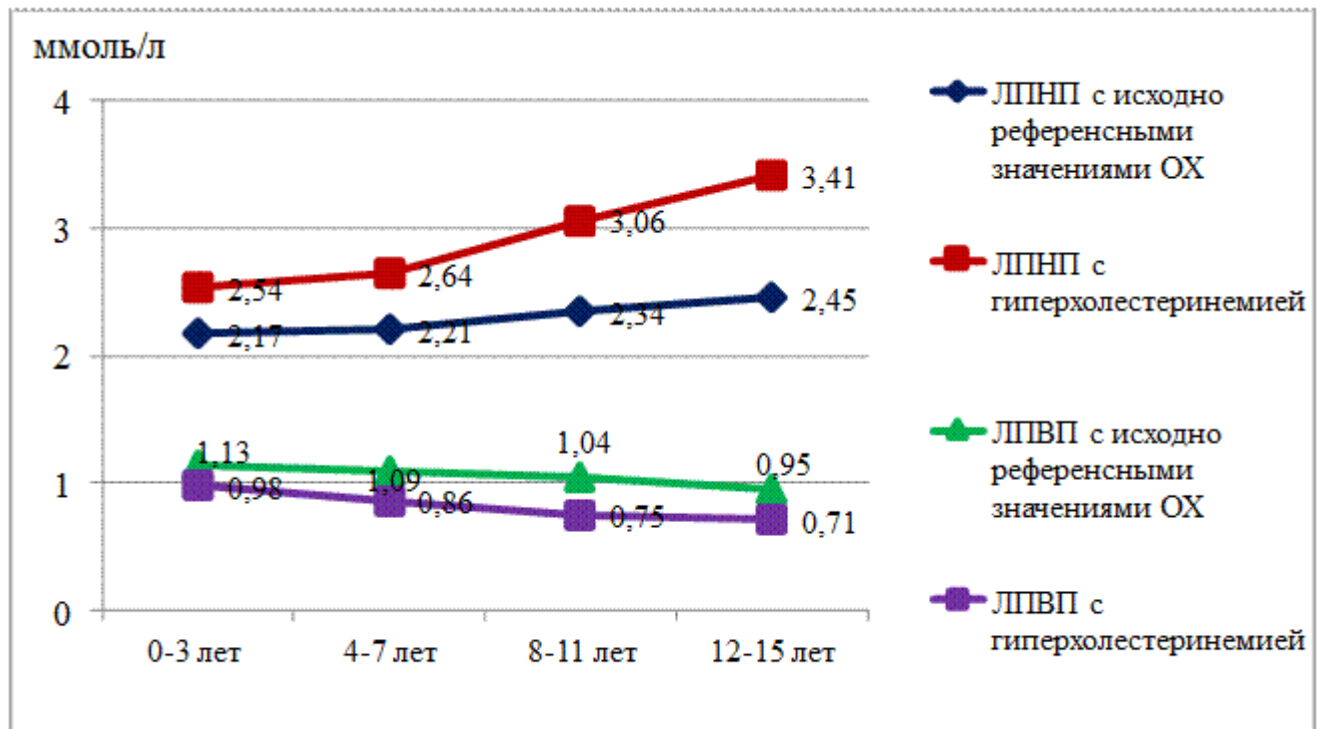


Рисунок 8 - Изменения фракций холестерина разные возрастных групп у детей (n=150), $M \pm m$

При изучении показателей общего холестерина и его фракций в катамнезе на протяжении 60 мес вышеизложенные закономерности сохранялись (Таблица 20 - 22, Рисунок 9-а, б, в, г. Рисунок 10 а, б, в, г).

Таким образом, в катамнезе на протяжении 60 мес показатели как общего холестерина, так и его фракций: ЛПНП, ЛПВП и ЛПОНП, сохраняют однонаправленные изменения как у детей с исходно референсными значениями ОХ, так и у детей с гиперхолестеринемией.

Таблица 20 – Изменения показателей липидного обмена в зависимости от исходного уровня ОХ в течение 60 мес у детей (n=96), М±m

Дети с ЖКБ, n=96											
Параметр	Исходно	6 мес	12 мес	18 мес	24 мес	30 мес	36 мес	42 мес	48 мес	54 мес	60 мес
Дети с ЖКБ с исходно референсными значениями ОХ, n=40											
ОХ, ммоль/л	4,37±0,31*	4,65±0,32	4,86±0,29	4,91±0,26	5,00±0,30	5,05±0,21	5,11±0,29	5,23±0,31	5,23±0,30	5,34±0,31	5,59±0,32*
ЛПВП, ммоль/л	1,22±0,18*	1,21±0,15	1,20±0,09	1,18±0,10	1,16±0,11	1,14±0,12	1,13±1,06	1,07±0,05	1,05±0,12	0,97±0,11	0,92±0,11*
ЛПНП, ммоль/л	2,53±0,42*	2,56±0,41	2,59±0,35	2,62±0,32	2,70±0,29	2,77±0,32	2,81±0,29	2,59±0,32	2,80±0,29	2,86±0,35	2,96±0,31*
Дети с ЖКБ с гиперхолестеринемией, n=56											
ОХ, ммоль/л	5,03±0,29*	5,01±0,27	5,10±0,30	5,14±0,32	5,18±0,32	5,24±0,29	5,26±0,35	5,35±0,28	5,44±0,31	5,56±0,30	5,71±0,29*
ЛПВП, ммоль/л	1,16±0,12*	1,14±0,13	1,14±0,12	1,13±0,10	1,13±0,12	1,14±0,13	1,05±0,12	1,02±0,12	0,98±0,14	0,94±0,14	0,87±0,13*
ЛПНП, ммоль/л	2,56±0,40*	2,58±0,39	2,61±0,29	2,64±0,35	2,69±0,36	2,70±0,34	2,76±0,28	2,79±0,40	2,82±0,36	2,86±0,41	2,95±0,40*

Примечание: * - статистически значимые различия между исходными значениями и через 60 мес, p < 0,05

Таблица 21 – Изменения показателей липидного обмена в течение 60 мес с исходно референсными значениями общего холестерина у детей (n=40), $M \pm m$

Дети с ЖКБ с исходно референсными значениями ОХ, n=40											
Параметр	Исходно	6 мес	12 мес	18 мес	24 мес	30 мес	36 мес	42 мес	48 мес	54 мес	60 мес
Возраст 0-3 лет											
ОХ, ммоль/л	4,32±0,32*	4,64±0,31	4,69±0,42	4,72±0,31	4,82±0,26	4,91±0,28	4,92±0,31	4,99±0,32	5,11±0,25	5,21±0,19	5,58±0,26*
ЛПВП, ммоль/л	1,24±0,17*	1,22±0,17	1,21±0,16	1,19±0,15	1,17±0,21	1,15±0,35	1,14±0,31	1,12±0,19	1,09±0,17	0,99±0,18	0,91±0,21*
ЛПНП, ммоль/л	2,25±0,43*	2,26±0,24	2,28±0,27	2,31±0,44	2,38±0,44	2,41±0,44	2,44±0,41	2,45±0,42	2,49±0,24	2,51±0,25	2,53±0,24*
Возраст 4-7 лет											
ОХ, ммоль/л	4,31±0,59*	4,65±0,26	4,76±0,14	4,82±0,21	4,83±0,32	4,85±0,28	4,91±0,35	4,93±0,25	4,95±0,35	4,99±0,36	5,52±0,28*
ЛПВП, ммоль/л	1,23±0,22*	1,20±0,20	1,21±0,16	1,17±0,19	1,15±0,16	1,11±0,21	1,11±0,36	1,09±0,31	1,07±0,26	0,95±0,21	0,91±0,26*
ЛПНП, ммоль/л	2,22±0,21*	2,24±0,35	2,29±0,21	2,31±0,41	2,32±0,42	2,39±0,36	2,41±0,36	2,48±0,41	2,51±0,36	2,53±0,21	2,59±0,26*

Продолжение таблицы 21

Дети с ЖКБ с исходно референсными значениями ОХ, n=40											
Параметр	Исходно	6 мес	12 мес	18 мес	24 мес	30 мес	36 мес	42 мес	48 мес	54 мес	60 мес
Возраст 8-11 лет											
ОХ, ммоль/л	4,41±0,31*	4,66±0,31	5,01±0,22	5,11±0,25	5,19±0,31	5,21±0,26	5,29±0,45	5,32±0,29	5,34±0,35	5,41±0,39	5,45±0,49*
ЛПВП, ммоль/л	1,23±0,18*	1,21±0,16	1,20±0,20	1,19±0,21	1,17±0,19	1,15±0,45	1,14±0,35	1,14±0,15	1,13±0,16	1,10±0,25	1,05±0,35*
ЛПНП, ммоль/л	2,81±0,41*	2,82±0,41	2,85±0,40	2,91±0,44	2,92±0,45	2,99±0,24	3,01±0,21	3,01±0,35	3,05±0,34	3,11±0,49	3,12±0,54*
Возраст 12-15 лет											
ОХ, ммоль/л	4,42±0,37*	4,65±0,30	4,98±0,41	5,01±0,32	5,15±0,41	5,23±0,41	5,31±0,23	5,68±0,56	5,73±0,40	5,74±0,39	5,81±0,55*
ЛПВП, ммоль/л	1,21±0,19*	1,19±0,17	1,19±0,20	1,17±0,25	1,15±0,28	1,13±0,35	1,11±0,41	0,91±0,19	0,89±0,26	0,84±0,31	0,79±0,36*
ЛПНП, ммоль/л	2,85±0,41*	2,89±0,40	2,91±0,40	2,94±0,45	3,15±0,45	3,26±0,41	3,35±0,56	2,41±0,36	3,12±0,39	3,29±0,41	3,59±0,67*

Примечание: * - статистически значимые различия между исходными значениями и через 60 мес, $p < 0,05$

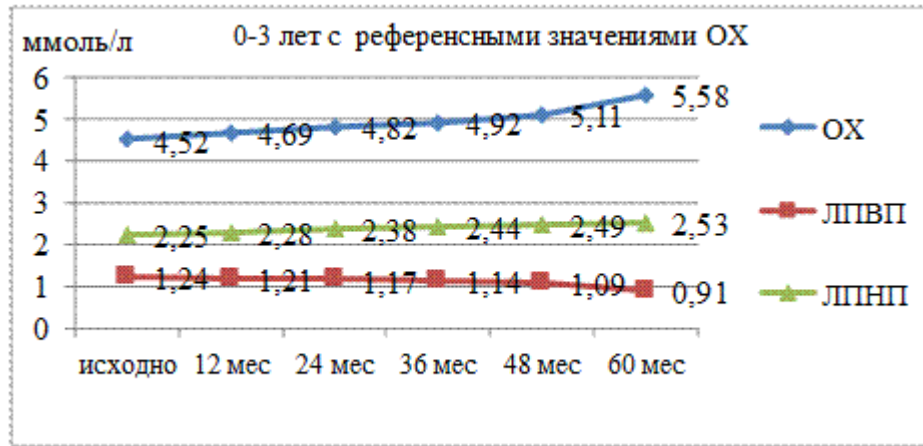
Таблица 22 – Изменения показателей липидного обмена с исходной гиперхолестеринемией в разных возрастных группах в течение 60 мес у детей (n=56), $M \pm m$

Дети с ЖКБ с гиперхолестеринемией, n=56											
Показатели	Исходно	6 мес	12 мес	18 мес	24 мес	30 мес	36 мес	42 мес	48 мес	54 мес	60 мес
Возраст 0-3 лет											
ОХ, ммоль/л	5,02±0,41*	5,03±0,40	5,09±0,32	5,12±0,21	5,17±0,30	5,21±0,35	5,23±0,21	5,32±0,21	5,36±0,30	5,44±0,21	5,51±0,32*
ЛПВП, ммоль/л	1,11±0,18*	1,10±0,14	1,11±0,19	1,10±0,27	1,11±0,19	0,99±0,44	0,98±0,26	0,96±0,18	0,94±0,14	0,93±0,18	0,91±0,19*
ЛПНП, ммоль/л	2,23±0,43*	2,24±0,24	2,26±0,27	2,28±0,44	2,30±0,44	2,31±0,44	2,38±0,41	2,39±0,42	2,41±0,24	2,48±0,25	2,51±0,24*
Возраст 4-7 лет											
ОХ, ммоль/л	4,99±0,62*	4,99±0,32	5,01±0,17	5,02±0,21	5,06±0,32	5,10±0,21	5,11±0,30	5,12±0,31	5,25±0,35	5,31±0,41	5,42±0,36*
ЛПВП, ммоль/л	1,16±0,18*	1,16±0,17	1,14±0,29	1,13±0,21	1,12±0,15	1,11±0,42	1,11±0,28	1,08±0,15	1,02±0,15	0,92±0,16	0,90±0,18*
ЛПНП, ммоль/л	2,24±0,42*	2,23±0,21	2,26±0,22	2,30±0,41	2,31±0,42	2,35±0,42	2,40±0,40	2,45±0,40	2,49±0,21	2,50±0,21	2,51±0,21*

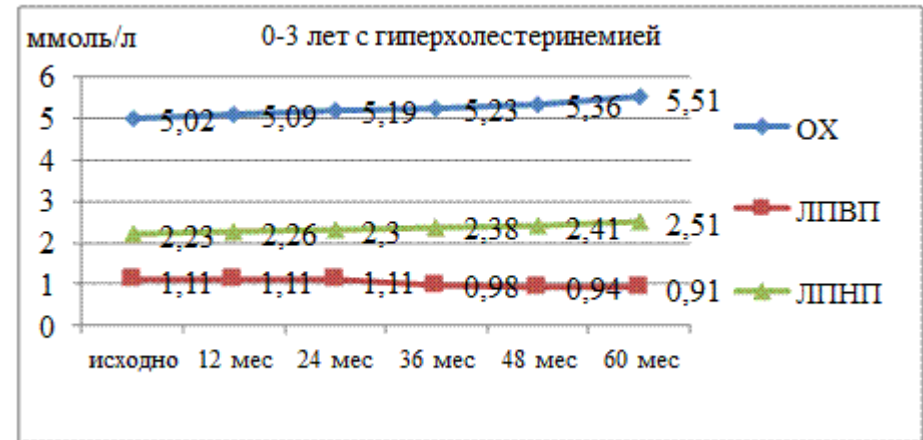
Продолжение таблицы 22

Дети с ЖКБ с гиперхолестеринемией, n=56											
Показатели	Исходно	6 мес	12 мес	18 мес	24 мес	30 мес	36 мес	42 мес	48 мес	54 мес	60 мес
Возраст 8-11 лет											
ОХ, ммоль/л	4,92±0,31*	4,94±0,30	5,02±0,31	5,08±0,32	5,11±0,40	5,19±0,31	5,21±0,41	5,28±0,32	5,30±0,33	5,31±0,40	5,41±0,50*
ЛПВП, ммоль/л	1,21±0,21*	1,20±0,18	1,19±0,20	1,19±0,21	1,18±0,22	1,16±0,31	1,15±0,31	1,12±0,22	1,10±0,26	1,09±0,32	0,95±0,42*
ЛПНП, ммоль/л	2,89±0,43*	2,89±0,41	2,91±0,31	2,93±0,12	2,95±0,23	2,98±0,41	3,00±0,58	3,02±0,35	3,04±0,36	3,09±0,35	3,13±0,33*
Возраст 12-15 лет											
ОХ, ммоль/л	5,20±0,31*	5,25±0,29	5,29±0,35	5,35±0,21	5,36±0,31	5,45±0,35	5,51±0,51	5,67±0,41	5,85±0,33	6,21±0,35	6,54±0,46*
ЛПВП, ммоль/л	1,15±0,21*	1,13±0,13	1,11±0,19	1,10±0,18	1,10±0,19	0,99±0,24	0,97±0,25	0,95±0,19	0,89±0,19	0,81±0,21	0,75±0,32*
ЛПНП, ммоль/л	2,95±0,31*	2,99±0,35	3,01±0,39	3,05±0,32	3,15±0,34	3,19±0,56	3,28±0,58	3,29±0,35	3,31±0,31	3,35±0,35	3,68±0,45*

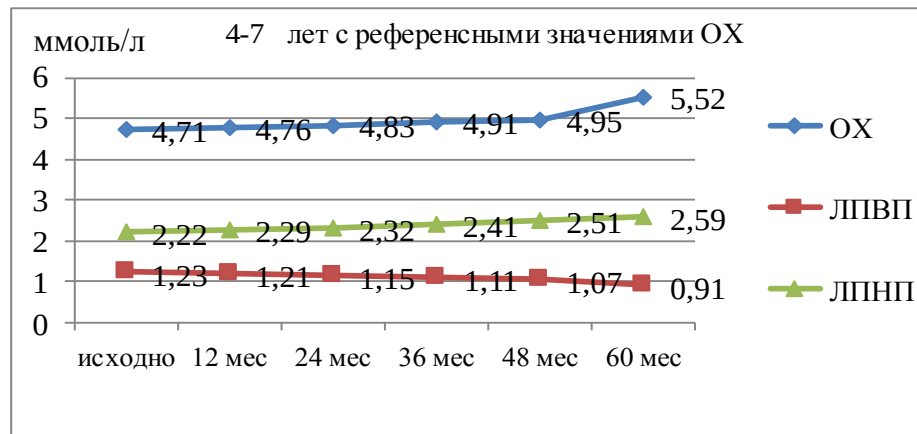
Примечание: * - статистически значимые различия между исходными значениями и через 60 мес, p < 0,05



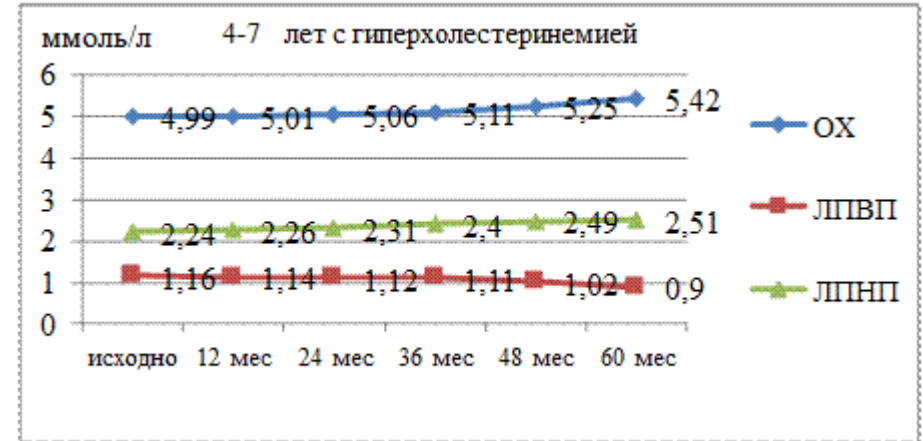
а



б

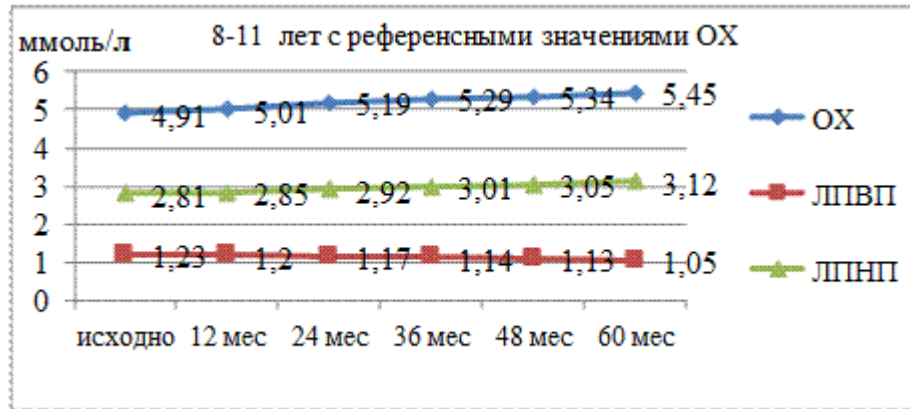


в

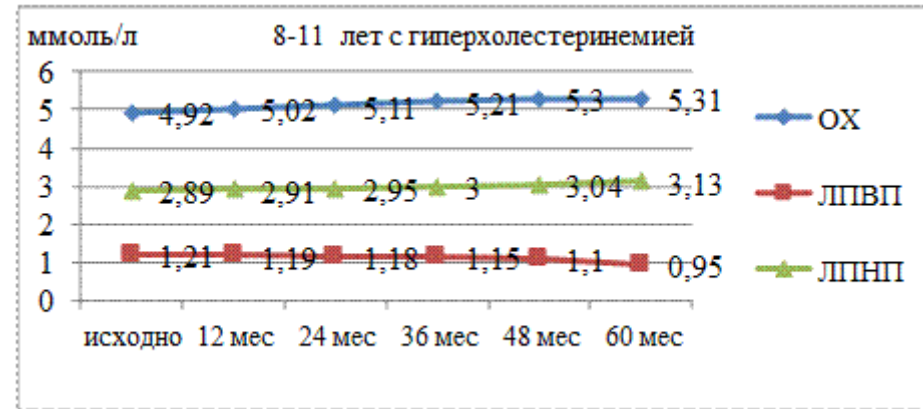


г

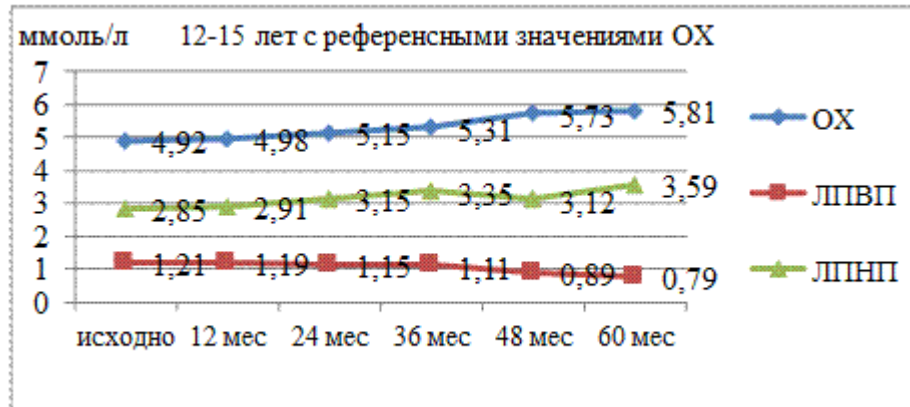
Рисунок 9 а, б, в, г – Изменения показателей липидного обмена в зависимости от исходного уровня общего холестерина в разных возрастных группах в течение 60 мес у детей (n=96), $M \pm m$



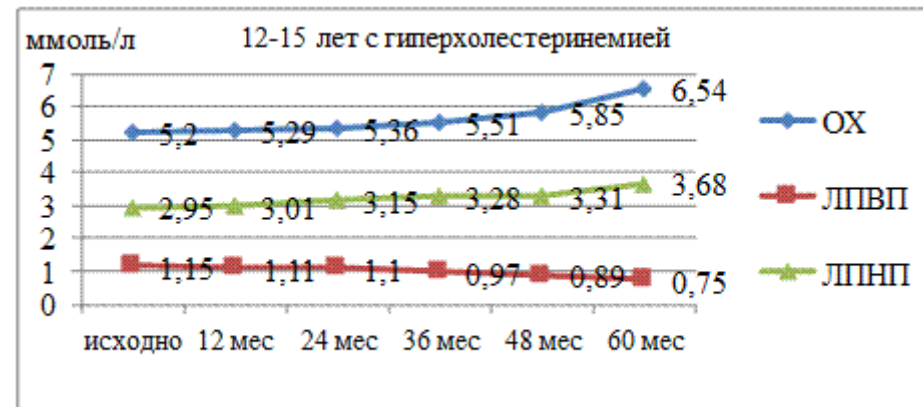
а



б



в



г

Рисунок 10 а, б, в, г – Изменения показателей липидного обмена в зависимости от исходного уровня общего холестерина в разных возрастных группах в течение 60 мес у детей (n=96), $M \pm m$

Как видно из Таблиц 21, 22 и на рисунках 9, 10 при наблюдении детей с ЖКБ в течение 60 месяцев показатели, как общего холестерина, так и его фракций менялись однонаправленно как у детей с исходными значениями ОХ, так и у детей с исходной гиперхолестеринемией.

Полученные данные были подтверждены расчетом корреляционных связей (Рисунок 11).

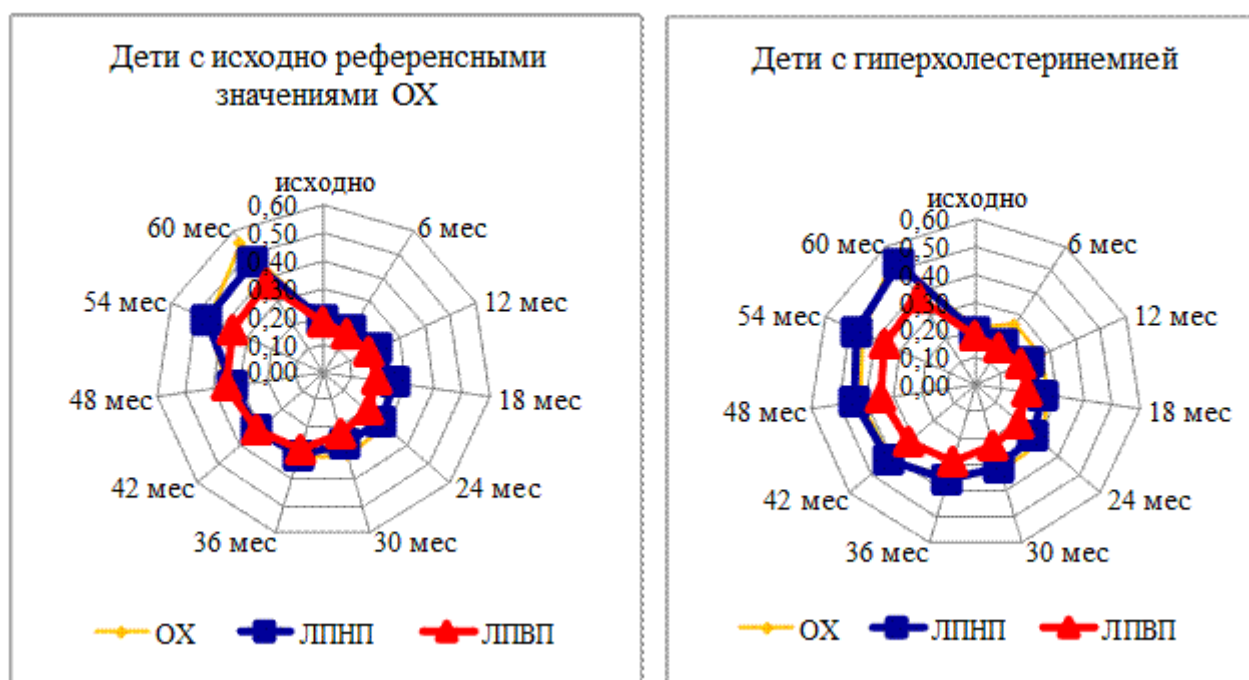


Рисунок 11 – Взаимосвязь показателей липидного обмена с длительностью наблюдения в течение 60 мес

Ка видно на Рисунке 11 выявлено усиление связи показателей липидного обмена с длительностью заболевания/наблюдения.

Существует мнение, что патологическая гиперхолестеринемия может быть обусловлена избыточной массой тела. В связи с этим представляло интерес изучить состояние липидного обмена у детей с ЖКБ в зависимости от массы тела ребенка.

Анализ полученных данных показал, что из 150 детей с ЖКБ - 52 (34,6%) были с избыточной массой тела. Представляло интерес изучить влияние массы тела липидный обмен.

Частота изменений липидного обмена у детей с желчнокаменной болезнью в зависимости от массы тела по центилям представлена в Таблице 23.

Таблица 23 - Изменения липидного обмена в зависимости от массы тела по центилям у детей (n=150), n (%)

Показатели		Дети ЖКБ, n=150	
		Нормальная МТ, n=98	Избыточная МТ, n=52
ОХ	норма	43 (43,8)	21 (40,4)
	снижено	0 (0,0)	0 (0,0)
	повышено	55 (56,1)	31 (59,6)
Итого		98 (100,0)	52 (100,0)
ТГ	норма	69 (70,4)	21 (40,4)
	снижено	0 (0,0)	0 (0,0)
	повышено	29 (29,5)	31 (59,6)*
Итого		98 (100,0)	52 (100,0)
КА	норма	64 (65,9)	36 (69,2)
	снижено	0 (0,0)	0 (0,0)
	повышено	34 (34,1)	16 (30,8)
Итого		98 (100,0)	52 (100,0)

Примечание: * - статистически значимые различия между группами, $p < 0,05$

Таким образом, повышение уровня ОХ выявлялось у большинства детей как с избыточной массой тела (55 – 56,1%), так и у детей с нормальной массой тела (31 – 59,6%), тогда как ТГ статистически значимо чаще повышались у детей с ожирением (29 -29,5% и 31 – 59,6% соответственно, $p < 0,05$).

Нами была изучена частота изменений фракций холестерина в зависимости от массы тела (Таблице 24).

Полученные данные свидетельствуют в пользу однонаправленности изменений липидного обмена как у детей с нормальной массой тела, так и у детей с повышенной массой тела.

Таблица 24 - Изменения фракций общего холестерина в зависимости от массы тела по центилям у детей (n=150), n (%)

Показатели		Дети с ЖКБ, n=150	
		Нормальная МТ, n=98	Избыточная МТ, n=52
ЛПВП	норма	39 (39,8)	13 (25,0)
	снижено	35 (40,8)	25 (38,5)
	повышено	24 (24,4)	14 (26,9)
Итого		98 (100,0)	52 (100,0)
ЛПНП	норма	12 (12,2)	2 (3,8)
	снижено	0 (0,0)	0 (0,0)
	повышено	86 (87,8)	50 (96,2)
Итого		98 (100,0)	52 (100,0)
ЛПОНП	норма	96 (97,9)	32 (61,5)
	снижено	2 (2,04)	0 (0,0)
	повышено	0 (0,0)	20 (38,4)
Итого		98 (100,0)	52 (100,0)

Примечание: * - статистически значимые различия между группами, $p < 0,05$

Как видно из Таблицы 24 статистические значимые различия определялись только по ЛПОНП. Абсолютные значения показателей липидного обмена представлены в Таблице 25.

Таблица 25 - Средние показатели липидного комплекса в зависимости от массы тела у детей (n=150), $M \pm m$

Показатели	Масса тела у детей с ЖКБ, n=150		Референсные значения
	Нормальная МТ, n=98	Избыточная МТ, n=52	
ЛПВП, ммоль/л	1,27±0,11	1,20±0,10	1,24±0,06
ЛПНП, ммоль/л	2,66±0,31*	2,67±0,12*	1,23±0,45
ЛПОНП, ммоль/л	0,28±0,04	0,56±0,04	0,50±0,37

Примечание: * - статистически значимые различия между группами и референсными значениями, $p < 0,05$

Статистически значимые различия определялись только по ЛПОНП. Что позволяет предположить, что избыточная масса тела у детей с ЖКБ может служить неблагоприятным фактором исходов дислипидемии.

Полученные закономерности были уточнены при расчете критерия Пирсона (χ^2) (Таблица 26).

Таблица 26 - Влияние массы тела на липидный обмен у детей (n=150), χ^2 ,

Масса тела	нарушения липидного обмена		Всего	χ^2
	есть	нет		
Есть фактор риска	48	4	52	2,6 (7,28)
нет	81	17	98	
Итого	129	21	150	
Примечание: 2,6<7,28 (крит), незначимо, p >0,05				
Критерии оценки значимости различий исходов в зависимости от воздействия фактора риска: массы тела и показателями липидного				
Наименование критерия		Значение критерия		Уровень значимости
Критерий χ^2		2.630		0.105
Точный критерий Фишера (двусторонний)		0.13910		p>0,05
Минимальное значение ожидаемого явления – 7,28;				
Критерии оценки силы связи между фактором риска и исходом				
Критерий ф		0.132		слабая
Критерий V Крамера				
Критерий K Чупрова**				
Коэффициент сопряженности Пирсона (C)		0.131		слабая
Нормированное значение коэффициента Пирсона (C')		0.186		слабая

Выявлена слабая связь между массой тела и изменениями показателей липидного обмена. Показатели физического развития детей с ЖКБ в зависимости от исходных показателей ОХ представлены в Таблице 27.

Таблица 27 - Средние значения показателей физического развития у детей (n=150), $M \pm m$, $p > 0,05$

Показатель	Дети с исходно референсными значениями ОХ, n=64	Дети с исходной гиперхолестеринемией, n=86
МТ(кг)	62,82±21,91	57,75±15,35
ИМТ	19,74±1,52	16,140 ±1,42
ДТ (см)	150,21±17,23	151,23±18,14

Выявленные закономерности были подтверждены при изучении показателей массы тела у детей с исходно референсными значениями общего холестерина по сравнению с таковыми у детей с исходной гиперхолестеринемией. Значимых различий между исследуемыми группами выявлено не было. Показатели физического развития у детей с ЖКБ в зависимости от исходных показателей ОХ представлены в Таблице 28.

Таблица 28 - Средние величины Z-score показателей физического развития от исходных показателей общего холестерина у детей (n=150), $M \pm m$

Показатели	Дети с исходно референсными значениями ОХ, n=64		Дети с исходной гиперхолестеринемией, n=86	
	Нормальная МТ n=52	Избыточная МТ n=12	Нормальная МТ n=46	Избыточная МТ n=40
Отношение МТ к возрасту (WAZ)	1,13±0,05*	1,12±0,06*	1,99±0,08*	2,01±0,05*
Отношение роста к возрасту (HAZ)	2,24±0,12*	2,45±0,11*	2,42±0,07*	3,21±0,10*
Отношение ИМТ к возрасту (BAZ)	1,54±0,08*	1,85±0,04*	1,89±0,06*	2,35±0,04*

Примечание: * - статистически значимые различия между группами, $p < 0,05$

При изучении физического развития по Z-score у детей с ЖКБ выявлены статистически значимые различия между группами по всем показателям в сторону увеличения.

Так у детей с исходно референсными значениями с нормальной МТ показатели WAZ и BAZ были в пределах нормы, при этом HAZ было выше 2 SDS. У детей с избыточной МТ сохранялись те же закономерности. В группе детей с повышенным ОХ значимые различия определялись по всем показателям в сторону увеличения. Полученные закономерности были подтверждены абсолютными значениями показателей липидного обмена у детей с исходно различными показателями ОХ (Таблица 29).

Таблица 29 - Средние показатели фракций общего холестерина с в зависимости от массы тела у детей (n=150), $M \pm m$, $p > 0,05$

Показатели	Дети с ЖКБ, n=150				Референсные значения
	Дети с исходно референсными значениями ОХ, n=64		Дети с гиперхолестеринемией, n=86		
	Нормальная МТ, n=52	Избыточная МТ, n=12	Нормальная МТ, n=46	Избыточная МТ, n=40	
ЛПВП, ммоль/л	1,05±0,29	0,73±0,16	1,34±0,06	1,21±0,06	1,24±0,06
ЛПНП, ммоль/л	2,21±0,11	3,17±0,09	2,86±0,25	3,81±0,25	1,23±0,45
ЛПОНП, ммоль/л	0,29±0,05	0,42±0,04	0,37±0,11	0,86±0,04	0,50±0,07

Как видно из Таблицы 29 показатели менялись однонаправленно как у детей с нормальной, так и с избыточной массой тела, не зависимо от исходного уровня ОХ. В обеих группах изменения внутри фракций липидного комплекса сопровождалось повышением уровня ЛПНП, что подтверждает ранее выявленные нами закономерности. Таким образом, в генезе желчнокаменной болезни у детей решающую роль играют не сама по себе гиперхолестеринемия, а накопление и сохранение в динамике липопротеидов низкой плотности, а избыточная масса тела только усугубляет течение ЖКБ в детском возрасте.

3.3. Состояние липидного обмена у детей с желчнокаменной болезнью на фоне проводимой терапии

В медицине имеется немного разделов, в которых мнения исследователей были бы столь противоречивы, как в отношении тактики врача при желчнокаменной болезни. Это касается методов лечения (консервативного или оперативного) сроков оперативного вмешательства и особенностей оперативной техники. В нашей работе обобщены наблюдения за 150 детьми, которым на начальных этапах проводилось консервативное лечение, при неэффективности последнего часть детей была оперирована.

3.3.1. Состояние липидного обмена на фоне консервативной терапии

Всем детям назначалась диета, обогащенная пищевыми волокнами, и проводилось лечение сопутствующих заболеваний. Урсодеоксихолевая кислота (УДХК) назначалась в дозе 20мг/кг веса ребенка 1 раз перед ночным сном. Длительность литолиза составила 24 мес. При гипотонии ЖП в терапию включали препарат артишока листьев экстракт (хофитол) и гимекромон (одестон) в возрастной дозировке. Частота литолиза была различной в разные возрастные периоды (Таблица 30).

Таблица 30 - Частота растворения конкрементов у детей с желчнокаменной болезнью в зависимости от возраста (n=150), n (%)

Камни	Дети с ЖКБ, n=150			
	0-3 лет, n=42	4-7 лет, n=24	8-11 лет, n=50	12-15 лет, n=34
Камни растворились	22 (52,4)*	1 (4,2)*	5 (10,0)*	8 (23,5)*
Камни не растворились	20 (42,6)	23 (95,9)	45 (90,0)	26 (76,4)

Примечание: * - статистически значимые различия между группами, $p < 0,05$

Как видно из Таблицы 30 в возрасте от рождения до 3 лет конкременты растворились у половины детей (52,4%), тогда как с 4 до 7 лет эффективность литолиза не превышала 5%, в возрасте 8 – 11 лет – 10% и только у детей 12-15 лет частота растворения желчных камней вновь стала значимой, и составила 23,5%. Однако показатели липидного обмена у наблюдаемых детей до и после лечения не имели значимых различий (Таблица 31).

Таблица 31 - Показатели липидного обмена в зависимости от возраста до и после лечения у детей с ЖКБ (n=150), ммоль/л, $M \pm m$

Показатели	Дети с ЖКБ, n=150		
	Исходно	Через 1 год	Через 2 года
Возраст 0-3 лет			
ОХ	4,86±0,35*	5,21±0,25	5,57±0,31*
ЛПВП	1,23±0,20*	1,22±0,22	1,21±0,21*
ЛПНП	2,89±0,47*	2,90±0,41	2,62±0,35*
Возраст 4-7 лет			
ОХ	4,92±0,25*	5,22±0,25	5,67±0,35*
ЛПВП,	1,23±0,10*	1,23±0,14	1,21±0,14*
ЛПНП,	2,99±0,37*	2,91±0,35	2,60±0,35*
Возраст 8-11 лет			
ОХ	4,99±0,36*	5,24±0,37	5,77±0,25*
ЛПВП,	1,23±0,20*	1,20±0,24	1,20±0,24*
ЛПНП,	2,89±0,47*	2,93±0,45	2,65±0,45*
Возраст 12-15 лет			
ОХ	5,02±0,15*	5,32±0,35	5,67±0,35*
ЛПВП,	1,16±0,21*	1,15±0,22	0,99±0,14*
ЛПНП,	3,01±0,47*	3,02±0,35	3,11±0,35*

Примечание: * - статистически значимые различия между группами, $p < 0,05$

Как видно из Таблицы 31 выявленные нами ранее закономерности динамики изменений ОХ и его фракций сохранялись как возрастном аспекте, так и при наблюдении в катамнезе.

Полученные данные были подтверждены расчетом корреляционных связей (Рисунок 12).

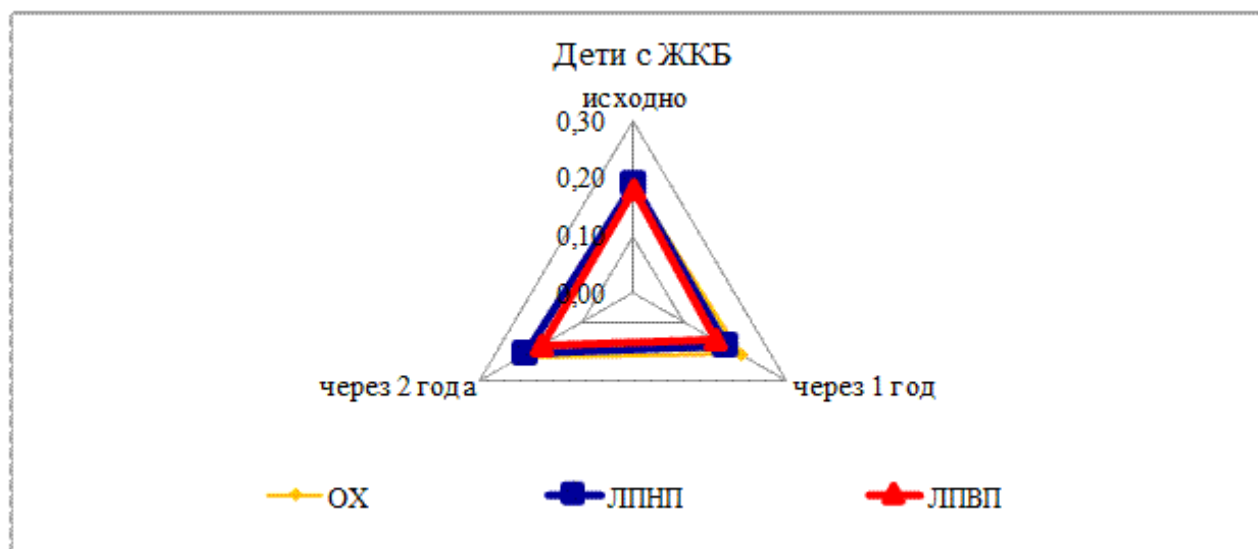


Рисунок 12 - Взаимосвязь показателей липидного обмена с применением УДХК

Как видно на Рисунке 12 не выявлено связи показателей холестерина с применением УРХК.

Такие результаты консервативной терапии можно объяснить механизмом действия УДХК, которая непосредственно не участвует в синтезе холестерина в печени. Является липофильной желчной кислотой. Притягивая на себя молекулы воды, она разжижает желчь, постепенно как бы размывает слои холестерина на поверхности камня, превращая его в гелеобразную массу, поэтому увеличение размеров желчных камней и исчезновение акустической дорожки считаются положительным эффектом от проводимой терапии. Для нормализации липидного обмена используются статины, которые пока еще широко в педиатрической практике не применяются и не показаны при желчнокаменной болезни, поскольку сами по себе приводят к камнеобразованию в желчном пузыре (Рисунок 13).



Рисунок 13 - Механизм действия урсодеоксихолевой кислоты

3.3.2. Состояние липидного обмена после планового хирургического лечения

Из 150 детей с ЖКБ 43 (28,7%) детям в возрасте от 3 до 15 лет было выполнено плановое оперативное вмешательство с помощью лапароскопической техники. Показаниями к оперативному вмешательству были: нарушение буферной функции ЖП, наличие множественных конкрементов, отсутствие эффекта от литолитической терапии (Таблица 32).

Таблица 32 - Частота планового оперативного вмешательства у детей с желчнокаменной болезнью в зависимости от возраста (n=43), n (%)

Операция	Дети с ЖКБ, n=43
Удаление желчного пузыря	25 (58,2)
Удаление камней з желчного пузыря	18 (41,8)
Итого	43 (100,0)

Как видно из Таблицы 32 удаление желчного пузыря (холецистэктомия) произведено 25 (58,2%) детям, удаление только камней из желчного пузыря (холелитотомия) – 18 (41,8%).

Распределение оперированных детей по полу и возрасту представлено в Таблице 33.

Таблица 33 - Распределение детей по полу и возрасту (n=43), (%)

Возраст, гг.	Дети с ЖКБ, n=43		
	Мальчики, n=18	Девочки, n=25	Всего, n=43
0-3	2 (4,3)	3 (6,9)	5 (11,6)
4-7	6 (13,9)	7 (16,3)	13 (30,2)
8-11	7 (16,3)	11 (25,6)*	18 (41,8)
12-15	3 (6,9)	4 (9,3)	7 (16,3)
Итого	18 (41,8)	25 (58,2)	43 (100,0)

Примечание: * - статистически значимые различия между группами, $p < 0,05$

Как видно из таблицы 33 среди оперированных больных чаще встречались дети 4 - 11 лет - дети у которых конкременты практически не растворяются (Таблица 34)

Таблица 34 - Показания к проведению хирургического вмешательства у детей с ЖКБ, (n=150), (%)

Показания	Дети с ЖКБ, n=150			
	0-3, n=42	4-7, n=24	8-11, n=50	12-15, n=34
Гипотония ЖП	3 (7,1)	8 (33,3)	13 (26,0)	6 (18,6)
Отключенный ЖП	2 (4,9)	5 (20,8)	5 (10,0)	1 (2,9)
Функция сохранена	37 (88,0)*	11 (45,8)*	32 (64,0)*	27 (79,4)*
Итого	42 (100,0)	24 (100,0)	50 (100,0)	34 (100,0)
Единичные конкременты	38 (88,4)*	6 (25,0)	32 (64,0)*	31 (91,2)
Множественные конкременты	4 (11,6)	18 (75,0)*	18 (36,0)*	3 (8,8)
Итого	42 (100,0)	24 (100,0)	50 (100,0)	34 (100,0)

Примечание: * - статистически значимые различия между группами, $p < 0,05$

Показатели липидного обмена у наблюдаемых детей до и после оперативного вмешательства представлены в Таблице 35.

Таблица 35 – Изменения показателей липидного обмена после оперативного вмешательства в течение 60 мес у детей (n=43), $M \pm m$

Дети с ЖКБ, n=43											
Показатели	Исходно	6 мес	12 мес	18 мес	24 мес	30 мес	36 мес	42 мес	48 мес	54 мес	60 мес
Возраст 0-3 лет											
ОХ, ммоль/л	4,98 $\pm$ 0,42*	5,00 $\pm$ 0,40	5,07 $\pm$ 0,32	5,10 $\pm$ 0,20	5,12 $\pm$ 0,30	5,12 $\pm$ 0,25	5,14 $\pm$ 0,22	5,16 $\pm$ 0,22	5,25 $\pm$ 0,25	5,31 $\pm$ 0,23	5,41 $\pm$ 0,22*
ЛПВП, ммоль/л	1,10 $\pm$ 0,17*	1,11 $\pm$ 0,13	1,11 $\pm$ 0,15	1,10 $\pm$ 0,26	1,10 $\pm$ 0,17	0,99 $\pm$ 0,34	0,97 $\pm$ 0,24	0,95 $\pm$ 0,17	0,94 $\pm$ 0,13	0,90 $\pm$ 0,15	0,91 $\pm$ 0,18*
ЛПНП, ммоль/л	2,21 $\pm$ 0,42*	2,23 $\pm$ 0,23	2,25 $\pm$ 0,24	2,29 $\pm$ 0,41	2,32 $\pm$ 0,45	2,32 $\pm$ 0,43	2,36 $\pm$ 0,42	2,38 $\pm$ 0,41	2,42 $\pm$ 0,25	2,42 $\pm$ 0,26	2,52 $\pm$ 0,25*
Возраст 4-7 лет											
ОХ, ммоль/л	4,98 $\pm$ 0,61*	4,97 $\pm$ 0,32	5,02 $\pm$ 0,16	5,01 $\pm$ 0,23	5,07 $\pm$ 0,33	5,11 $\pm$ 0,21	5,12 $\pm$ 0,31	5,14 $\pm$ 0,32	5,26 $\pm$ 0,34	5,32 $\pm$ 0,42	5,45 $\pm$ 0,35*
ЛПВП, ммоль/л	1,16 $\pm$ 0,16*	1,15 $\pm$ 0,14	1,13 $\pm$ 0,30	1,12 $\pm$ 0,22	1,12 $\pm$ 0,14	1,10 $\pm$ 0,41	1,10 $\pm$ 0,26	1,08 $\pm$ 0,14	1,01 $\pm$ 0,14	0,91 $\pm$ 0,15	0,90 $\pm$ 0,16*
ЛПНП, ммоль/л	2,23 $\pm$ 0,41*	2,22 $\pm$ 0,20	2,27 $\pm$ 0,23	2,32 $\pm$ 0,40	2,33 $\pm$ 0,41	2,35 $\pm$ 0,41	2,41 $\pm$ 0,41	2,46 $\pm$ 0,41	2,51 $\pm$ 0,22	2,50 $\pm$ 0,25	2,52 $\pm$ 0,22*

Продолжение таблицы 35

Дети с ЖКБ, n=43											
Показатели	Исходно	6 мес	12 мес	18 мес	24 мес	30 мес	36 мес	42 мес	48 мес	54 мес	60 мес
Возраст 8-11 лет											
ОХ, ммоль/л	4,94±0,32*	4,95±0,31	5,03±0,32	5,10±0,31	5,11±0,41	5,21±0,32	5,22±0,42	5,29±0,33	5,31±0,32	5,32±0,42	5,44±0,50*
ЛПВП, ммоль/л	1,22±0,22*	1,20±0,15	1,20±0,21	1,20±0,22	1,21±0,21	1,20±0,32	1,20±0,32	1,13±0,23	1,11±0,24	1,07±0,22	0,95±0,32*
ЛПНП, ммоль/л	2,83±0,41*	2,85±0,31	2,90±0,32	2,94±0,15	2,98±0,21	2,98±0,40	3,01±0,52	3,01±0,32	3,02±0,38	3,10±0,36	3,14±0,34*
Возраст 12-15 лет											
ОХ, ммоль/л	5,21±0,32*	5,23±0,25	5,30±0,31	5,32±0,22	5,35±0,21	5,42±0,36	5,50±0,45	5,62±0,40	5,83±0,31	6,20±0,31	6,50±0,36*
ЛПВП, ммоль/л	1,12±0,20*	1,12±0,12	1,10±0,20	1,11±0,20	1,11±0,20	0,98±0,14	0,96±0,21	0,92±0,15	0,88±0,17	0,82±0,22	0,74±0,32*
ЛПНП, ммоль/л	2,91±0,32*	2,98±0,32	3,02±0,40	3,02±0,31	3,12±0,24	3,20±0,54	3,30±0,52	3,30±0,25	3,32±0,21	3,34±0,25	3,62±0,35*

Примечание: * - статистически значимые различия между исходными значениями и через 60 мес, $p < 0,05$

Как видно из Таблицы 35 при наблюдении детей на протяжении 5 лет после выполнения оперативного лечения показатели липидного обмена практически не менялись, тенденция к его повышению сохранялась и в возрастном аспекте.

Полученные данные были подтверждены расчетом корреляционных связей (Рисунок 14).

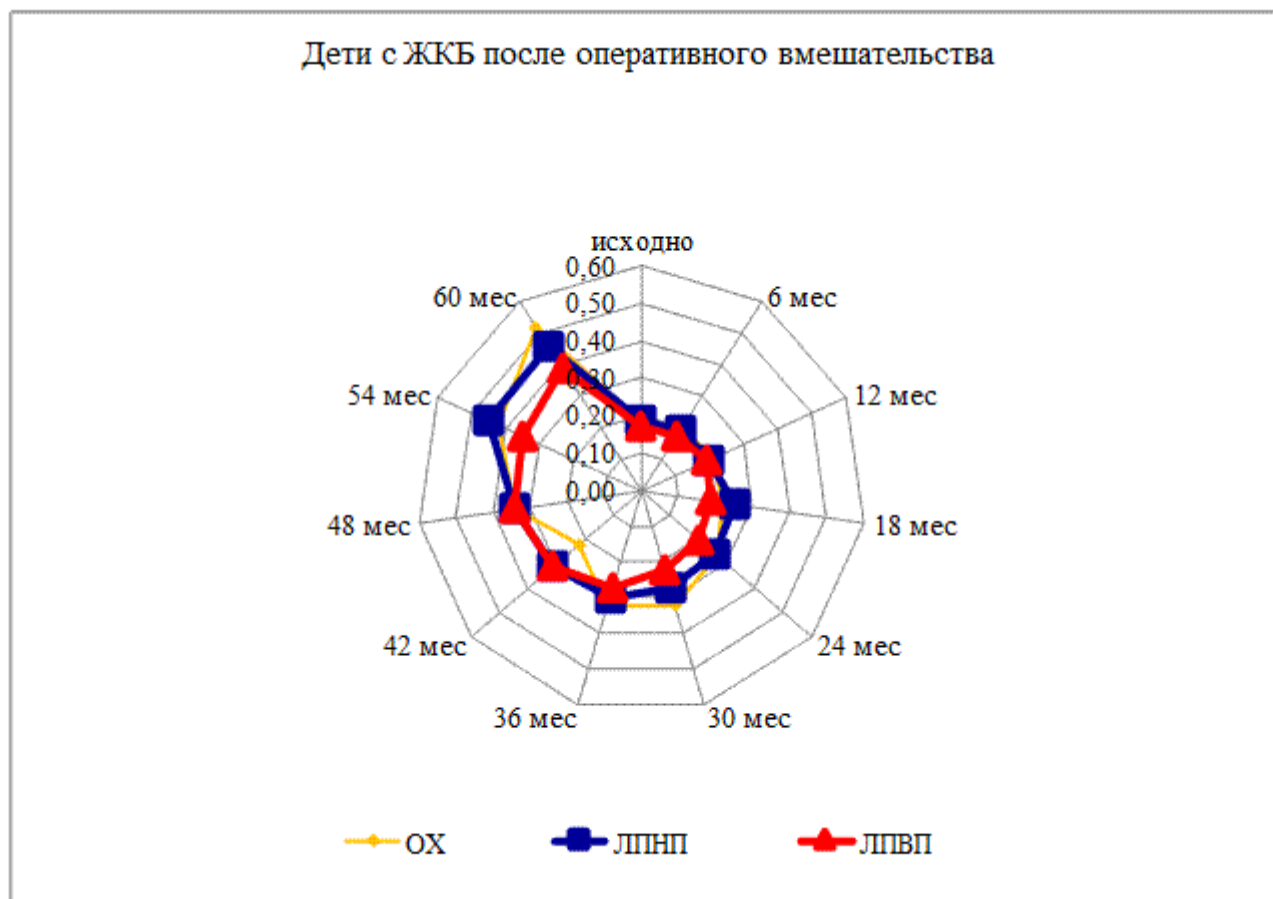


Рисунок 14 – Взаимосвязь показателей липидного обмена после оперативного вмешательства у детей с длительностью наблюдения в течение 60 мес

Как видно на Рисунке 14 усиление связи показателей липидного обмена с длительностью заболевания/наблюдения сохраняются независимо от вида и причины оперативного вмешательства.

Таким образом, изучение состояния липидного обмена у детей с ЖКБ в зависимости от пола, возраста, лечебной тактики имеет однонаправленные изменения как в возрастном аспекте, так от длительности наблюдения в

катамнезе. Выявленные нами закономерности нарушения липидного обмена указывают на системный характер изменений последнего, где шоковым органом является печень.

3.4. Состояние углеводного обмена у детей с желчнокаменной болезнью

Большинство углеводов, поступающих в организм с пищей, гидролизуются с образованием глюкозы, галактозы или фруктозы. Галактоза и фруктоза в печени превращаются в глюкозу. Последняя является одним из основных исходных веществ для синтеза жира. Примерно $2/3$ глюкозы, поступающей в кровоток, поглощается мышцами и жировой тканью. Последние способны перерабатывать глюкозу только в присутствии инсулина. Таким образом, инсулин – играет основную роль в регуляции углеводного обмена организма.

Процесс выработки в организме инсулина в сыворотке крови полностью отражает концентрация С-пептида. Соотношение между инсулином и С-пептидом не всегда постоянно. Может сдвигаться в ту или иную сторону на фоне заболеваний внутренних органов, в том числе и ЖКТ. Обычное соотношение С-пептид/инсулин – 5:1.

Анализ на С-пептид и инсулин позволяет выявить не только гипо- или гипергликемию, но и определить инсулинорезистентность, рассчитать индекс НОМА и соответственно составить прогноз развития дислипидемий. В связи с этим представляло интерес изучить состояние углеводного обмена (глюкоза, инсулин, С-пептид) у детей с желчнокаменной болезнью.

Углеводный обмен был изучен у 140 детей исследуемой группы. Мальчиков было 62 ребенка, девочек – 78. Оценивались показатели глюкозы сыворотки крови, инсулина, С-пептида. Нами была изучена частота изменений углеводного обмена у детей с ЖКБ (Таблица 36).

Таблица 36 - Изменения углеводного обмена у детей (n=140), n (%)

Показатели		Дети с ЖКБ, n=140
Глюкоза	норма	140 (100,0)
	снижено	0 (0,0)
	повышено	0 (0,0)
Итого		140 (100,0)
Инсулин	норма	78 (55,7)
	снижено	34 (24,3)
	повышено	28 (20,0)
Итого		140 (100,0)
С-пептид	норма	92 (65,7)
	снижено	18 (12,9)
	повышено	30 (21,4)
Итого		140 (100,0)

При анализе полученных данных было выявлено, что уровень глюкозы у всех детей с ЖКБ и контрольной группы находился в пределах референсных значений, тогда как уровень инсулина был снижен у 34 (24,3%) детей и повышен у 28 (20,0%) детей, а у 78 (55,7%) находился в пределах нормы. С – пептид снижен у 18 (12,9%) и повышен у 30 (21,4%).

Абсолютные значения показателей углеводного обмена представлены в Таблице 37.

Таблица 37 - Средние показатели углеводного обмена у наблюдаемых детей (n=140), $M \pm m$, $p > 0,05$;

Показатели	Дети с ЖКБ, n=140	Референсные значения
Глюкоза, г/л	$4,69 \pm 0,11$	$4,21 \pm 0,75$
Инсулин, нг/мл	$0,31 \pm 0,15$	$0,27 \pm 0,21$
С-пептид, нг/мл	$2,37 \pm 0,17$	$1,89 \pm 1,40$

Как видно из Таблицы 37 средние показатели глюкозы, С-пептида и инсулина находились в пределах референсных значений.

Интересные данные были получены при изучении частоты нарушений углеводного обмена в зависимости от возраста (Таблица 38).

Таблица 38 - Изменения показателей углеводного обмена в зависимости от возраста у детей (n=140), n (%)

Показатели		Дети с ЖКБ, n=140			
		0-3 лет, n=28	4-7 лет, n=18	8-11 лет, n=36	12-15 лет, n=58
Глюкоза	норма	28 (100,0)	18 (100,0)	36 (100,0)	58 (100,0)
	снижено	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	повышено	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Итого		28 (100,0)	18 (100,0)	36 (100,0)	58 (100,0)
Инсулин	норма	10 (35,7)	4 (22,2)	26 (72,2)*	38 (65,5)*
	снижено	18 (64,3)*	14 (77,8)*	2 (5,6)	0 (0,0)
	повышено	0 (0,0)	0 (0,0)	8 (22,2)*	20 (34,5)*
Итого		28 (100,0)	18 (100,0)	36 (100,0)	58 (100,0)
С пептид	норма	20 (71,4)	10 (55,6)*	24 (66,7)*	38 (65,5)*
	снижено	6 (21,4)*	8 (44,4)*	4 (11,1)	0 (0,0)
	повышено	2 (7,1)	0 (0,0)	8 (22,2)*	20 (34,5)*
Итого		28 (100,0)	18 (100,0)	36 (100,0)	58 (100,0)

Примечание: * - статистически значимые различия между возрастными группами, $p < 0,05$

Как видно из Таблицы 38 показатели инсулина были снижены в возрасте от рождения до 3 лет и от 4 до 7 лет у большинства детей (18 – 64,3% и 14 – 77,8% соответственно), начиная с 8 летнего возраста и до 15 лет у большинства детей уровень инсулина был в пределах референсных значений (26 – 72,2% и 38 – 65,5% соответственно), у каждого пятого ребенка 8 – 11 лет (8 – 22,2%) и каждого третьего 12 – 15 лет (20 – 34,5%) - был повышен. Такая закономерность может быть обусловлена физиологическими особенностями обмена веществ в эти возрастные периоды, в частности, с вступлением детей в пубертатный период.

При изучении С-пептида были выявлены те же закономерности: у большинства детей независимо от возраста последние были в пределах референсных значений. Снижены у части детей в возрасте от рождения до 3 лет и в возрасте 4-7 лет (6 – 21,4% и 8 – 44,4% соответственно, $p < 0,05$), а начиная с 8 лет было отмечено достоверное повышение С-пептида у большинства детей подросткового возраста.

Полученные закономерности средних показателей углеводного обмена представлены в Таблице 39.

Таблица 39 - Изменения средних показателей углеводного обмена в зависимости от возраста у детей ($n=140$), $M \pm m$,

Показатели	Дети с ЖКБ, $n=140$				Референсные значения
	0-3 лет, $n=28$	4-7 лет, $n=18$	8-11 лет, $n=36$	12-15 лет, $n=58$	
Глюкоза, г/л	4,20 $\pm$ 0,27	4,27 $\pm$ 0,11	4,47 $\pm$ 0,28	5,22 $\pm$ 0,10	4,21 $\pm$ 0,75
Инсулин, нг/мл	0,06 $\pm$ 0,06*	0,07 $\pm$ 0,05*	0,41 $\pm$ 0,08*	0,44 $\pm$ 0,09*	0,27 $\pm$ 0,21
С-пептид, нг/мл	1,33 $\pm$ 0,37	1,89 $\pm$ 0,27	2,85 $\pm$ 0,36*	4,04 $\pm$ 0,17*	1,89 $\pm$ 1,40*

Примечание: * - статистически значимые различия между возрастными группами и референсными значениями, $p < 0,05$

Как представлено в Таблице 39 средние показатели глюкозы оставались нормальными, показатели С пептида различались между группами и референсными значениями в сторону увеличения от исходных значений до 15 лет, однако, статистически значимо менялись только в возрасте 8-11 лет и 12-15 лет. Показатели инсулина, напротив от рождения до 7 лет были значимо ниже референсных значений, с 8 до 15 лет имели тенденцию к повышению, однако не выходили за пределы референсных значений. Наиболее наглядно эти изменения представлены на Рисунке 15.

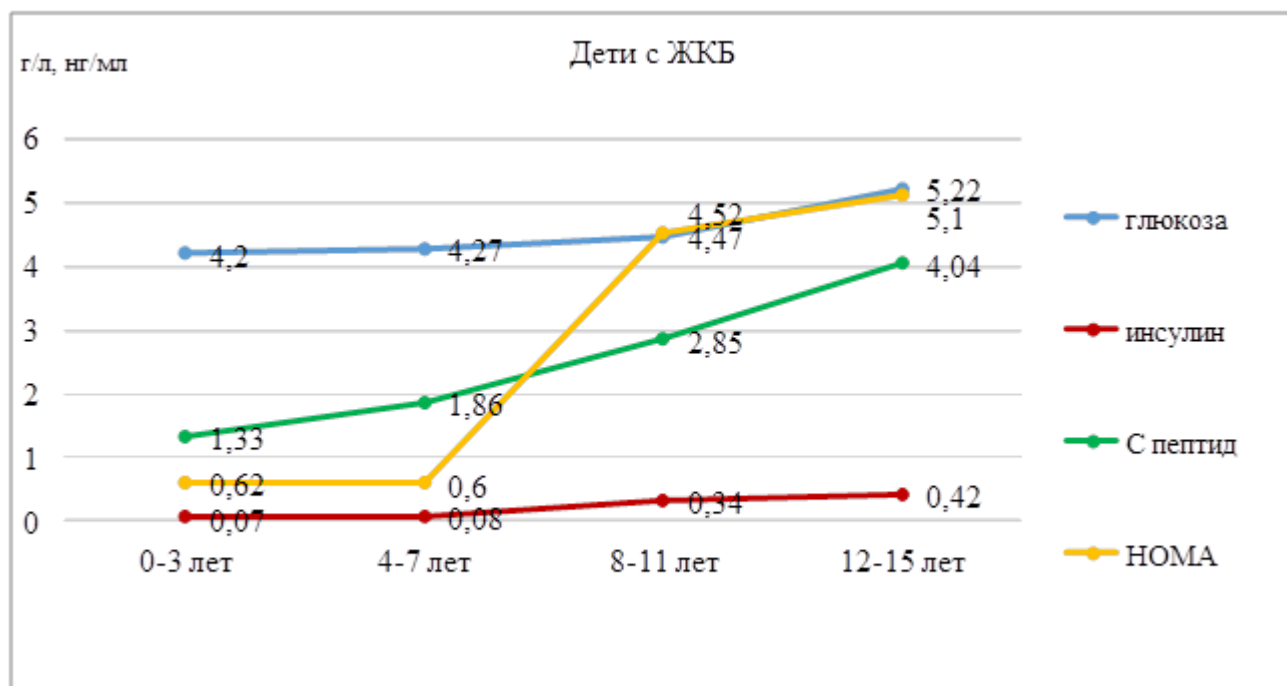


Рисунок 15 - Изменения показателей углеводного обмена у детей (n=140), $M \pm m$

Таким образом, можно предположить, что возраст влияет на углеводный обмен, что может быть связано гормональными перестройками в этих возрастных периодах и явлениями грациализации (рано стартующий подросток).

Такие нарушения показателей инсулина и С-пептида позволили предположить наличие инсулинорезистентности у части детей с ЖКБ. С этой целью нами был рассчитан индекс НОМА (Таблица 40).

Таблица 40 - Изменения индекса НОМА у детей (n=140), n (%)

Показатели		Дети с ЖКБ, n=140
НОМА	норма	84 (60,0)
	снижено	0 (0,0)
	повышено	56 (40,0)
Итого		140 (100,0)

Как видно из Таблицы 40 индекс НОМА был статистически значимо выше у 56 (40,0%) детей. Представляло интерес изучить показатель индекса НОМА в различные возрастные периоды. Частота изменений индекса НОМА в зависимости от возраста представлена в Таблице 41.

Таблица 41 - Изменения индекса НОМА в зависимости от возраста у детей (n=140), n (%)

Показатели		Дети с ЖКБ, n=140			
		0-3 лет, n=28	4-7 лет, n=18	8-11 лет, n=36	12-15 лет, n=58
НОМА	норма	28 (100,0)	18 (100,0)	20 (55,6)	18 (31,0)
	снижено	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	повышено	0 (0,0)	0 (0,0)	16 (44,4)*	40 (68,9)*
Итого		28 (100,0)	18 (100,0)	36 (100,0)	58 (100,0)

Примечание: * - статистически значимые различия между возрастными группами, $p < 0,05$

Как видно из Таблицы 41 тенденция к количественному повышению индекса НОМА начинала проявлять себя с 8 летнего возраста и сохранялась до 15 лет. Такие закономерности были выявлены и при изучении средних показателей индекса НОМА (Таблица 42).

Таблица 42 - Изменения средних показателей индекса НОМА в зависимости от возраста у детей (n=140), $M \pm m$

Показатели	Дети с ЖКБ, n=140				Референсные значения
	0-3 лет, n=28	4-7 лет, n=18	8-11 лет, n=36	12-15 лет, n=58	
НОМА	0,65±0,14	0,42±0,04	4,89±1,12*	4,86±0,44*	1,61±2,21

Примечание: * - статистически значимые различия между возрастными группами и референсными значениями, $p < 0,05$

Так, статистически значимые различия индекса НОМА выявлялись только у детей с 8 летнего возраста и сохранялись до 15 лет.

Полученные данные были подтверждены расчетом критерия Пирсона χ^2 (Таблица 43, 44).

Таблица 43 - Влияние возраста на углеводный обмен у детей (n=140), (χ^2)

Возраст	нарушения углеводного обмена		Всего	χ^2
	есть	нет		
Возраст 0-3 лет				
Фактор риска - есть	2	26	28	4,2 (6,0)
Фактор риска - нет	28	84	112	
Всего	30	112	140	
Вывод 4,2<6,0 (крит), незначимо, $p < 0,05$ не влияет				
Возраст 4-7 лет				
Фактор риска - есть	0	18	18	5, 4 (3,8)
Фактор риска - нет	28	94	122	
Всего	28	122	140	
Вывод 5,4>3,8 (крит), значимо, $p < 0,05$ влияет				
Возраст 8 – 11 лет				
Фактор риска - есть	18	20	36	10,8 (10,3)
Фактор риска - нет	20	82	104	
Всего	38	102	140	
Вывод 10,8>10,3 (крит), значимо, $p < 0,05$ влияет				
Возраст 12 – 15 лет				
Фактор риска - есть	40	18	58	47,6 (20,7)
Фактор риска - нет	10	72	82	
Всего	50	90	140	
Вывод: 47,6>20,7 (крит), значимо, $p < 0,05$ влияет				

Таблица 44 - Критерии оценки значимости различий исходов в зависимости от воздействия фактора риска

Возраст, лет	0-3 лет		4-7 лет		8-11 лет		12-15 лет	
Наименование	Значе- ние	Уро- вень	Значе- ние	Уро- вень	Значе- ние	Уро- вень	Значе- ние	Уро- вень
Критерий χ^2	4.24	0.04	5.16	0.02	10.78	0.00	47.68	0,001
Точный критерий Фишера (двусторонний)	0.04	p<0,05	0.02	p<0,05	0.00	p<0,05	0.00	p<0,05
Минимальное значение ожидаемого явления	6,0		3,8		10,3		20,7	
Критерии оценки силы связи между фактором риска и исходом								
Критерий ϕ Критерий V Крамера Критерий K Чупрова**	0.17	слабая	0.19	слабая	0.27	средняя	0.58	относительно сильная
Коэффициент сопряженности Пирсона (C)	0.17	слабая	0.18	слабая	0.267	средняя	0.504	относительно сильная
Нормированное значение коэффициента Пирсона (C')	0.24	Средняя	0.26	Средняя	0.37	средняя	0.71	Сильная

Как представлено в Таблицах 43, 44 у детей с ЖКБ отмечается усиление связи с возрастом и нарастание последней к 12-15 годам. Данные изменения могут быть связаны с изменениями гормонального статуса у детей в этом возрастном периоде.

Вышеизложенные показатели углеводного обмена были изучены в анамнезе на протяжении 60 месяцев (Таблица 45).

Таблица 45 - Изменения средних показателей углеводного обмена в течение 60 мес у детей (n=133), $M \pm m$

Показатели	Длительность наблюдения										
	исходно	6 мес	12 мес	18 мес	24 мес	30 мес	36 мес	42 мес	48 мес	54 мес	60 мес
Дети с ЖКБ, n=96											
Глюкоза, г/л	4,21± 0,28	4,32± 0,11	4,42± 0,29	4,52± 0,12	4,49± 0,21	4,58± 0,21	4,61± 0,28	4,85± 0,10	4,95± 0,27	4,99± 0,11	5,22± 0,22
Инсулин, нг/мл	0,06± 0,05*	0,06± 0,06	0,13± 0,08	0,16± 0,06	0,18± 0,07	0,22± 0,09	0,29± 0,09	0,30± 0,11	0,41± 0,11	0,43± 0,12	0,45± 0,12*
С-пептид, нг/мл	1,22± 0,27*	0,91± 0,17	1,56± 0,26	1,65± 0,27	1,70± 0,27	1,86± 0,27	2,05± 0,26	2,46± 0,17	2,89± 0,27	2,99± 0,17	3,12± 0,3*
НОМА	0,65± 0,14*	0,45± 0,05	0,65± 0,12	0,70± 0,21	0,889± 0,23	1,26± 0,21	1,68± 0,31	2,36± 0,21	3,56± 0,21	4,89± 0,32	5,02± 0,31*

Продолжение таблицы 45

Показатели	Длительность наблюдения										
	исходно	6 мес	12 мес	18 мес	24 мес	30 мес	36 мес	42 мес	48 мес	54 мес	60 мес
	Дети КГ, n=37										
Глюкоза, г/л	3,5± 0,29	3,9± 0,23	3,8± 0,23	3,89± 0,19	4,02± 0,21	4,10± 0,32	4,10± 0,23	4,15± 0,32	4,21± 0,36	4,13± 0,31	4,5± 0,33
Инсулин, нГ/мл	0,05± 0,05*	0,06± 0,06	0,12± 0,08	0,15± 0,06	0,19± 0,07	0,23± 0,09	0,30± 0,09	0,31± 0,11	0,42± 0,11	0,44± 0,12	0,45± 0,11*
С-пептид, нГ/мл	1,89± 0,23*	1,95± 0,23	1,75 ±0,12	1,85± 0,23	1,95± 0,32	1,99± 0,32	1,78± 0,23	1,85± 0,19	1,95± 0,1	1,99± 0,23	2,02± 0,31*
НОМА	1,56± 0,13	1,59± 0,21	1,61± 0,23	1,62± 0,21	1,61± 0,23	1,63± 0,24	1,69± 0,25	1,75± 0,32	1,98± 0,12	1,90± 0,12	1,85± 0,12

Примечание: * - статистически значимые различия между исходными значениями и через 60 мес, $p < 0,05$

Как видно из Таблицы 45 наблюдаются значимые различия от 4 до 5 лет наблюдения по сравнению с исходными. Полученные данные были уточнены расчетом корреляционных связей показателей углеводного обмена и длительности заболевания (Рисунок 16).

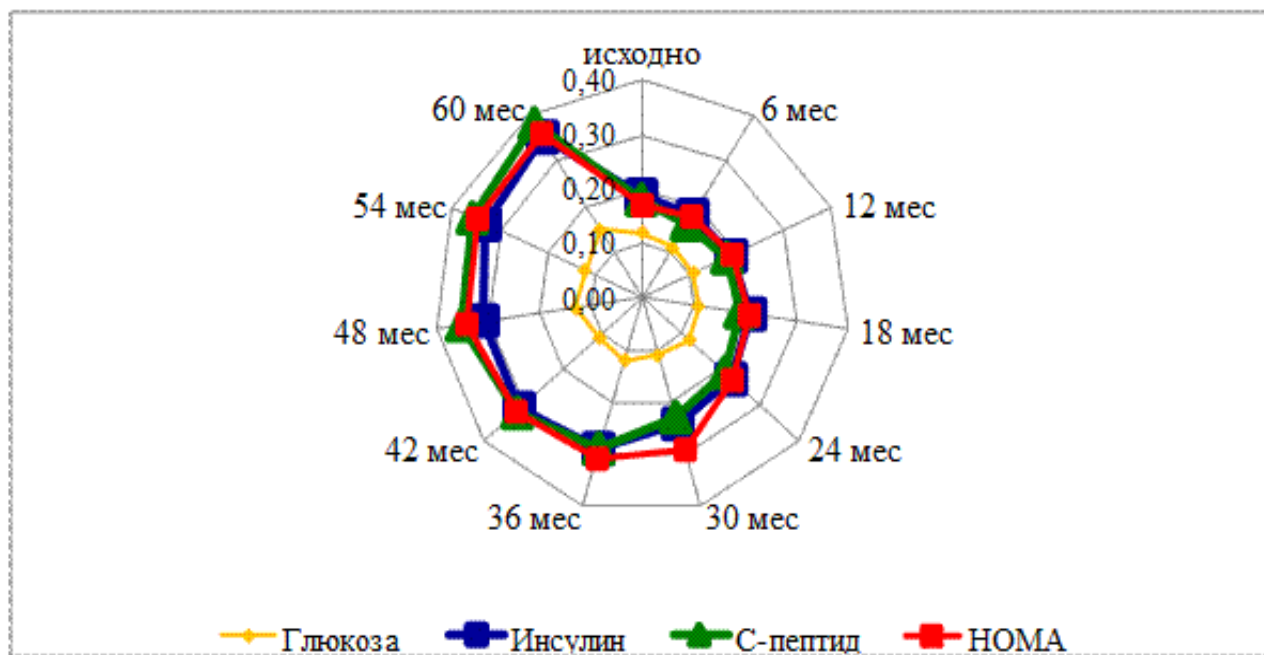


Рисунок 16 – Связь показателей углеводного обмена с длительностью наблюдения

Как представлено на Рисунке 16 связи между показателями глюкозы и длительностью наблюдения нет. При этом, нарастает связь с длительностью наблюдения по инсулину, С-пептиду, индексу НОМА и становится значимой по сравнению с исходными значениями на 4-5 году наблюдения. Такую динамику изменений показателей углеводного обмена у детей с ЖКБ можно объяснить с одной стороны возрастными физиологическими процессами в организме ребенка, с другой - появление средних связей по инсулину, С-пептиду, индексу НОМА к 5 году наблюдения указывает на возможность срыва компенсаторных возможностей в регуляции углеводного обмена у детей с длительной гиперхолестеринемией.

3. 4. 1. Особенности углеводного обмена у детей с исходно референсными значениями холестерина и у детей с гиперхолестеринемией

Учитывая патофизиологическую роль углеводов при формировании нарушений липидного обмена и существующее мнение, что гиперхолестеринемия является основным патогенетическим маркером ЖКБ, представляло интерес изучить закономерности изменений углеводного обмена у детей с ЖКБ в зависимости от исходных показателей общего холестерина.

Исследование углеводного обмена проведено у 140 детей, из них у 59 (39,3%) исходно был уровень холестерина в пределах референсных значений, у 81 (51,7%). Частота изменений углеводного обмена в зависимости от исходных значений общего холестерина представлена в Таблице 46.

Таблица 46- Изменения углеводного обмена в зависимости от исходных значений общего холестерина у детей (n=140), n (%)

Показатели		Дети с исходно референсными значениями ОХ, n=59	Дети с гиперхолестеринемией, n=81
Глюкоза	норма	59 (100,0)	81 (100,0)
	снижено	0 (0,0)	0 (0,0)
	повышено	0 (0,0)	0 (0,0)
Итого		59 (100,0)	81 (100,0)
Инсулин	норма	33 (55,9)	28 (34,5)
	снижено	14 (23,7)*	27 (33,3)
	повышено	12 (20,3)*	26 (32,1)
Итого		59 (100,0)	81 (100,0)
С-пептид	норма	27 (45,7)	43 (53,0)
	снижено	14 (23,7)	28 (34,6)
	повышено	18 (30,5)*	10 (12,3)
Итого		59 (100,0)	81 (100,0)

Примечание: * - статистически значимые различия между группами, $p < 0,05$

Как видно из Таблицы 46 у детей с исходно референсными значениями общего холестерина статистически значимо чаще отмечалось повышение С-пептида, тогда как в группе с повышенным холестерином статистически значимо чаще отмечалось снижение С-пептида (14 – 23,7% и 28 - 34,6% соответственно). Показатели инсулина статистически значимо чаще менялись у детей с повышенным уровнем холестерина, как в сторону снижения, так и повышения (27 - 33,3% и 26 - 32,1%; 14 - 23,7% и 12- 20,3% соответственно).

Изменения средних показателей углеводного обмена у исследуемых детей с ЖКБ в зависимости от возраста представлена в Таблице 47.

Таким образом, вышеизложенные закономерности сохраняются. Показатели углеводного обмена: инсулина и С пептида снижены у детей до 7 лет, а начиная с 8 лет отмечается тенденция к повышению показателей С-пептида и инсулина, и к пубертатному возрасту показатели достигают высоких цифр в обеих группах, независимо от исходного значения общего холестерина.

Также меняется и индекс НОМА, последний снижен у детей от рождения до 7 лет, а начиная с 8 лет отмечается его статистически значимое повышение. Таким образом, изменения углеводного обмена меняются однонаправленно как у детей с исходно референсными значениями общего холестерина, так и у детей с исходной гиперхолестеринемией, не зависимо от уровня холестерина.

Данные закономерности сохранялись при исследовании в катамнезе в течение 60 месяцев у детей с ЖКБ с исходно референсными значениями общего холестерина, так и у детей с исходной гиперхолестеринемией. Динамика изменений средних показателей углеводного обмена у исследуемых детей в зависимости от возраста и катамнезе в течение 60 мес представлена в Таблице 48 и Рисунках 17 а, б, в, г.

Таблица 47 - Изменения средних показателей углеводного обмена в зависимости от возраста у детей (n=140), $M \pm m$,

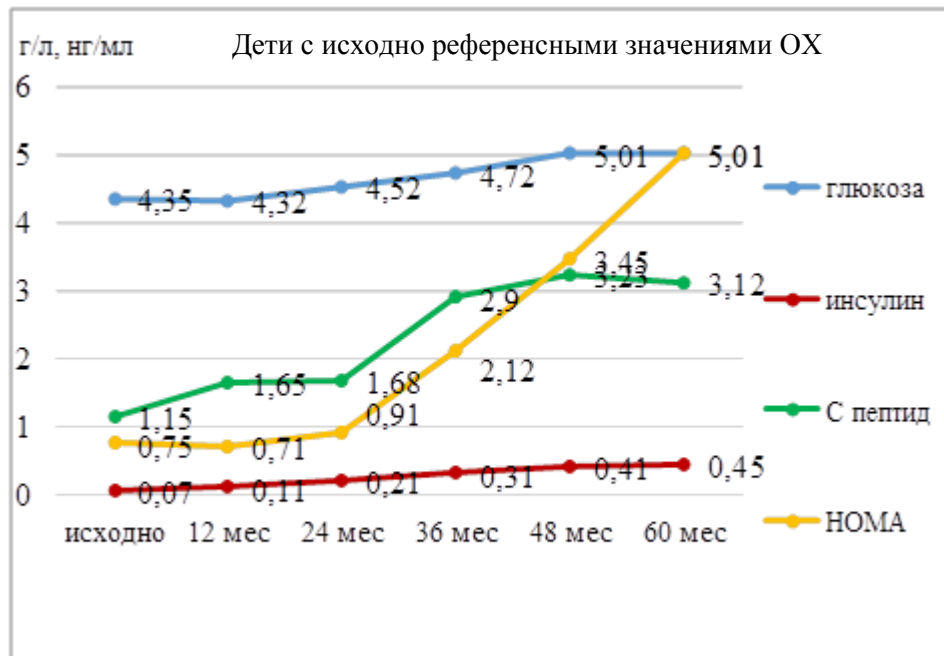
Показатели	Дети с ЖКБ, n=140								Референсные. значения
	Дети с исходно референсными значениями ОХ, n=59				Дети с гиперхолестеринемией, n=81				
	0-3 лет, n=14	4-7 лет, n=4	8-11 лет, n=18	12-15 лет, n=23	0-3 лет, n=15	4-7 лет, n=7	8-11 лет, n=27	12-15 лет, n=32	
Глюкоза, г/л	4,0±0,30	4,2±0,20	4,4±0,28	5,5±0,02	4,4±0,25	4,2±0,18	5,0±0,17	5,5±0,17	4,21±0,75
Инсулин, нг/мл	0,06±0,05	0,08±0,02	0,34±0,05*	0,42±0,08*	0,06±0,07	0,11±0,08	0,35±0,08*	0,42±0,09*	0,27±0,21
С-пептид, нг/мл	0,78±0,19	0,52±0,08	2,7±0,63*	3,88±0,10*	0,71±0,14	0,44±0,08	2,6±0,50*	2,9±0,61*	1,89±1,40
НОМА	0,6±0,16	0,45±0,11	3,8±2,96*	4,75±0,72*	0,63±0,25	0,44±0,05	4,3±1,68*	5,9±0,59*	1,61±2,21

Примечание: * - статистически значимые различия между группами и референсными значениями, $p < 0,05$

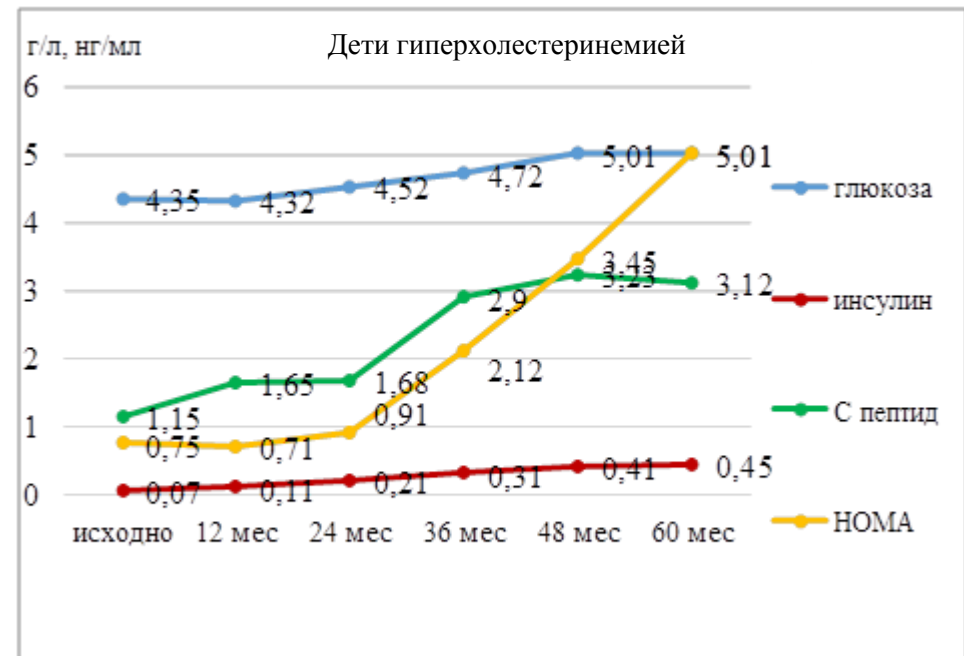
Таблица 48 - Изменения средних показателей углеводного обмена в течение 60 мес у детей (n=96), M±m

Дети с ЖКБ, n=96											
Показатели	Исходно	6 мес	12 мес	18 мес	24 мес	30 мес	36 мес	42 мес	48 мес	54 мес	60 мес
Дети с исходно референсными значениями ОХ, n=40											
Глюкоза, г/л	4,35± 0,18	3,56± 0,07	4,32± 0,21	4,35± 0,17	4,52± 0,14	4,56± 0,21	4,72± 0,28	4,78± 0,21	5,00± 0,21	5,03± 0,31	5,11± 0,30
Инсулин, нг/мл	0,05± 0,06*	0,06± 0,05	0,08± 0,06	0,15± 0,07	0,20± 0,08	0,23± 0,08	0,30± 0,09	0,33± 0,09	0,38± 0,10	0,41± 0,11	0,45± 0,12*
С-пептид, нг/мл	1,15± 0,37*	0,99± 0,21	1,65± 0,31	1,75± 0,32	1,68± 0,41	1,91± 0,35	2,15± 0,32	2,52± 0,21	2,90± 0,32	3,01± 0,21	3,23± 0,42*
НОМА	0,75± 0,21*	0,82± 0,10	0,71± 0,12	0,85± 0,41	0,91± 0,32	1,31± 0,28	1,72± 0,28	2,42± 0,31	3,45± 0,41	4,65± 0,22	5,01± 0,42*
Дети с гиперхолестеринемией, n=56											
Глюкоза, г/л	4,10± 0,17	4,25± 0,17	4,36± 0,31	4,48± 0,21	4,51± 0,41	4,62± 0,31	4,59± 0,32	4,95± 0,21	4,99± 0,31	5,01± 0,13	5,41± 0,32
Инсулин, нг/мл	0,07± 0,06*	0,05± 0,05	0,11± 0,06	0,14± 0,07	0,21± 0,08	0,22± 0,08	0,32± 0,09	0,35± 0,09	0,42± 0,10	0,44± 0,11	0,48± 0,12*
С-пептид, нг/мл	1,31± 0,26*	0,89± 0,14	1,48± 0,31	1,75± 0,31	1,59± 0,31	1,96± 0,31	2,15± 0,34	2,51± 0,23	2,95± 0,32	3,01± 0,21	3,25± 0,29*
НОМА	0,98± 0,11*	0,51± 0,15	0,71± 0,21	0,98± 0,31	0,99± 0,24	1,32± 0,31	1,78± 0,29	2,62± 0,17	3,65± 0,29	4,78± 0,41	5,12± 0,41*

Примечание: * - статистически значимые различия между группами, p <0,05



а



б

Рисунок 17 а, б - Изменения средних показателей углеводного обмена в течение 60 мес у детей (n=96), $M \pm m$

Полученные данные были подтверждены расчетом корреляционных связей показателей углеводного обмена и длительностью заболевания (Рисунок 18).

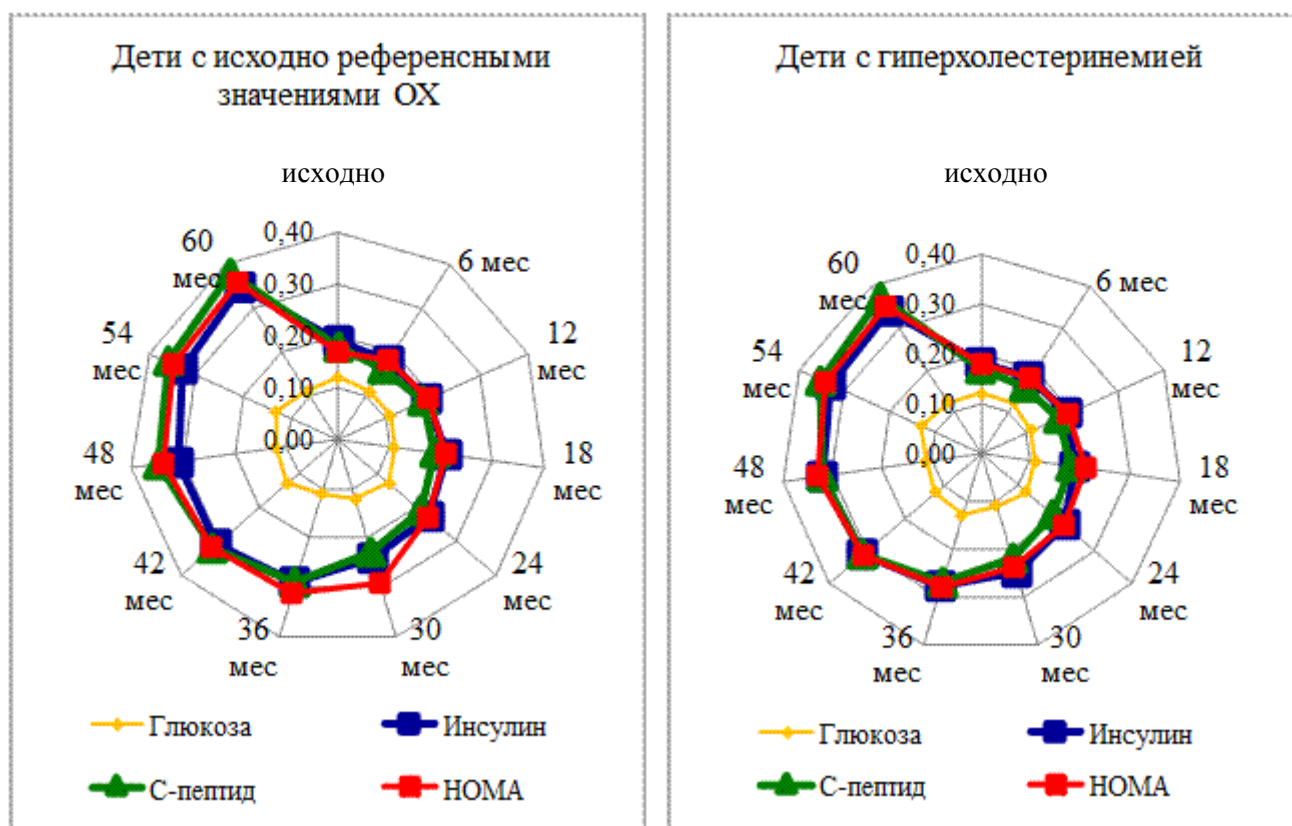


Рисунок 18 - Взаимосвязь углеводного обмена с длительностью наблюдения в катамнезе

Таким образом, корреляционная связь имела тенденцию к нарастанию с длительностью наблюдения/заболевания как у детей с ЖКБ с исходно референсными значениями общего холестерина, так и у детей с исходной гиперхолестеринемией. Известно, что, как увеличение показателей инсулина и С-пептида, так и их снижение свидетельствует в пользу развития гипогликемии различного генеза, ожирения и/или инсулинорезистентности, что является фактором риска развития метаболического синдрома.

Частота изменений инсулина, С-пептида в зависимости от массы тела представлена в Таблице 49.

Таблица 49 - Изменения углеводного обмена в зависимости от массы тела у детей (n=140), n (%)

Показатели		Дети с ЖКБ, n=140	
		Нормальная МТ, n=66	Избыточная МТ, n=74
Глюкоза	норма	66 (100,0)	74 (100,0)
	снижено	0 (0,0)	0 (0,0)
	повышено	0 (0,0)	0 (0,0)
Итого		66 (100,0)	74 (100,0)
Инсулин	норма	35 (57,1)	41 (61,1)
	снижено	31 (42,9)	0 (0,0)
	повышено	0 (0,0)	33 (38,9)
Итого		66 (100,0)	74 (100,0)
С пептид	норма	34 (53,4)	41 (61,1)
	снижено	32 (46,4)	0 (0,0)
	повышено	0 (0,0)	33 (38,9)
Итого		66 (100,0)	74 (100,0)

Примечание: * - статистически значимые различия между группами, $p < 0,05$

У половины детей с нормальной массой тела С-пептид и инсулин был понижен (31- 42,9% и 32 – 46,4% соответственно), у трети (33 - 38,9%) детей с избыточной массой тела эти показатели менялись в сторону повышения. Показатели углеводов в зависимости от массы тела представлены в Таблице 50.

Таблица 50 - Изменения средних показателей углеводного обмена у детей в зависимости от массы тела, (n=140); $M \pm m$

Показатели	Дети с ЖКБ, n=140		Референсные значения
	Нормальная МТ, n=66	Избыточная МТ, n=74	
Глюкоза, г/л	4,05±0,25	4,69±0,11	4,21±0,75
Инсулин, нг/мл	0,06±0,03*	0,37±0,11*	0,27±0,21
С-пептид, нг/мл	1,29±0,44	2,37±0,17*	1,89±1,40

Примечание: * - статистически значимые различия между группами и референсными значениями, $p < 0,05$

Были выявлены статистически значимые различия между группами. Так у детей с ЖКБ с избыточной массой тела средние значения по всем показателям углеводного обмена превышают таковые у детей с ЖКБ с нормальной массой тела. Следовательно, можно предположить, что избыточная масса влияет на углеводный обмен.

Высказанные предположения были подтверждены расчетом критерия Пирсона χ^2 (Таблица 51).

Таблица 51 - Влияние массы тела на углеводный обмен у детей (n=140), χ^2

Масса тела	нарушения углеводного обмена		Всего	χ^2
	есть	нет		
Есть фактор риска	33	41	74	38,5 (15,56)
нет	0	66	66	
Итого	33	107	140	
Примечание: 38,5>15,56 (крит), значимо, p <0,05 влияет				
Критерии оценки значимости различий исходов в зависимости от воздействия фактора риска				
Наименование критерия			Значение критерия	Уровень значимости
Критерий Хи-квадрат			38.510	<0,001
Точный критерий Фишера (двусторонний)			0.00	P <0,05
Минимальное значение ожидаемого явления - 15.56				
Наименование критерия			Значение критерия	Сила связи*
Критерий ф Критерий V Крамера Критерий K Чупрова**			0.52	относительно сильная
Коэффициент сопряженности Пирсона (C)			0.46	относительно сильная
Нормированное значение коэффициента Пирсона (C')			0.65	сильная

Согласно представленным данным в Таблице 51 отмечается сильная связь между массой тела и изменениями показателей углеводного обмена.

Анализ показателей углеводного обмена в зависимости от массы тела у детей с различными исходными состояниями общего холестерина представлен в Таблице 52.

Таблица 52 - Изменения средних показателей углеводного обмена у детей в зависимости от массы тела, (n=140), $M \pm m$,

Показатели	Дети с исходно референсными значениями ОХ, n=59		Дети с гиперхолестеринемией, n=81	
	Нормальная МТ, n=11	Избыточная МТ, n=48	Нормальная МТ, n=42	Избыточная МТ, n=39
Глюкоза, г/л	4,0±0,27	4,4±0,20	4,3±0,21	4,9±0,12
Инсулин, нг/мл	0,08±0,08*	0,28±0,25	0,06±0,12*	0,27±0,21
С-пептид, нг/мл	1,39±0,49	2,0±0,4	0,85±0,31	1,83±0,22
НОМА	0,6±0,12*	3,5±1,0*	0,65±0,19*	3,4±0,63

Примечание: * - статистически значимые различия между группами, $p < 0,05$

Как видно из Таблицы 52 показатели инсулина и С – пептида были снижены у детей с нормальной массой тела как у детей с исходно референсными значениями общего холестерина, так и у детей с исходной гиперхолестеринемией. Индекс НОМА был в пределах референсных значений как у детей с нормальной массой тела как у детей с исходно референсными значениями общего холестерина, так и у детей с исходной гиперхолестеринемией, тогда как у детей с избыточной массой тела индекс НОМА был повышен.

Таким образом, изучение состояния углеводного обмена у исследуемых детей с ЖКБ выявило однонаправленные изменения показателей в зависимости от пола, возраста, массы тела как у детей с исходно референсными значениями общего холестерина, так и у детей с исходной гиперхолестеринемией у детей с ЖКБ.

3.5. Состояние белкового обмена у детей с желчнокаменной болезнью

Известно, что переносчиками липидов являются глобулиновые фракции белков, которые удерживают в растворе нерастворимые в воде жиры и липоиды и обеспечивают тем самым их перенос кровью. При этом α -1-глобулин – участвует в транспорте ЛПВП, β - ЛПНП. Фракция α -2 глобулинов преимущественно включает острофазные белки. В связи с чем уровень α -2 глобулина увеличивается во время воспалительных процессов в организме. Эту взаимосвязь мы подтвердили, изучив состояние белкового обмена у детей с ЖКБ.

Исследование выполнено у 78 детей с ЖКБ, из них 46 мальчиков, и 32 девочки. Нами были оценены следующие показатели: общий белок, альбумины, α -1, α -2, β , γ фракции глобулинов (Таблица 53).

Таблица 53 – Изменения белкового обмена у детей (n=78), n (%)

Показатели		Дети с ЖКБ, n=78
Общий белок, г/л	норма	61 (78,2)
	снижено	3 (3,8)
	повышено	14 (17,9)
Альбумин, г/л	норма	62 (79,4)
	снижено	0 (0,0)
	повышено	16 (20,5)
α -1 глобулин, %	норма	52 (66,7)
	снижено	24 (30,6)
	повышено	2 (2,7)
α -2 глобулин, %	норма	32 (41,0)
	снижено	10 (12,8)
	повышено	36 (46,2)
β глобулин, %	норма	14 (17,9)
	снижено	12 (15,4)
	повышено	52 (66,7)
γ глобулин, %	норма	14 (17,9)
	снижено	61 (78,2)
	повышено	3 (3,8)

При изучении частоты изменений показателей белкового обмена, у большинства детей с ЖКБ уровень общего белка, а также альбуминов и α -1 глобулинов находились в пределах референсных значений (61 - 78,2%; 62 - 79,4% и 52 - 66,7% соответственно). При этом у каждого третьего ребенка α -1 глобулины были снижены (24 - 30,6%), β глобулины были повышены (52 - 66,17%) детей. При этом α -2 глобулины у 10 (12,8%) были снижены и практически у половины детей повышены (36 - 46,2%), у 32 детей (41%) оставались нормальными. Абсолютные показатели белкового комплекса у наблюдаемых детей представлены ниже (Таблица 54).

Таблица 54 - Средние показатели белкового обмена у детей (n=78), $M \pm m$,

Показатели	Дети с ЖКБ, n=78	Референсные значения
Общий белок, г/л	72,19 $\pm$ 1,14	71,35 $\pm$ 1,58
Альбумин, г/л	50,06 $\pm$ 0,71*	48,5 $\pm$ 0,77
α -1, %	2,9 $\pm$ 0,9*	4,13 $\pm$ 1,59
α -2, %	12,63 $\pm$ 1,77*	10,8 $\pm$ 2,20
β , %	19,2 $\pm$ 1,14*	12,2 $\pm$ 1,12
γ , %	9,5 $\pm$ 3,58*	15,5 $\pm$ 3,06

Примечание: * - статистически значимые различия между группой и референсными значениями, $p < 0,05$

Получены статистически значимые различия с референсными значениями: в сторону повышения α -2 и β глобулины, в сторону снижения α -1 и γ – глобулины. Такое распределение показателей белка и его фракций можно объяснить взаимообусловленностью жирового и белкового обменов у детей с ЖКБ, когда α -1 и β – глобулины являются переносчиками ЛПВП, ЛПНП. В свою очередь преобладание α -2 глобулиновой фракции может быть обусловлено переходом латентного воспаления в стенке желчного пузыря в стадию острого холецистита, что требует дальнейшего изучения и уточнения. Были изучены показатели белкового обмена у детей с ЖКБ в зависимости от возраста (Таблица 55).

Таблица 55 - Изменения белкового обмена в зависимости от возраста у детей (n=78), n (%)

Показатели		Дети с ЖКБ, n=78			
		0-3 лет, n=22	4-7 лет, n=13	8-11 лет, n=22	12-15 лет, n=21
Общий белок, г/л	норма	17 (77,2)	13 (100,0)	18 (81,8)	13 (61,9)
	снижено	3 (13,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	повышено	2 (9,2)	0 (0,0)	4 (18,2)	8 (38,0)
Итого		22 (100,0)	13 (100,0)	22 (100,0)	21 (100,0)
Альбумин, г/л	норма	13 (59,0)	9 (69,2)	22 (100,0)	18 (85,7)
	снижено	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	повышено	9 (41,0)*	4 (30,8)*	0(0,0)	3(14,3)
Итого		22 (100,0)	13 (100,0)	22 (100,0)	21 (100,0)
α -1 глобулин, %	норма	15 (68,2)	6 (46,2)	13 (59,1)	18 (85,7)
	снижено	6 (27,2)	7 (53,8)	8 (36,4)	3 (14,3)
	повышено	1 (4,6)	0 (0,0)	1 (4,5)	0 (0,0)
Итого		22 (100,0)	13 (100,0)	22 (100,0)	21 (100,0)
α -2 глобулин, %	норма	20 (90,0)	5 (38,4)	8 (36,4)	11 (52,4)
	снижено	2 (9,1)	2 (15,4)	6 (27,3)	0 (0,0)
	повышено	0 (0,0)	6 (11,6)	8 (36,4)	10 (47,6)
Итого		22 (100,0)	13 (100,0)	22 (100,0)	21 (100,0)
β глобулин, %	норма	8 (36,4)	4 (30,8)	1 (4,5)	1 (4,8)
	снижено	2 (12,1)	2 (15,4)	4 (18,2)	4 (19,0)
	повышено	12 (54,5)*	7 (53,8)*	17 (77,2)*	16 (77,2)*
Итого		22 (100,0)	13 (100,0)	22 (100,0)	21 (100,0)
γ глобулин, %	норма	2 (9,1)	4 (30,8)	4 (18,2)	4 (19,1)
	снижено	20 (90,9)*	8 (61,6)*	17 (77,3)*	17 (80,9)*
	повышено	0 (0,0)	1 (7,6)	1 (4,5)	0 (0,0)
Итого		22 (100,0)	13 (100,0)	22 (100,0)	21 (100,0)

Примечание: * - статистически значимые различия между группами, $p < 0,05$

Так, показатели общего белка практически у всех детей находились в пределах нормы. Однако, повышение общего белка было у 4 (18,0%) в возрасте от 8 до 11 лет и 8 (38,0%) у детей 12-15 лет. Альбумины у большинства детей были нормальными (13 - 59,0%; 9 - 69,2%; 22 - 100,0%; 18 - 85,7 % соответственно, $p < 0,05$), но у трети детей раннего и дошкольного возрастов выявлялось повышение альбуминов (9 - 41,0% и 4-30,8% соответственно, $p < 0,05$). α -1 глобулины были снижены у 6 (27,2%) детей в возрасте от рождения до 3 лет, у 7 (53,8%) детей в возрасте от 4 до 7 лет, у 8 (36,4%) детей в возрасте от 8 до 11 лет и у 3 (14,3%) в возрасте 12-15 лет. β глобулины были повышены во всех группах (12-54,5%, 7-53,8%, 17-77,2% и 16-77,2%, соответственно, $p < 0,05$). Тогда как α -2 глобулины имели тенденцию к повышению с 4 лет (6 - 11,6%; 8 -36,4%; 10 - 47,6% соответственно, $p < 0,05$). γ глобулины были снижены у большинства детей во всех возрастных группах (20 - 90,9%, 8 - 61,6%, 17 - 77,3%, 17 - 80,9% соответственно, $p < 0,05$). Абсолютные показатели белкового обмена у наблюдаемых детей в зависимости от возраста представлены в Таблице 56 и Рисунке 19.

Таблица 56 – Изменения средних показателей белкового обмена в зависимости от возраста у детей (n=78), $M \pm m$

Показатели белкового обмена	Дети с ЖКБ, n=78				Референсные значения
	0-3 лет, n=22	4-7 лет, n=13	8-11 лет, n=22	12-15 лет, n=21	
Общий белок, г/л	66,9 $\pm$ 1,25*	72,6 $\pm$ 2,60*	76,87 $\pm$ 1,62*	79,38 $\pm$ 0,76*	71,35 $\pm$ 1,58*
Альбумин, г/л	50,5 $\pm$ 2,25*	51,3 $\pm$ 2,63	45,4 $\pm$ 0,92*	48,96 $\pm$ 1,28*	48,5 $\pm$ 0,77*
α -1, %	3,25 $\pm$ 0,27*	2,53 $\pm$ 0,17*	2,76 $\pm$ 0,07*	3,41 $\pm$ 0,49*	4,13 $\pm$ 1,59*
α -2, %	11,23 $\pm$ 0,62*	12,56 $\pm$ 0,77*	12,57 $\pm$ 0,37*	13,7 $\pm$ 2,94*	11,63 $\pm$ 1,77*
β , %	18,98 $\pm$ 0,78*	16,57 $\pm$ 1,48*	16,83 $\pm$ 0,39*	19,69 $\pm$ 1,91*	12,2 $\pm$ 1,12*
γ , %	11,63 $\pm$ 0,85	13,2 $\pm$ 2,77	10,87 $\pm$ 0,66	11,69 $\pm$ 2,12	15,5 $\pm$ 3,06

Примечание: * - статистически значимые различия между группами и референсные значениями, $p < 0,05$

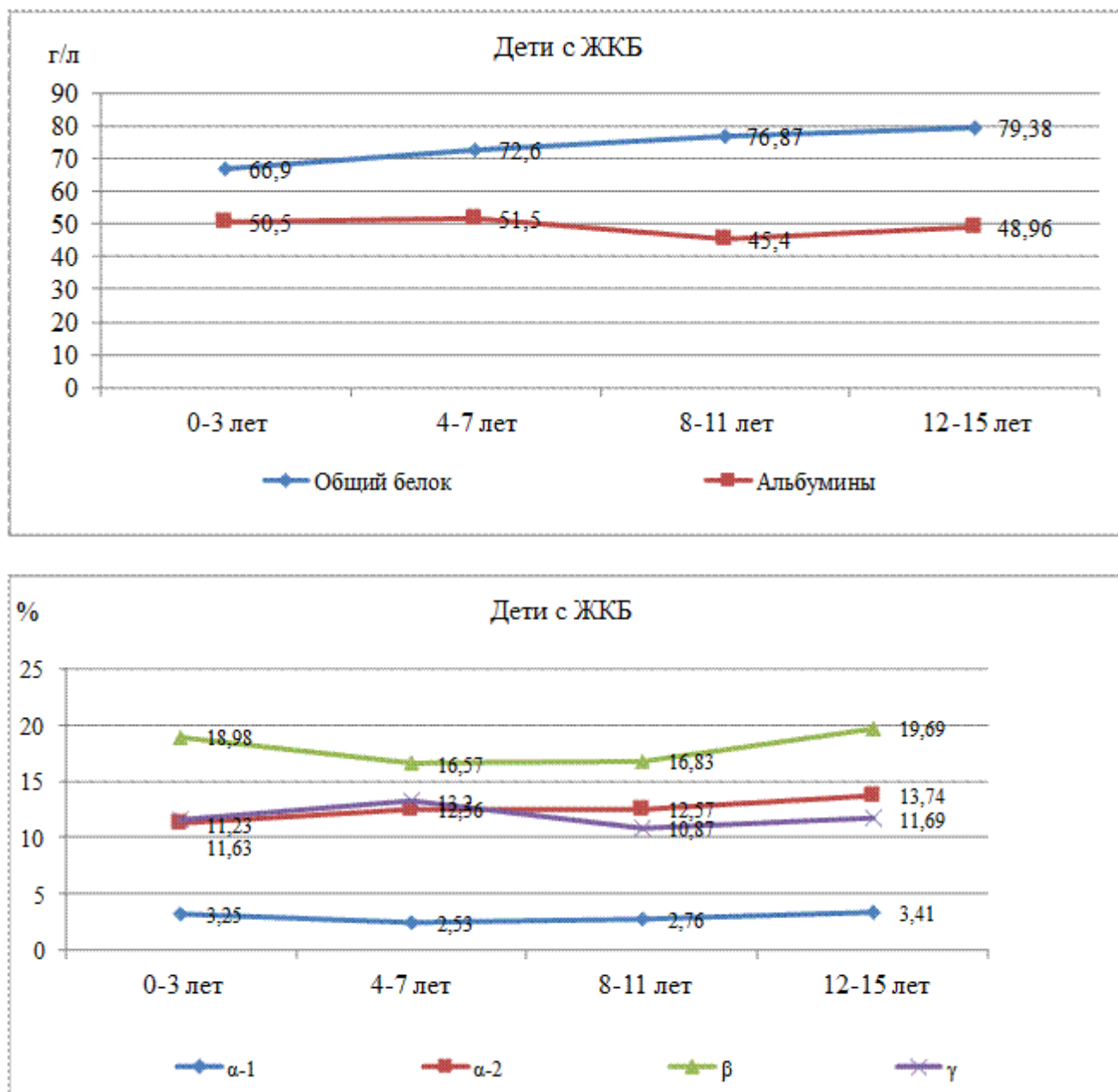


Рисунок 19 - Изменения средних показателей белкового обмена в зависимости от возраста у детей (n=78), $M \pm m$

Как представлено в Таблице 56 и на Рисунке 19 при изучении средних показателей белкового обмена у наблюдаемых детей с ЖКБ в зависимости от возраста были выявлены те же закономерности, что и при изучении частоты изменений белкового обмена.

Полученные данные были уточнены при расчете критерия Пирсона (χ^2) (Таблица 57 и 58).

Таблица 57 - Влияние возраста ребенка на белковый обмен у детей (n=78), χ^2

Возраст	нарушения белкового обмена		Всего	χ^2				
	есть	нет						
Возраст 0–3 лет								
Фактор риска - есть	5	17	22	1,8 (4,79)				
Фактор риска - нет	12	44	56					
Всего	17	61	78					
Вывод 1,8<4,79 (крит), незначимо, $p > 0,05$ не влияет								
4-7 лет У детей данной возрастной группы нет нарушений белкового обмена								
Возраст 8–11 лет								
Фактор риска - есть	4	18	22	2,1 (7,4)				
Фактор риска - нет	10	46	56					
Всего	14	64	78					
Вывод 2,1<7,4 (крит), незначимо, $p > 0,05$ не влияет								
Возраст 12–15 лет								
Фактор риска - есть	8	14	22	4,3 (4,62)				
Фактор риска - нет	6	50	56					
Всего	14	64	78					
Вывод: 4,3 < 4,62 (крит), незначимо, $p > 0,05$ не влияет								
Критерии оценки значимости различий исходов в зависимости от воздействия фактора риска								
Наименование	0-3 лет		4-7 лет		8-11 лет		12-15 лет	
	Значе- ние	Уровень	Значе- ние	Уро- вень	Зна- чение	Уро- вень	Значе- ние	Уро- вень
Критерий χ^2	0.016	0.901			0.001	0.974	4.30	0.038
Точный критерий Фишера (двусторонний)	1.00	$p > 0,05$	-	-	1.000	$p > 0,05$	0.06	$p > 0,05$
Минимальное значение ожидаемого явления	4,79		-		7,4		4,62	

Таблица 58 - Критерии оценки связи риска между фактором риска и исходом

Наименование критерия	Значение критерия	Сила связи	Значение критерия	Сила связи	Значение критерия	Сила связи	Значение критерия	Сила связи
Критерий ϕ Критерий V Крамера Критерий K Чупрова**	0.143	Несущественная	-	-	0.16	слабая	0.22	средняя
Коэффициент сопряженности Пирсона (C)	0.142	Несущественная	-	-	0.16	слабая	0.23	средняя
Нормированное значение коэффициента Пирсона (C')	0.020	Несущественная	-	-	0.22	Средняя	0.32	слабая

Как представлено в Таблицах 57, 58 была выявлена слабая связь показателей белкового обмена с возрастом ребенка.

Таким образом, показатели белкового обмена не зависят от возраста ребенка, а сохраняющуюся тенденцию изменений белкового обмена начиная с 4 летнего возраста можно объяснить длительностью заболевания.

Поскольку время инициации конкрементов в желчном пузыре зачастую установить невозможно более точно проследить динамику изменений последних можно в катамнезе на протяжении 60 месяцев (Таблица 59, Рисунок 20 а, б, в, г)

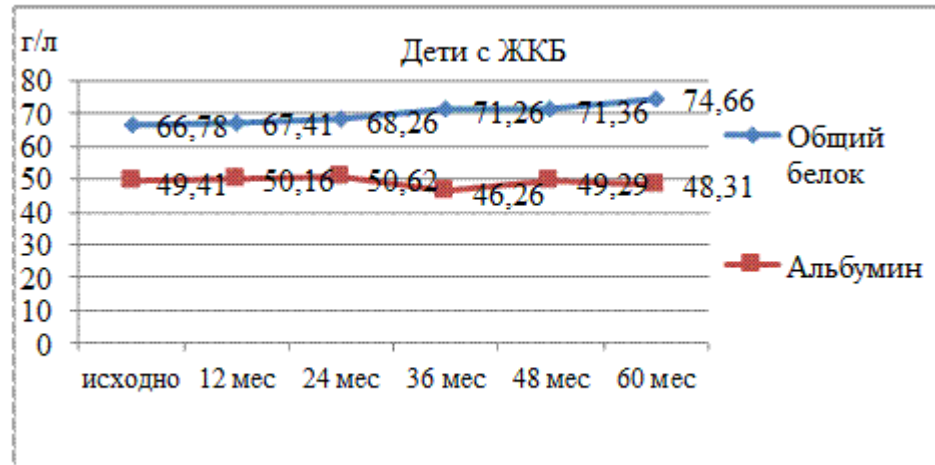
Таблица 59 - Изменения показателей белкового обмена в течение 60 мес у детей (n=115), $M \pm m$

Длительность наблюдения											
Показатели	Исходно	6 мес	12 мес	18 мес	24 мес	30 мес	36 мес	42 мес	48 мес	54 мес	60 мес
Дети с ЖКБ, n=78											
Общий белок, г/л	66,78 $\pm$ 1,32*	66,54 $\pm$ 1,19	67,4 $\pm$ 1,20	66,99 $\pm$ 1,18	68,26 $\pm$ 1,21	71,26 $\pm$ 1,31	71,26 $\pm$ 1,25	70,40 $\pm$ 1,13	71,36 $\pm$ 1,34	71,95 $\pm$ 1,23	74,66 $\pm$ 1,24*
Альбумины, г/л	49,40 $\pm$ 2,25	49,55 $\pm$ 2,12	50,16 $\pm$ 2,16	51,05 $\pm$ 2,14	50,62 $\pm$ 2,12	48,23 $\pm$ 2,06	46,26 $\pm$ 2,12	49,54 $\pm$ 2,14	49,29 $\pm$ 2,18	48,55 $\pm$ 2,45	48,31 $\pm$ 2,29
α -1, %	3,20 $\pm$ 0,27*	3,15 $\pm$ 0,16	3,11 $\pm$ 0,20	2,72 $\pm$ 0,22	2,49 $\pm$ 0,25	2,59 $\pm$ 0,27	2,53 $\pm$ 0,21	2,55 $\pm$ 0,29	2,45 $\pm$ 0,21	2,35 $\pm$ 0,23	2,31 $\pm$ 0,28*
α -2, %	12,10 $\pm$ 0,63	12,11 $\pm$ 0,56	12,10 $\pm$ 0,45	12,11 $\pm$ 0,35	12,66 $\pm$ 0,29	12,05 $\pm$ 0,24	12,12 $\pm$ 0,35	12,31 $\pm$ 0,29	12,99 $\pm$ 0,32	12,42 $\pm$ 0,28	13,65 $\pm$ 0,23
β , %	14,61 $\pm$ 0,52*	14,68 $\pm$ 0,53	18,52 $\pm$ 0,46	19,45 $\pm$ 0,41	19,29 $\pm$ 0,21	18,08 $\pm$ 0,23	16,88 $\pm$ 0,23	19,91 $\pm$ 0,23	19,46 $\pm$ 0,32	18,42 $\pm$ 0,23	19,47 $\pm$ 0,31*
γ , %	11,37 $\pm$ 0,79	11,47 $\pm$ 0,81	11,86 $\pm$ 0,75	12,43 $\pm$ 0,65	11,29 $\pm$ 0,75	11,06 $\pm$ 0,65	10,28 $\pm$ 0,64	11,49 $\pm$ 0,59	11,71 $\pm$ 0,49	11,91 $\pm$ 0,56	11,91 $\pm$ 0,59

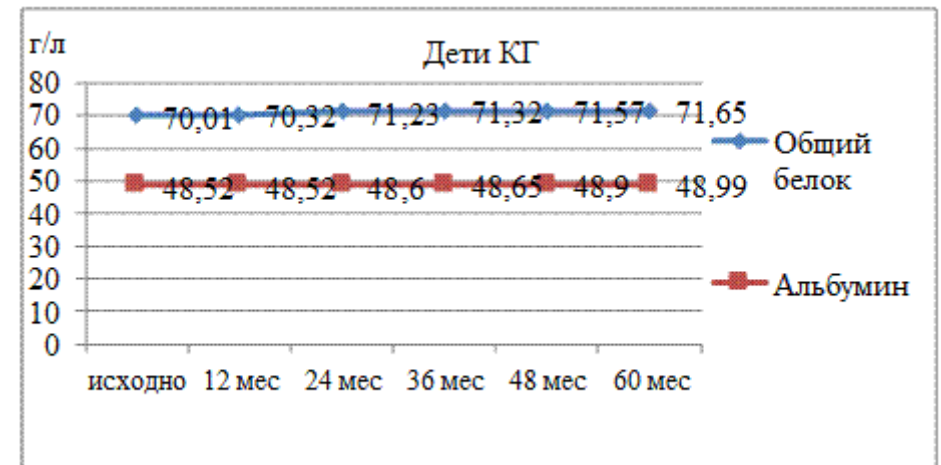
Продолжение таблицы 59

Длительность наблюдения											
Показатели	Исходно	6 мес	12 мес	18 мес	24 мес	30 мес	36 мес	42 мес	48 мес	54 мес	60мес
Дети КГ, n=37											
Общий белок, г/л	70,01± 121	70,25± 1,29	70,32± 1,23	70,95± 1,25	71,23± 1,24	71,25± 1,31	71,32± 1,29	71,56± 1,32	71,57± 1,30	71,55± 1,28	71,65± 1,29
Альбумины, г/л	48,52± 2,10	48,05± 2,12	48,52± 2,10	48,54± 2,21	48,60± 2,31	48,61± 2,21	48,65± 2,23	48,88± 2,24	48,90± 2,21	48,95± 2,23	48,99± 2,25
α-1, %	4,13± 0,25	4,21± 0,31	4,19± 0,32	4,21± 0,35	4,29± 0,36	4,19± 0,25	4,21± 0,32	4,35± 0,45	4,28± 0,26	4,31± 0,26	4,30± 0,27
α-2, %	11,63± 0,59	11,59± 0,49	11,62± 0,51	11,59± 0,46	11,61± 0,51	11,58± 0,52	11,61± 0,61	11,63± 0,59	11,49± 0,60	11,52± 0,61	11,53± 0,62
β, %	12,23± 0,63	12,23± 0,59	12,19± 0,49	12,17± 0,39	12,20± 0,41	12,25± 0,51	12,30± 0,23	12,25± 0,26	12,29± 0,28	12,30± 0,29	12,34± 0,29
γ, %	15,6± 3,05	15,61± 3,10	16,2± 3,20	15,89± 3,14	15,75± 3,12	16,00± 3,06	15,98± 3,20	15,96± 3,18	15,86± 3,08	15,95± 3,12	16,35± 3,21

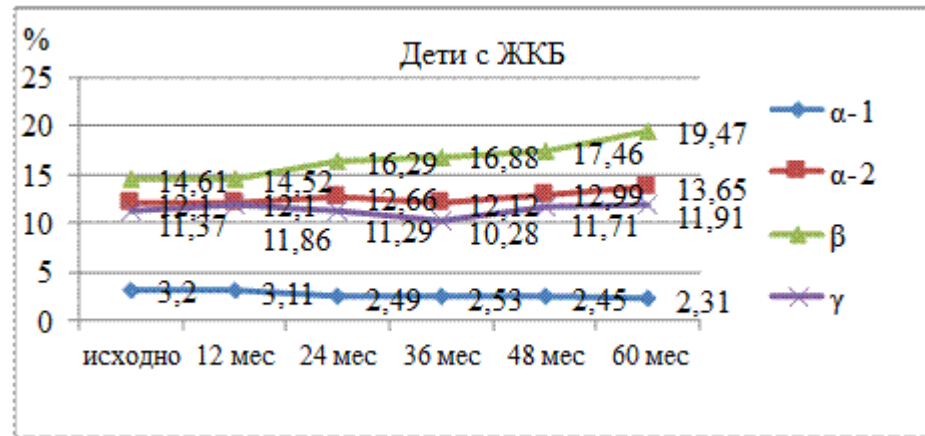
Примечание: * - статистически значимые различия между исходными значениями и через 60 мес, p < 0,05



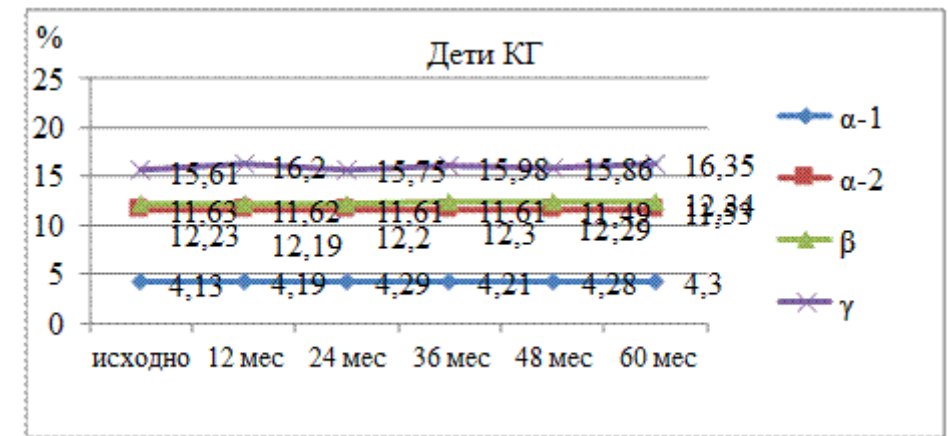
а



б



в



г

Рисунок 20 а, б, в, г - Изменения показателей белкового обмена в течение 60 мес у детей (n=78), $M \pm m$

В Таблице 59 и на Рисунке 20 а, б, в, г однонаправленность изменений показателей белкового обмена сохранилась. Так, показатели общего белка с длительностью наблюдения не менялись, тогда как диспротеинемия начиная с 4-го по 5 год наблюдения нарастала значимо. Полученные данные были уточнены при расчете корреляционных связей (Рисунок 21).

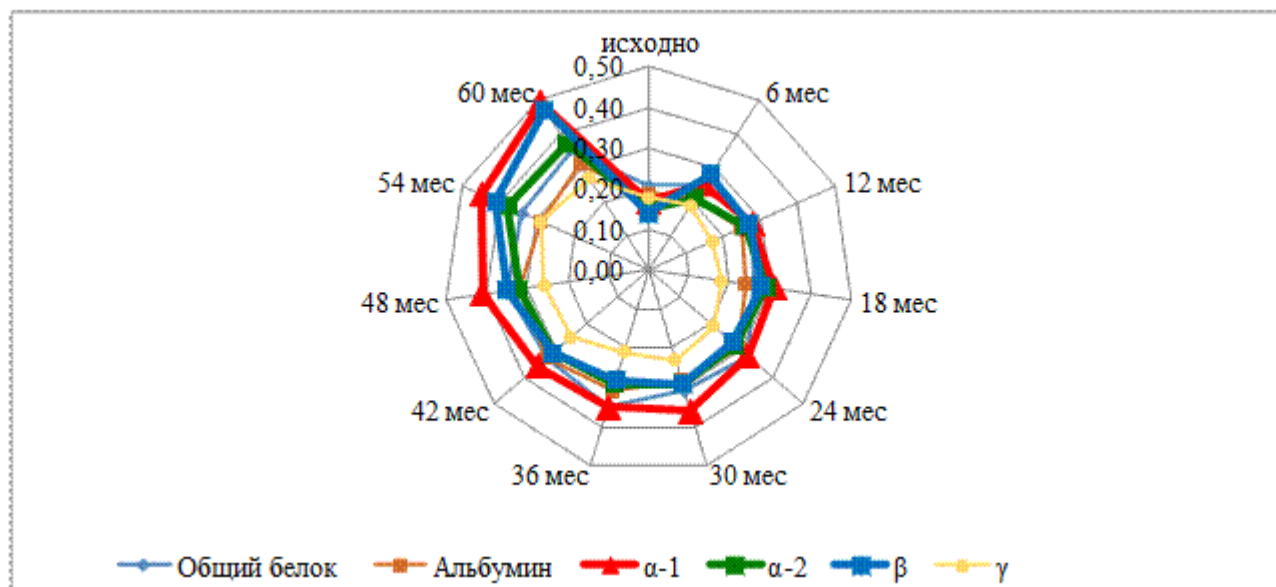


Рисунок 21 - Взаимосвязь показателей белкового комплекса детей (n=78) с длительностью наблюдения

У детей с ЖКБ отмечалась связь показателей белкового комплекса и длительности наблюдения: до 36 месяцев - слабая, от 42 до 48 месяцев – средняя и от 48 до 60 месяцев – сильная. Показатели белковых фракций имеют тенденцию к нарастанию связей с длительностью наблюдения и уже через 48 месяцев статистически значимо ($p < 0,05$) отличаются от исходных.

Таким образом показатели белкового комплекса не зависят от возраста ребенка, но имеют значимые различия в зависимости от длительности наблюдения. Появление таковых изменений в биохимическом анализе сыворотки крови у детей с ЖКБ могут служить ранними маркерами формирования осложненного течения в виде острого калькулезного холецистита.

3.5.1. Особенности белкового обмена у детей с исходно референсными значениями общего холестерина и гиперхолестеринемией

Исследование проведено у 78 детей, из них у 28 (35,8%) исходно показатели холестерина не превышали референсные значения, а у 50 (64,2%) детей исходно имела место гиперхолестеринемия. Средние показатели белкового обмена у наблюдаемых детей представлены в Таблице 60.

Таблица 60 - Средние показатели белкового обмена у наблюдаемых детей (n=78), $M \pm m$

Показатели	Дети с ЖКБ, n=78		Референсные значения
	с исходно референсными значениями ОХ, n=28	с гиперхолестеринемией, n=50	
Общий белок, г/л	69,4±1,41	75,59±1,23	71,35±1,58
Альбумин, г/л	49,2±1,8	48,5±1,50	48,5±0,77
α -1, %	3,02±0,35*	2,9±0,15*	4,13±1,59*
α -2, %	12,5±0,75	12,8±0,58	11,63±1,77
β , %	18,34±0,87*	17,9±0,6*	12,2±1,12*
γ , %	8,16±1,09*	8,95±0,70*	15,5±3,06*

Примечание: * - статистически значимые различия между группами и референсными значениями, $p < 0,05$

Общий белок был повышен у детей с гиперхолестеринемией, альбумины находились в пределах референсных значений в обеих группах. α -1 и γ глобулины были снижены как у детей с нормальным холестерином, так и с повышенным ($p < 0,05$). β глобулины повышены в обеих группах ($p < 0,05$). Таким образом, практически по всем показателям независимо от исходного уровня холестерина выявлялись закономерности характерные для общей массы детей с ЖКБ.

Абсолютные значения белкового обмена в зависимости от возраста представлены в Таблице 61, 62 и Рисунке 22 а, б, в, г.

Таблица 61 - Средние показатели белкового обмена в зависимости от возраста у детей (n=78), $M \pm m$

Показатели	Дети с ЖКБ, n=78								Референсные значения
	Дети с исходно референсными значениями ОХ, n=28				Дети с исходной гиперхолестеринемией, n=50				
	0-3 лет, n=6	4-7 лет, n=4	8-11 лет, n=9	12-15 лет, n=9	0-3 лет, n=10	4-7 лет, n=8	8-11 лет, n=15	12-15 лет, n=17	
Общий белок, г/л	64,8±1,5	70,57±1,04	72,9±2,6	78,4±2,01	69,5±2,05	73,5±5,7	76,6±1,49	79,8±0,87	71,35±1,58
Альбумин, г/л	50,9±3,4	54,3±3,38	43,6±0,81	49,5±3,2	49,2±3,2	50,4±5,1	44,6±0,91	51,2±1,29	48,5±0,77
α-1, %	3,2±0,45	1,9±0,19*	3,7±0,10*	3,9±0,18	3,2±0,25	2,67±0,18	3,66±0,05	3,71±0,08	4,13±1,59
α-2, %	11,4±0,95	12,4±1,16	12,3±0,24	12,5±1,15	11,7±0,74	12,0±1,02	12,5±0,59	13,±0,40	11,63±1,77
β, %	18,6±1,11*	19,3±1,11*	15,9±1,12*	19,5±1,11*	19,2±1,2	18,07±0,8	15,5±0,59	18,3±1,2	12,2±1,12
γ, %	7,01±1,30	11,2±1,67	10,5±1,8	12,5±1,6	8,2±1,08	7,9±6,1	10,7±1,16	14,6±0,69	15,5±3,06

Примечание: * - статистически значимые различия между группами и референсными значениями, $p < 0,05$

При изучении белковых фракций в зависимости от возраста было выявлено, что α -1 глобулины были снижены у детей в возрасте от рождения до 15 лет, α -2 глобулины имели тенденцию к повышению с 4 лет, β глобулины, были повышены во всех возрастных группах, не зависимо от уровня холестерина.

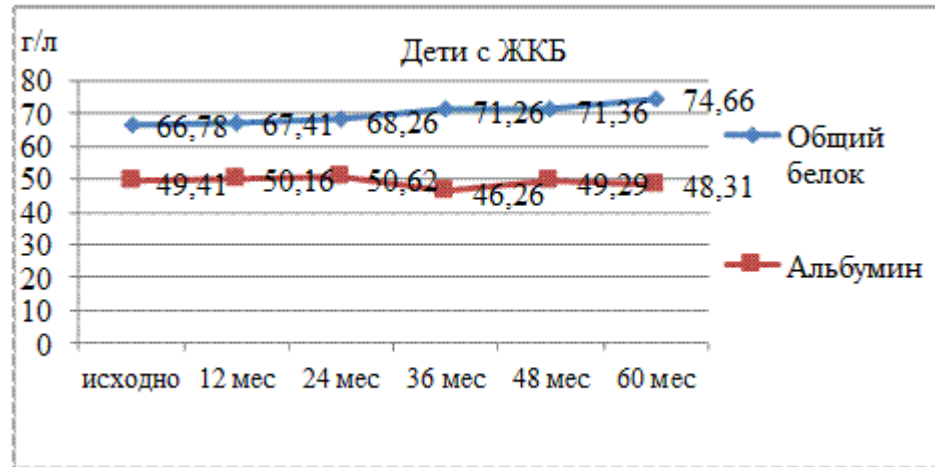
Таблица 62 - Изменения средних показателей белкового обмена в течение 60 мес у детей (n=78), $M \pm m$

Дети с ЖКБ, n=78											
Показатели	Исходно	6 мес	12 мес	18 мес	24 мес	30 мес	36 мес	42 мес	48 мес	54 мес	60 мес
Дети с ЖКБ с исходно референсными значениями, ОХ, n=28											
Общий белок, г/л	66,69 $\pm$ 1,15	66,46 $\pm$ 1,19	67,36 $\pm$ 1,21	66,93 $\pm$ 1,14	67,99 $\pm$ 1,19	68,85 $\pm$ 1,29	71,00 $\pm$ 1,17	70,32 $\pm$ 1,21	71,31 $\pm$ 1,24	71,84 $\pm$ 1,13	74,56 $\pm$ 1,56
Альбумины, г/л	49,28 $\pm$ 2,20	49,63 $\pm$ 2,09	50,11 $\pm$ 2,12	51,01 $\pm$ 2,01	50,38 $\pm$ 2,09	48,14 $\pm$ 2,11	46,22 $\pm$ 2,23	49,50 $\pm$ 2,12	48,12 $\pm$ 2,10	48,53 $\pm$ 2,51	48,30 $\pm$ 2,19
α -1, %	3,13 $\pm$ 0,17*	3,14 $\pm$ 0,11	3,11 $\pm$ 0,21	2,62 $\pm$ 0,19	2,52 $\pm$ 0,21	2,44 $\pm$ 0,24	2,46 $\pm$ 0,20	2,49 $\pm$ 0,18	2,42 $\pm$ 0,26	2,47 $\pm$ 0,24	2,35 $\pm$ 0,29*
α -2, %	12,08 $\pm$ 0,62*	12,11 $\pm$ 0,48	12,08 $\pm$ 0,39	12,09 $\pm$ 0,41	12,05 $\pm$ 0,21	12,07 $\pm$ 0,31	12,08 $\pm$ 0,28	12,23 $\pm$ 0,21	12,24 $\pm$ 0,37	12,37 $\pm$ 0,31	13,61 $\pm$ 0,25*
β , %	18,56 $\pm$ 0,55*	18,64 $\pm$ 0,49	19,48 $\pm$ 0,41	19,44 $\pm$ 0,38	19,27 $\pm$ 0,19	18,38 $\pm$ 0,20	16,33 $\pm$ 0,18	16,89 $\pm$ 0,18	17,34 $\pm$ 0,22	17,56 $\pm$ 0,31	19,33 $\pm$ 0,29*
γ , %	11,37 $\pm$ 0,65	11,44 $\pm$ 0,79	11,80 $\pm$ 0,65	12,44 $\pm$ 0,56	11,28 $\pm$ 0,65	11,08 $\pm$ 0,62	10,28 $\pm$ 0,61	10,49 $\pm$ 0,48	11,66 $\pm$ 0,45	11,85 $\pm$ 0,50	11,85 $\pm$ 0,54

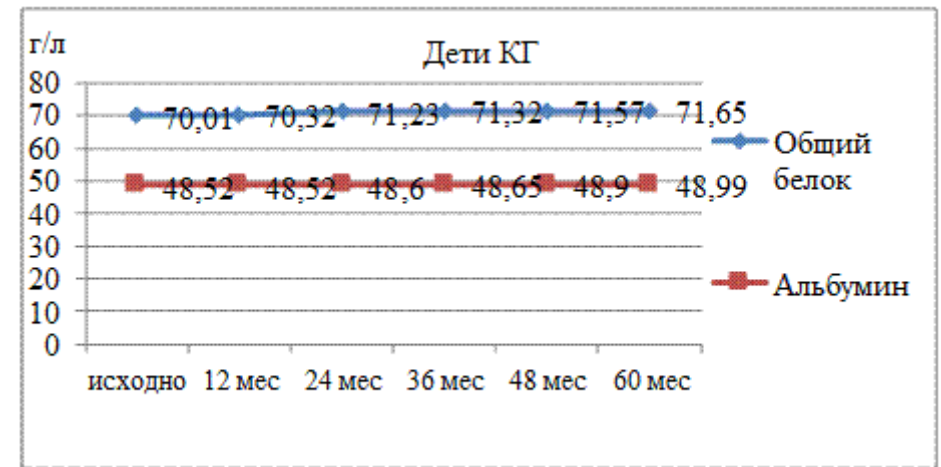
Продолжение таблицы 62

Дети с ЖКБ n=78											
Показатели	Исходно	6 мес	12 мес	18 мес	24 мес	30 мес	36 мес	42 мес	48 мес	54 мес	60 мес
Дети с ЖКБ с гиперхолестеринемией, n=50											
Общий белок, г/л	66,70± 1,21	66,47± 1,15	66,42± 1,02	66,93± 1,19	67,94± 1,18	66,19± 1,21	71,24± 1,22	70,39± 1,23	71,35± 1,25	71,93± 1,19	74,53± 1,21
Альбумины, г/л	49,15± 2,08	49,55± 2,09	50,11± 2,12	51,04± 2,09	50,21± 2,28	48,32± 2,10	46,22± 2,19	49,25± 2,20	48,28± 2,21	48,38± 2,23	48,51± 2,25
α-1, %	3,15± 0,21*	3,14± 0,31	3,13± 0,30	2,65± 0,30	2,40± 0,31	2,43± 0,21	2,34± 0,28	2,32± 0,32	2,31± 0,21	2,32± 0,29	2,31± 0,21*
α-2, %	12,07± 0,48*	12,12± 0,50	12,08± 0,48	12,11± 0,41	12,07± 0,48	12,11± 0,47	12,16± 0,54	12,27± 0,47	12,39± 0,60	12,34± 0,59	13,48± 0,58*
β, %	18,56± 0,61*	18,67± 0,51	19,25± 0,47	18,42± 0,41	19,23± 0,40	18,10± 0,48	16,86± 0,19	16,93± 0,21	17,45± 0,28	18,37± 0,19	19,53± 0,29*
γ, %	11,31± 0,72	11,41± 0,59	11,75± 0,41	12,29± 0,39	11,32± 0,29	11,06± 0,48	10,25± 0,56	10,48± 0,14	11,63± 0,52	11,82± 0,48	11,86± 0,31

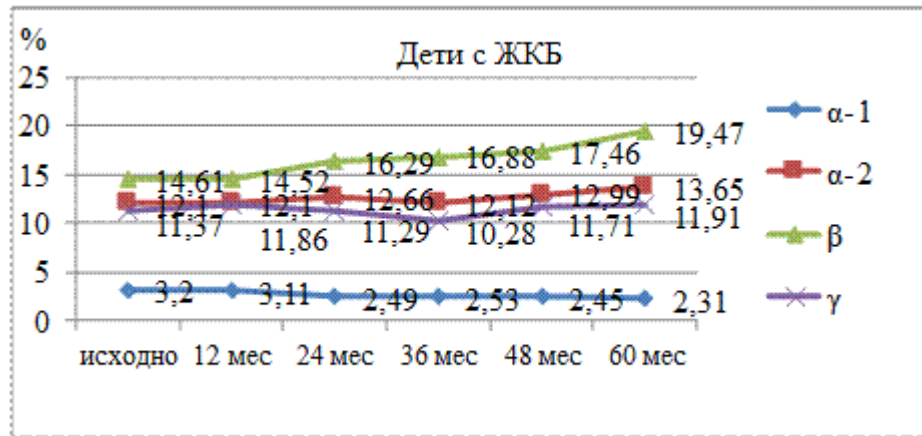
Примечание: * - статистически значимые различия между исходными значениями и через 60 мес, $p < 0,05$



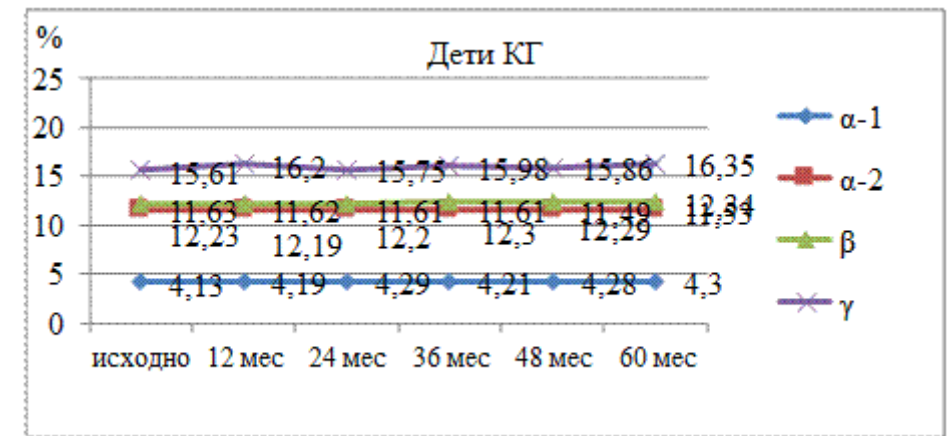
а



б



в



г

Рисунок 20 а, б, в, г - Изменения показателей белкового обмена в течение 60 мес у детей (n=78), $M \pm m$

Полученные данные были уточнены расчете корреляционных связей между показателями белкового обмена и длительностью наблюдения (Рисунок 23).

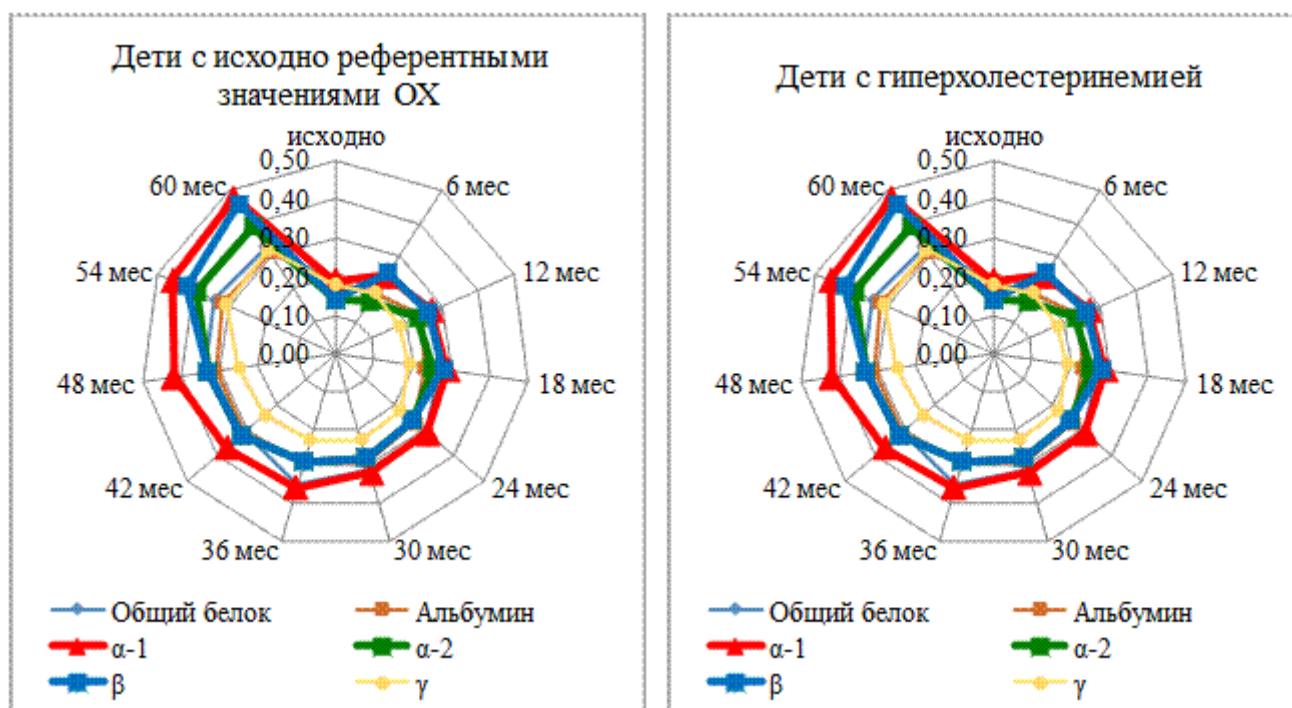


Рисунок 23 - Связь показателей белкового обмена с длительностью наблюдения

Так, с длительностью наблюдения нарастает связь с показателями липидного обмена не зависимо от возраста ребенка и исходного уровня холестерина. Анализ полученных данных выявил однонаправленные изменения белкового обмена: с длительностью наблюдения отмечалось снижение показателей α -1 и повышение β - и α -2 глобулинов, что подтверждает предположения выявленные выше, что диспротеинемия, сохраняющаяся более 5 лет приводит не только к закономерному нарушению транспорта холестерина, но и к статистически значимо значимому нарастанию глобулинов, контролирующих развитие острофазовых воспалительных реакций, что на ранних стадиях течения ЖКБ позволяет выявить переход бессимптомного камненосительства в калькулезный холецистит. Выявлено, что из 78 детей с ЖКБ, которым было выполнено исследование белкового обмена, практически половина - 38 (48,7%) были с избыточной массой тела. Частота изменений белкового обмена в

зависимости от массы тела представлена в Таблице 63.

Таблица 63 - Изменения белкового обмена в зависимости от массы тела у детей (n=78), n (%)

Показатели		Дети с ЖКБ, n=78	
		Нормальная МТ, n=40	Избыточная МТ, n=38
Общий белок, г/л	норма	34 (85,0)	27 (71,0)
	снижено	3 (7,5)	0 (0,0)
	повышено	3 (7,5)	11 (29,0)*
Итого		40 (100,0)	38 (100,0)
Альбумин, г/л	норма	37 (92,5)	25 (65,8)
	снижено	0 (0,0)	0 (0,0)
	повышено	3 (7,5)	13 (34,2)*
Итого		40 (100,0)	38 (100,0)
α -1 глобулин, %	норма	28 (70,0)	21 (55,3)
	снижено	11 (27,5)	15 (39,5)
	повышено	1 (2,5)	2 (5,3)
Итого		40 (100,0)	38 (100,0)
α -2 глобулин, %	норма	18 (45,0)	14 (36,8)
	снижено	5 (12,5)	5 (13,2)
	повышено	17 (42,5)	19 (50,0)
Итого		40 (100,0)	38 (100,0)
β глобулин, %	норма	5 (12,5)	9 (23,7)
	снижено	6 (15,0)	6 (15,8)
	повышено	29 (72,5)	23 (60,5)
Итого		40 (100,0)	38 (100,0)
γ глобулин, %	норма	2 (5,0)	12 (31,6)
	снижено	36 (90,0)	26 (68,4)
	повышено	2 (5,0)	0 (0,0)
Итого		40 (100,0)	38 (100,0)

Примечание: * - статистически значимые различия между группами, $p < 0,05$

Как представлено в Таблице 63 у большинства детей как с нормальной, так и с избыточной массой тела уровень общего белка и альбуминов значимо не отличались от референсных значений (34 - 85,0%, 27 - 71,0% соответственно, $p < 0,05$). При этом α -1 глобулины были снижены, а α -2 и β глобулины были повышены у детей, как с нормальной, так и избыточной МТ (11 - 27,5% и 15-39,5%; у 17 - 60,0% и 19 - 50,0%; 29 - 72,5% и у 23 - 60,5% соответственно, $p < 0,05$).

Абсолютные значения белкового комплекса у исследуемых детей в зависимости от массы тела представлены в Таблице 64.

Таблица 64 - Средние показатели белкового комплекса в зависимости от массы тела у детей (n=78), $M \pm m$

Показатели	Дети с ЖКБ, n=78		Референсные значения
	Нормальная МТ, n=40	Избыточная МТ, n=38	
Общий белок, г/л	70,37 $\pm$ 1,60	71,73 $\pm$ 0,71	71,35 $\pm$ 1,58
Альбумин, г/л	49,86 $\pm$ 2,88	47,88 $\pm$ 0,55	48,5 $\pm$ 0,77
α -1, %	3,07 $\pm$ 0,23*	2,2 $\pm$ 1,01*	4,13 $\pm$ 1,59
α -2, %	12,71 $\pm$ 1,06	13,5 $\pm$ 1,09	11,63 $\pm$ 1,77
β , %	18,83 $\pm$ 0,99*	19,59 $\pm$ 0,89*	12,2 $\pm$ 1,12
γ , %	12,15 $\pm$ 3,02	11,63 $\pm$ 2,85	15,5 $\pm$ 3,06

Примечание: * - статистически значимые различия между группами и референсными значениями, $p < 0,05$

Так, показатели общего белка и альбумины также не выходили за пределы референсных значений как у детей с нормальной массой тела, так и у детей с избыточной массой тела, α -1 глобулины были снижены (3,07 $\pm$ 0,23 ; 2,2 $\pm$ 1,01 ; 4,13 $\pm$ 1,59 соответственно, $p < 0,05$), α -2 и β глобулины были повышены, как у детей с нормальным весом, так и с повышенным исходным общим холестерином. Таким образом, изменения белкового обмена не зависят от массы тела.

Полученные данные были уточнены при расчете критерия Пирсона (χ^2) (Таблица 65)

Таблица 65 - Влияние массы на нарушение белкового обмена (n=78), χ^2

Масса тела	нарушение белкового обмена		Всего	χ^2
	есть	нет		
Есть фактор риска	11	29	40	1,56 (8,28)
нет	6	32	38	
Итого	17	61	78	
Вывод: 1,56<8,28 (крит), незначимо, р >0,05 не влияет				
Критерии оценки значимости различий исходов в зависимости от воздействия фактора риска				
Наименование критерия			Значение критерия	Уровень значимости
Критерий Хи-квадрат			1.568	0.211
Точный критерий Фишера (двусторонний)			0.27589	р>0,05
Минимальное значение ожидаемого явления – 8,28				
Критерии оценки силы связи между фактором риска и исходом				
Наименование критерия			Значение критерия	Сила связи*
Критерий ф Критерий V Крамера Критерий K Чупрова**			0.142	слабая
Коэффициент сопряженности Пирсона (C)			0.140	слабая
Нормированное значение коэффициента Пирсона (C')			0.199	слабая

Согласно представленным данным в Таблице 65 у наблюдаемых детей с ЖКБ отмечается слабая связь между массой тела и изменениями показателей белкового обмена.

Анализ показателей белкового обмена в зависимости от массы тела у детей с ЖКБ в зависимости от исходного состояния общего холестерина представлен в Таблице 66.

Таблица 66 - Средние показатели белкового обмена в зависимости от массы тела у детей (n=78), $M \pm m$

Показатели	Дети с исходно референсными значениями ОХ, n=28		Дети с гиперхолестеринемией, n=50		Референсные значения
	Нормальная МТ, n=22	Избыточная МТ, n=6	Нормальная МТ, n=28	Избыточная МТ, n=22	
Общий белок, г/л	67,3±1,77	70,0±1,76	71,9±2,6*	75,6±1,25*	71,35±1,58*
Альбумин, г/л	49,4±5,5	49,1±1,92	54,2±4,3*	48,4±1,50*	48,5±0,77*
α -1, %	2,8±0,37*	3,08±0,43*	2,9±0,34*	2,9±0,15*	4,13±1,59*
α -2, %	10,9±0,92*	11,2±0,93	10,8±0,91	11,8±0,58	11,63±1,77*
β , %	17,6±1,2*	18,5±1,05*	17,9±1,21*	18,5±0,6*	12,2±1,12*
γ , %	9,2±1,62	9,1±1,33	10,7±1,27	10,9±0,71	15,5±3,06

Примечание * - статистически значимые различия между группами и референсными значениями, $p < 0,05$

Как видно из Таблицы 66 закономерности сохранялись как у детей с ЖКБ с исходно референсными значениями общего холестерина, так и у детей с исходной гиперхолестеринемией.

Таким образом, белковый обмен меняется однонаправленно, не зависимо от исходного уровня холестерина, и не зависит от массы тела.

Учитывая известный факт, что при длительности заболевания ЖКБ более 5 лет у большинства детей формируются необратимые изменения в стенке желчного пузыря за счет выраженного процесса дистрофии и склероза, повышение показателей α -2 глобулина в сыворотке крови, контролирующих развитие острофазовых воспалительных реакций, можно считать ранним маркером перехода бессимптомного камненосительства в стадию острого холецистита еще до начала клинических проявлений.

3.6. Динамика изменений показателей билирубина у детей с желчнокаменной болезнью

Известно, что билирубин образуется в печени, селезенке и, эритроцитах. Он поступает в печень, затем с желчью в желчный пузырь.

Свободный билирубин плохо растворим в воде, абсорбируется на белках плазмы крови. Поэтому его называют непрямым. Содержание билирубина в крови: общего - 20 мкмоль/, из этого количества непрямого – около 75%. Повышение концентрации до 35 мкмоль/л приводит к желтухе, еще более высокий уровень – к тяжелой интоксикации. В печени не прямой билирубин обезвреживается связыванием с УДФ-глюкуроновой кислотой под действием фермента УДФ-глюкуронилтрансферазы. Образуется билирубин диглюкуронид - прямой билирубин, который хорошо растворим в воде.

В крови количество прямого и непрямого билирубинов, а также соотношение между ними резко меняются при поражениях печени, селезенки, костного мозга, болезнях крови и т. д., поэтому определение содержания обеих форм билирубина в крови важно при диагностике различных форм желтухи.

В желчи всегда присутствует прямой билирубин. В составе желчных камней обнаруживается не прямой билирубин. Учитывая тот факт, что у большинства детей холелитиаз протекает с образованием билирубиновых желчных камней, а причина этого явления не ясна, нами были изучены показатели билирубина у детей с ЖКБ.

Исследование было выполнено у 120 детей с ЖКБ, из них 72 мальчиков и 48 девочек. Оценивались уровни общего, прямого и непрямого билирубинов.

Анализ полученных данных показал, что у большинства детей уровни общего, прямого и непрямого билирубинов находились в пределах референсных значений (107 – 89,2%; 90 – 75,0 %; 114 – 95,0% соответственно $p < 0,05$). И только у нескольких детей отмечалось повышение их показателей (12 – 10,0%; 30 – 25,0%; 6 – 5,0% соответственно $p < 0,05$). Снижение уровня общего билирубина отмечалось крайне редко (1 – 0,8%).

При изучении показателей билирубина в зависимости от пола гендерных различий выявлено не было. Частота изменения показателей билирубина обмена у детей в зависимости от возраста представлена в Таблице 67.

Таблица 67 - Изменения показателей билирубина в зависимости от возраста у детей (n=120), n (%)

Показатели		Дети с ЖКБ n=120			
		0-3 лет, n=40	4-7 лет, n=16	8-11 лет, n=26	12-15 лет, n=38
Общий билирубин, ммоль/л	норма	38 (95,0)	16 (100,0)	20 (76,9)	33 (86,8)
	снижено	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (3,8)	0 (0,0)
	повышено	2 (5,0)	0 (0,0)	5 (19,2)*	5 (13,1)*
Итого		40 (100,0)	16 (100,0)	26 (100,0)	38 (100,0)
Прямой билирубин, ммоль/л	норма	40 (100,0)	16 (100,0)	25 (96,2)	36 (94,7)
	снижено	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	повышено	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (3,8)	2 (5,3)
Итого		40 (100,0)	16 (100,0)	26 (100,0)	38 (100,0)
Непрямой билирубин ммоль/л,	норма	38 (95,0)	16 (100,0)	23 (88,4)	34 (89,5)
	снижено	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	повышено	2 (5,0)	0 (0,0)	3 (11,5)	4 (10,5)
Итого		40 (100,0)	16 (100,0)	26 (100,0)	38 (100,0)

Примечания: * - статистически значимые различия между группами, $p < 0,05$;

Так, уровень общего билирубина и его фракций оставался нормальным у большинства детей во всех возрастных группах (107 – 89,2%). При этом у 12 (10,0%) детей он был выше референсных значений: у 2 (5,0%) отмечалось его повышение в возрасте от рождения до 3 лет, у 3 (11,5%) - в возрасте от 8 до 11 лет и у 4 (10,5%) – 12 -15 лет. Между тем, уровень прямого билирубина оставался нормальным практически у всех детей (117 – 97,5%).

Полученные данные были уточнены при расчете критерия Пирсона (χ^2) (Таблица 68, 69).

Таблица 68 - Влияние возраста ребенка на показатели билирубина у детей (n=120), χ^2

Возраст	нарушения билирубинового обмена		Всего	χ^2				
	есть	нет						
Возраст 0-3 лет								
Фактор риска - есть	4	38	42	0,115 (4,55)				
Фактор риска - нет	9	69	78					
Всего	13	107	120					
Вывод: 0,115<4,55 (крит), незначимо, р >0,05								
4-7 лет (не было ни одного ребенка с повышением билирубина)								
Возраст 8 – 11 лет								
Фактор риска - есть	9	17	26	1,64 (6,50)				
Фактор риска - нет	21	73	94					
Всего	30	90	120					
Вывод: 1,64<6,50 (крит), незначимо, р >0,05								
Возраст 12 – 15 лет								
Фактор риска - есть	17	21	38	11,5 (9,50)				
Фактор риска - нет	13	69	82					
Всего	30	90	120					
Вывод: 11,5>9,50 (крит), значимо, р <0,05								
Критерии оценки значимости различий исходов в зависимости от воздействия фактора риска								
Возраст, гг.	0-3 лет		4-7 лет		8-11 лет		12-15 лет	
Наименование	Значе- ние	Уро- вень	Значе- ние	Уро- вень	Значе- ние	Уро- вень	Значе- ние	Уровень
Критерий χ^2	0.94	0.33	0	0	1.64	0.020	11.53	0.827
Точный критерий Фишера (двусторонний)	0.50	р>0,05	0	0	0.02	р<0,05	0.00	р<0,05
Минимальное значение ожидаемого явления	4,55		-		6,50		9,50	

Таблица 69 - Критерии оценки силы связи между фактором риска и исходом

Наименование критерия	Значение	Сила связи	Значение	Сила связи	Значение	Сила связи *	Значение	Сила связи
Критерий ϕ Критерий V Крамера Критерий K Чупрова **	0.080	несущественная	0	-	0.19	Слабая	0.31	средняя
Коэффициент сопряженности Пирсона (C)	0.080	несущественная	0	-	0.19	Слабая	0.29	средняя
Нормированное значение коэффициента Пирсона (C')	0.113	Слабая	0	-	0.27	Средняя	0.41	сильная

Как видно из Таблиц 68, 69 была выявлена слабая связь нарушений показателей билирубина у детей в возрасте 12-15 лет.

Учитывая, что именно в эти возрастные периоды начинают себя проявлять наследственные желтухи у всех детей с повышенным билирубином (12 – 10,0%) - были проведены исследования на генетические маркеры доброкачественных гипербилирубинемий (Ротора, Жильбера, Дабина – Джонсона). У 9 выявлен синдром Жильбера, у 2- Ротора, у 1 наследственной патологии не выявлено, маркеров синдрома Дабина – Джонсона не определилось.

Известно, что в основе патологического процесса при синдроме Жильбера лежит мутация в гене UGT1A1, который кодирует фермент – уридиндифосфат (УДФ)-глюкуронилтрансферазу, отвечающую за захват и конъюгацию билирубина. Эти нарушения сопровождаются умеренным интермиттирующим повышением содержания свободного билирубина в крови вследствие нарушения его внутриклеточного транспорта в гепатоцитах к месту его соединения с глюкуроновой кислотой. Примерно у 30% детей с синдромом Жильбера формируют желчные камни.

Синдром Ротора и Дабина - Джонсона - это нарушение транспортировки связанного билирубина из гепатоцитов в желчь, обусловленное несостоятельностью АТФ-зависимых транспортных систем или ферментов, сопровождающееся гипербилирубинемией конъюгированного характера. Примерно у 10% детей формируются конкременты в желчном пузыре. Кроме того, при этих заболеваниях нарушается синтез эритроцитов, сопровождающийся нарушением их формы и размеров и незначительным их гемолизом.

Анализ показателей билирубина в катамнезе длительностью 5 лет представлен в Таблице 70. Также нами был проведен анализ показателей билирубина в течение 60 мес в зависимости от исходных показателей ОХ (Таблица 71).

Взаимосвязь показателей билирубина с длительностью наблюдения представлена на Рисунке 24.

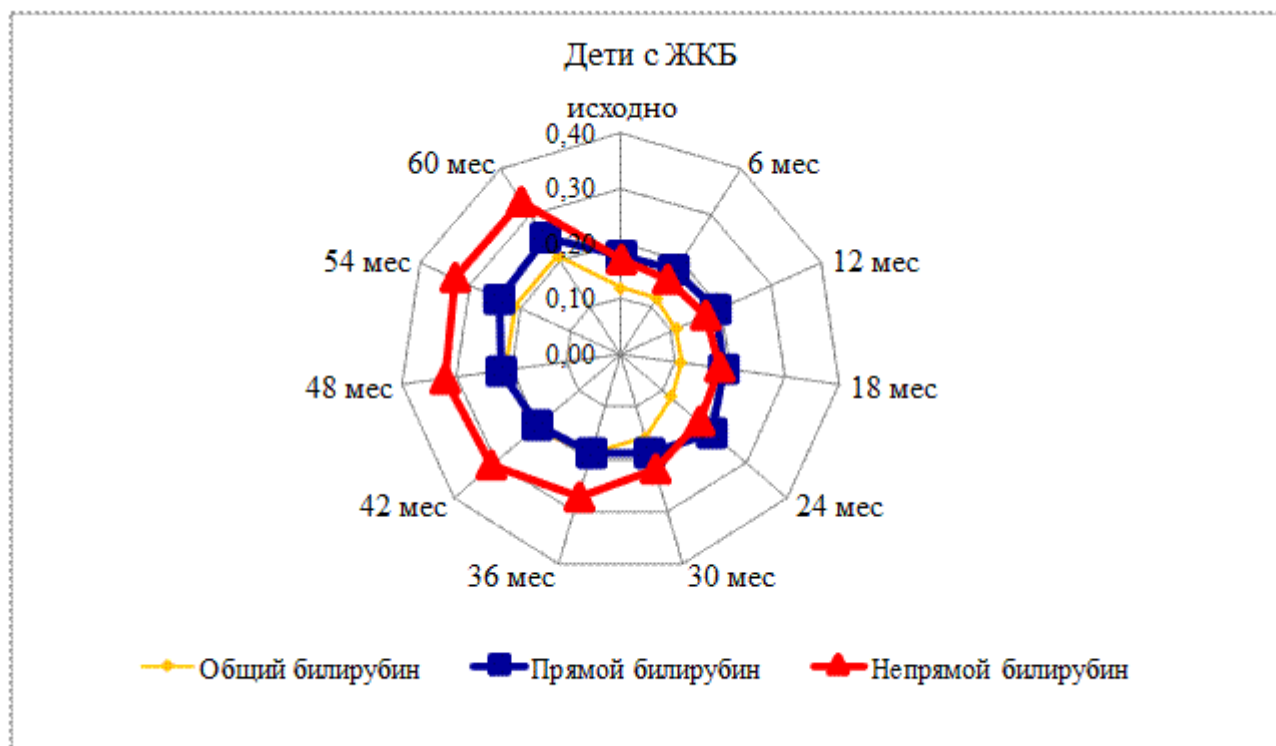


Рисунок 24 - Взаимосвязь показателей билирубина с длительностью наблюдения

Таблица 70 - Изменения показателей билирубина в течение 60 мес у детей (n=96), $M \pm m$

Дети с ЖКБ, n=96											
Показатели	Исходно	6 мес	12 мес	18 мес	24 мес	30 мес	36 мес	42 мес	48 мес	44 мес	60 мес
Дети с ЖКБ, n=40											
Общий билирубин, ммоль/л	10,98± 6,8	10,98± 6,56	10,78± 5,65	10,98± 5,63	10,96± 5,63	11,89± 5,23	11,23± 5,63	11,32± 4,68	11,53± 5,26	11,68± 5,32	11,89± 5,36
Прямой билирубин ммоль/л	2,87± 2,02	2,86± 2,03	2,89± 2,31	2,98± 2,21	2,89± 2,12	3,01± 2,13	3,02± 2,16	3,01± 2,16	3,11± 2,21	3,14± 2,21	3,15± 2,13
Непрямой билирубин ммоль/л	8,56± 6,25	8,34± 2,13	8,56± 2,16	9,02± 2,21	9,12± 2,23	9,13± 2,21	9,11± 2,32	9,04± 2,32	9,26± 2,31	9,16± 2,21	9,24± 2,12
Дети КГ, n=56											
Общий билирубин, ммоль/л	10,01± 5,6	10,02± 5,6	10,10± 5,63	10,12± 5,63	10,13± 5,46	10,31± 5,68	10,16± 6,56	10,11± 6,68	10,35± 6,86	10,36± 6,86	10,86± 6,86
Прямой билирубин ммоль/л	2,56± 2,12	2,79± 2,10	2,84± 2,31	2,76± 2,12	2,68± 2,13	2,79± 2,14	2,86± 2,14	2,92± 1,13	2,96± 1,13	2,94± 1,13	2,74± 2,15
Непрямой билирубин ммоль/л	8,46± 3,25	8,35± 3,23	8,45± 3,13	8,67± 3,10	8,69± 3,11	8,96± 3,14	8,96± 3,14	8,69± 2,15	9,05± 2,13	9,12± 2,14	9,16± 2,14

Примечание: *- статистически значимые различия между исходными значениями и через 60 мес, $p > 0,05$

Таблица 71- Изменения показателей билирубина в течение 60 мес в зависимости от возраста у детей (n=96), М±m

Дети с ЖКБ, n=96											
Показатели	Исходно	6 мес	12 мес	18 мес	24 мес	30 мес	36 мес	42 мес	48 мес	44 мес	60 мес
Дети с исходно референсными значениями ОХ, n=40											
Общий билирубин, ммоль/л	10,78± 5,8	10,81± 6,46	10,65± 5,56	10,75± 5,56	10,86± 5,56	11,91± 5,65	11,35± 5,75	11,24± 4,57	11,35± 5,36	11,59± 5,27	11,92± 5,46
Прямой билирубин, ммоль/л	2,92± 2,10	2,95± 2,10	2,79± 2,26	2,99± 2,01	2,95± 2,02	3,02± 2,11	2,99± 2,12	3,01± 2,11	3,09± 2,17	3,11± 2,02	3,09± 2,21
Непрямой билирубин, ммоль/л	8,61± 6,31	8,32± 2,21	8,71± 2,02	9,01± 2,15	9,01± 2,15	9,01± 2,12	9,04± 2,15	9,11± 2,21	9,31± 2,23	9,21± 2,14	9,34± 2,05
Дети с гиперхолестеринемией, n=56											
Общий билирубин, ммоль/л	10,02± 5,68	10,01± 4,99	10,11± 5,59	10,08± 5,46	10,21± 5,68	10,28± 5,78	10,26± 6,49	10,12± 6,78	10,45± 6,95	10,42± 6,79	10,95± 6,95
Прямой билирубин, ммоль/л	2,62± 2,13	2,89± 2,11	2,92± 2,26	2,89± 2,11	2,79± 2,21	2,81± 2,24	2,95± 2,21	2,86± 1,11	2,96± 1,14	2,99± 1,12	2,84± 2,13
Непрямой билирубин, ммоль/л	8,36± 3,14	8,45± 3,16	8,55± 3,12	8,75± 3,11	8,75± 3,21	8,99± 3,17	8,99± 3,14	8,76± 2,11	9,11± 2,09	9,11± 2,11	9,15± 2,13

Примечание: *- статистически значимые различия между исходными значениями и через 60 мес, $p > 0,05$

Полученные данные были уточнены при расчете корреляционных связей (Рисунок 25).

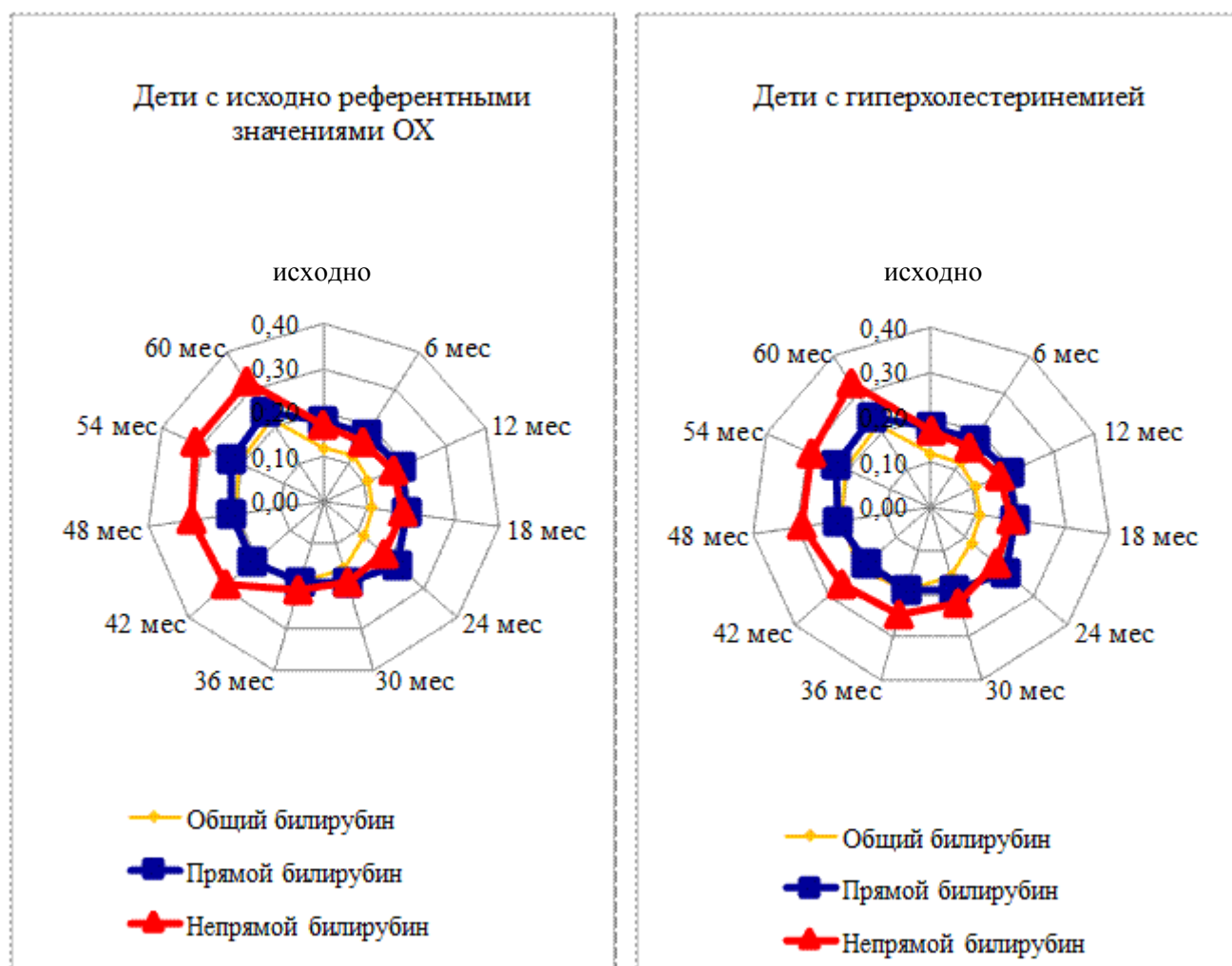


Рисунок 25 - Взаимосвязь показателей билирубина и длительности заболевания

При изучении взаимосвязи показателей билирубина и длительности заболевания была выявлена средняя взаимосвязь с показателями непрямого билирубина как у детей с исходно референтными значениями холестерина, так и у детей с исходной гиперхолестеринемией. При исследовании показателей билирубина у детей с ЖКБ среди 120 детей 54 (45,0%) ребенка были с избыточной массой тела. Нами была проведен анализ частота изменений показателей билирубина в зависимости от массы тела у детей с ЖКБ (Таблица 72)

Таблица 72 - Изменения показателей билирубина в зависимости от массы тела у детей с ЖКБ (n=120), n (%), p >0,05

Показатели		Дети с ЖКБ, n=120	
		Нормальная МТ, n=66	Избыточная МТ, n=54
Общий билирубин, ммоль/л	норма	59 (89,4)	48 (88,8)
	снижено	1 (1,5)	0 (0,0)
	повышено	6 (9,1)	6 (11,2)
Итого		66 (100,0)	54 (100,0)
Прямой билирубин, ммоль/л	норма	66 (100,0)	51 (94,5)
	снижено	0 (0,0)	0 (0,0)
	повышено	0 (0,0)	3 (5,5)
Итого		66 (100,0)	54 (100,0)
Непрямой билирубин, ммоль/л	норма	62 (93,9)	49 (90,7)
	снижено	0 (0,0)	0 (0,0)
	повышено	4 (6,06)	5 (9,3)
Итого		66 (100,0)	54 (100,0)

Было выявлено, что практически у всех детей показатели билирубина не зависели от массы тела и находились в пределах референсных значений. Высказанные предположения были подтверждены расчетом критерий Пирсона χ^2 (Таблица 73, 74).

Таблица 73 - Влияние массы на нарушение показателей билирубина (n=120), χ^2

Масса тела	нарушения билирубинового обмена		Всего	χ^2
	есть	нет		
Есть фактор риска	7	59	66	1,5 (1,09)
Нет	6	48	54	
Итого	13	107	120	
Вывод: 1,5>1,09 (крит), незначимо, p >0,05				

Таблица 74 - Критерии оценки значимости различий исходов в зависимости от воздействия фактора риска обмена

Наименование критерия	Значение критерия	Уровень значимости
Критерий Хи-квадрат	1.571	0.210
Точный критерий Фишера (двусторонний)	0.57119	$p > 0,05$
<i>Минимальное значение ожидаемого явления – 1,09</i>		
Критерии оценки силы связи между фактором риска и исходом		
Наименование критерия	Значение критерия	Сила связи*
Критерий ϕ Критерий V Крамера Критерий K Чупрова**	0.134	слабая
Коэффициент сопряженности Пирсона (C)	0.132	слабая
Нормированное значение коэффициента Пирсона (C')	0.187	слабая

Как видно из Таблиц 73, 74 была выявлена слабая связь влияния массы тела на показатели билирубина.

Выявленные нами закономерности изменений показателей билирубина указывают на то, что при ЖКБ последние не зависят от возраста ребенка, стадии болезни, массы тела ребенка. Образование конкрементов у детей с наследственно-обусловленными гипербилирубинемиями вызвано врожденными дефектами ферментных систем, участвующих в билирубиновом обмене. ЖКБ в этих случаях является осложнением основного заболевания. Очевидно, причину образования билирубиновых желчных камней у детей следует искать в изменениях показателей билирубина при холестатических заболеваниях печени, а также билиарных гельминтозах (описторхоз), микроэлементозах, сопровождающихся нарушениями обмена меди, кобальта, марганца и др. Эти предположения требуют дальнейшего изучения. На основании полученных данных был разработан алгоритм ранней диагностики метаболических нарушений у детей и подростков с желчнокаменной болезнью (Рисунок 26).

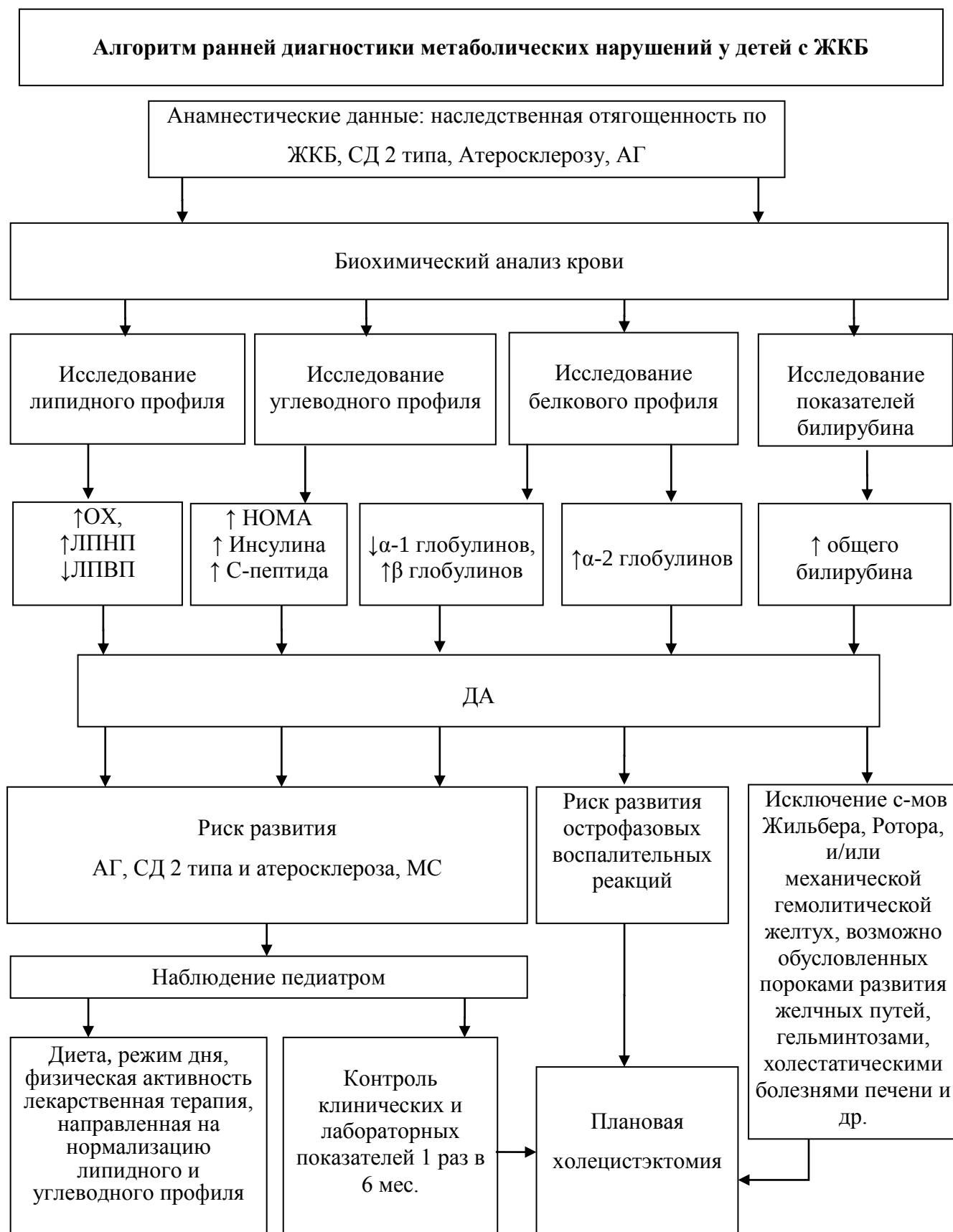


Рисунок 26 - Алгоритм диагностики и лечебной тактики при метаболических нарушениях у детей и подростков с желчнокаменной болезнью

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Заболевания билиарного тракта у детей и ЖКБ, в частности, лидируют среди болезней пищеварительного тракта. Так, ЖКБ по распространенности занимает третье место после заболеваний сердечно-сосудистой и эндокринной систем, а по данным 24 Всемирного конгресса гастроэнтерологов встречается в 10-20% взрослого населения планеты и у 0,13% – 0,22% в детском возрасте. В России ежегодная обращаемость по поводу ЖКБ составляет около 1 млн. людей и при этом совершается 500 тыс. холецистэктомий.

Исторически принято считать, что в основе камнеобразования в желчных путях и желчном пузыре лежит патологический процесс, обусловленный нарушением синтеза и транспорта холестерина.

В последующем было определено, что гиперхолестеринемия является не единственным фактором камнеобразования, показано, что ЖКБ мультиморбидное заболевание, триггерами которого, наряду с нарушениями липидного обмена, являются неправильное питание, использование различных лекарственных препаратов, в частности – антибиотиков, гормональных контрацептивов, глюкокортикостероидов, сопровождающих неблагополучную беременность и экстракорпоральное оплодотворение.

Особенности нарушений липидного обмена достаточно хорошо изучены у взрослых, больных желчнокаменной болезнью, тогда как у детей этой проблеме посвящены единичные работы.

Кроме того, известно, что переносчиками липидов являются глобулиновые фракции белков. Последние удерживают в растворе нерастворимые в воде жиры и липоиды и обеспечивают тем самым их перенос кровью. Так, α -1 глобулин участвует в транспорте ЛПВП, β -глобулин – ЛПНП, что указывает на тесную взаимосвязь липидного и белкового обменов. Фракция α -2 глобулинов преимущественно включает острофазовые белки, что представляло интерес с точки зрения оценки клинического течения ЖКБ.

Работ посвященных исследованию показателей белкового обмена при желчнокаменной болезни у детей в современной отечественной и зарубежной литературе глубиной исследования в 5 лет мы не встретили.

Большинство углеводов, поступающих в организм с пищей, гидролизуются с образованием глюкозы, галактозы или фруктозы. Галактоза и фруктоза в печени превращаются в глюкозу. Последняя является одним из основных исходных веществ для синтеза жира. Примерно $2/3$ глюкозы, поступающей в кровоток, поглощается мышцами и жировой тканью. Последние способны перерабатывать глюкозу только в присутствии инсулина. Процесс выработки в организме инсулина в сыворотке крови полностью отражает концентрация С-пептида. Соотношение между инсулином и С-пептидом не всегда постоянно. Может сдвигаться в ту или иную сторону на фоне заболеваний внутренних органов, в том числе и ЖКТ. Обычное соотношение С-пептид/инсулин – 5:1. Анализ на С-пептид и инсулин позволяет выявить не только гипо- или гипергликемию, но и определить инсулинорезистентность, рассчитать индекс НОМА и соответственно составить прогноз развития дислипидемий.

При желчнокаменной болезни в процессах нуклеации участвуют не только липиды, белки и углеводы, но и билирубин. Последнему придается большое значение в процессах солюбилизации желчи и образования смешанных мицелл. В современной отечественной и зарубежной литературе мы не встретили работ по комплексной оценке показателей белков, жиров, углеводов и билирубина при желчнокаменной болезни у детей в возрастном аспекте. Не показано также их влияние на течение и исходы холелитиаза.

В связи с вышеизложенным представляло интерес изучить состояние липидного, белкового, углеводного обменов и показателей билирубина у детей с желчнокаменной болезнью. Подобные исследования были выполнены впервые.

Целью настоящего исследования было: оптимизировать раннюю диагностику нарушений липидного, белкового, углеводного обменов, а также показателей билирубина у детей с желчнокаменной болезнью, для профилактики развития осложнений и улучшения качества жизни этой когорты детей.

Для достижения поставленной цели начало работы было посвящено оценке влияния клинических факторов на процессы камнеобразования. Была изучена клиническая характеристика 230 детей от рождения до 15 лет, обратившихся на амбулаторный прием, со случайно выявленными конкрементами в желчном пузыре во время выполнения ультразвукового исследования брюшной полости (случайная выборка). Из них было 110 мальчиков и 120 девочек, 48 практически здоровых детей (1 группа здоровья) составили контрольную группу идентичную по полу и возрасту (специальная выборка).

Исследования показали статистически значимо значимую отягощенность по различным заболеваниям у детей с ЖКБ по сравнению с ГК: по органам пищеварения (142 - 61, 7%), по ЖКБ (80 - 34, 7%), по ожирению (52 – 22,6%) и ГБ (42 - 18,3%), сахарному диабету 2 типа (30 - 13,0%).

Внутриутробная гипоксия является одним из факторов риска развития метаболических нарушений у плода. Анализ полученных данных показал, что практически у половины (98 - 42,6%) наблюдаемых нами детей с ЖКБ наблюдалась внутриутробная гипоксия, также наблюдалась и асфиксия, тогда как у большинства детей контрольной группы было нормальное течение перинатального периода (42 - 87,5%).

Не менее важное значение для состояния здоровья ребенка имеет патология беременности. Несмотря на то, что у 146 (63,5%) матерей с ЖКБ беременность протекала без особенностей, более чем у трети (84 - 36,5%) матерей отмечалась угроза прерывания беременности, для сохранения которой назначались ГКС. Учитывая, что ГКС не метаболизируются печенью плода, последнее могло способствовать формированию желчных камней уже внутриутробно. Более половины (54,3%) нами наблюдаемых матерей принимали ГКС во время беременности. Обращало на себя внимание, что большинство матерей детей с ЖКБ принимали ГКЦ более 5 лет до беременности (143 – 62,1%). Очевидно, этим фактом обусловлено внутриутробное формирование холестериновых желчных камней.

Известно, что как низкая, так и избыточная массы тела при рождении могут служить в последующем факторами риска формирования у детей метаболических нарушений, таких как ожирение, образование конкрементов в желчном пузыре, атеросклероз и другие [62]. Обращало на себя внимание, что 22 (9,05%) детей с ЖКБ имели низкую массу тела при рождении, и 58 (25,2%) детей высокую, когда как большинство детей КГ родились с нормальной массой тела.

При оценке физического развития детей на момент осмотра было установлено, что преобладали дети с уровнем физического развития выше среднего (150 - 65,2%). Средний уровень физического развития имели 40 (17,4%) детей с ЖКБ. Большинство детей контрольной группы имели среднее физическое развитие (34 - 70,8%). Является неоспоримым факт, что искусственное вскармливание оказывает пожизненный эффект на формирование ожирения и гиперхолестеринемии в процессе роста и развития детей дети [62]. Большинство наблюдаемых нами детей с ЖКБ находились на искусственном вскармливании (135 - 58,6%), в отличии от контрольной группы (30 - 62,5%).

Для выявления факторов риска заболевания у детей с ЖКБ был рассчитан уровень прогностической значимости каждого признака по формуле Кульбака. Если суммарный диагностический коэффициент > 1 , прогноз считается благоприятным, а степень формирования ЖКБ у ребенка минимальной. При значении $< 1,0$ прогноз неблагоприятный – высок риск образования ЖКБ.

Таким образом наличие избыточной массы тела, сахарного диабета 2-го типа, артериальной гипертензии и атеросклероза у лиц первой линии родства в сочетании с высокой массой тела при рождении или гиперстеническим типом конституции являются неблагоприятными признаками для формирования метаболических нарушений у sibсов больных детей. Полученные данные совпадают с ранее представленными работами при ЖКБ у детей [63].

Влияние наиболее значимых причинных факторов на развитие дислипидемий у детей с ЖКБ было также подтверждено непараметрическим методом Спирмена.

Известно, что ЖКБ сопровождается изменениями в липидном обмене с повышением в сыворотке крови ОХ, ЛПНП, ЛПОНП и триглицеридов. Дислипидемия, определяемая у части детей в периоде новорожденности, является физиологической, нивелируется к 3 годам и не приводит к патологическим изменениям в печени и желчных путях.

Нами получены иные закономерности. Исследования были выполнены у 150 детей с ЖКБ и 48 - контрольной группы в возрасте от рождения до 15 лет. Обе исследуемые группы были сопоставимы по полу и возрасту.

На фоне общих закономерностей, характерных для ЖКБ, как у взрослых, так и у детей: наличие гиперхолестеринемии более чем у половины детей (57,4%), обусловленной повышением уровня ЛПНП, триглицеридов и коэффициента атерогенности было выявлено, что с возрастом показатели липидного обмена у детей с ЖКБ либо сохранялись на исходных цифрах, либо имели тенденцию к повышению статистически значимо превышая исходные. У детей контрольной группы, напротив, статистически значимое повышение ОХ выявляется у детей от рождения до 3 лет, затем у большинства детей показатели ОХ снижаются до референсных значений и, начиная с 12 до 15 лет, у части детей вновь повышаются, однако, не превышают референсные значения. Полученные данные указывают на то, что физиологическая гиперхолестеринемия у новорожденных детей с ЖКБ переходит в патологическую и сохраняется до 15 лет. Тогда как у здоровых детей физиологическая гиперхолестеринемия нормализуется к 3 годам. Такие закономерности сохраняются и при наблюдении за показателями фракций холестерина в зависимости от возраста ребенка. Так, были выявлены повышение уровня ЛПНП (38 - 90,5%, 22 - 91,7%, 46 - 92,0%, 30 - 88,2% соответственно, $p < 0,05$) и снижение ЛПВП (14 - 33,3%, 4 - 16,7%, 22 - 44,4%, 20 - 58,8% соответственно, $p < 0,05$) во всех возрастных группах. В контрольной группе все показатели оставались нормальными, за исключением ЛПВП, незначительное повышение которых отмечалось у части детей в возрасте от 8 до 11 лет (1 - 8,3%) и 12 - 15 лет (2 - 16,6%), что соответствует динамике физиологических изменений ЛПВП в возрастном аспекте.

Полученные данные были подтверждены изучением абсолютных показателей. Так, у детей с ЖКБ дислипидемия сохранялась от рождения до 15 лет. С возрастом показатели ОХ и ЛПНП имели тенденцию к нарастанию, тогда как ЛПВП были ниже референсных значений во все возрастные периоды. Отсутствие значимых различий показателей между возрастными группами и, напротив, значимые различия между исходными значениями холестерина и его фракций с показателями в возрасте 15 лет указывает на то, что ребенок, страдающий ЖКБ, родившийся с дислипидемией не только сохраняет ее до 15 летнего возраста, но и имеет тенденцию к нарастанию.

Полученные данные были уточнены при расчете критерия Пирсона (χ^2). Так, у детей с ЖКБ в возрасте от рождения до 3 лет выявлена средняя связь, а в возрасте от 4 до 7 лет ее нет, в возрасте с 8 до 11 лет слабая, а с 12 до 15 лет опять средняя связь показателей липидного обмена с возрастом ребенка.

Выявленные закономерности были подтверждены изучением показателей липидного комплекса в катамнезе на протяжении 5 лет. Исследования выполнялись с интервалом в 6 месяцев. Всего было обследовано 96 детей с ЖКБ и 37 детей контрольной группы.

Так, показатели липидного комплекса менялись однонаправленно не зависимо от длительности наблюдения: исходно высокие показатели общего холестерина постепенно нарастали и значимо превышали ($p < 0,05$) таковые к 5 годам наблюдения. Та же закономерность сохранялась при изучении показателей ЛПНП, где исходно значимые различия с референсными значениями в сторону повышения сохранялись на протяжении всего периода наблюдения, в то же самое время исходно низкие показатели ЛПВП имели тенденцию к снижению. В отличие от контрольной группы, где показатели липидного обмена находились в пределах референсных значений в течении всего периода наблюдения.

Учитывая, что у 64 (42,4%), детей с ЖКБ на момент обращения показатели ОХ находились в пределах референсных значений и ниже, а у 86 (57,6%) детей исходно имела место гиперхолестеринемия.

Представляло интерес изучить закономерности изменений последнего в возрастном аспекте и в анамнезе на протяжении 5 лет в зависимости от исходных показателей общего холестерина. Исходно низкие и референсные значения показателей холестерина выявлялись статистически значимо чаще у детей от рождения до 3 лет и в возрасте 8 - 11 лет (24 - 38,0% и 22 - 35,0%, соответственно), тогда как в группе детей с гиперхолестеринемией имело место равномерное распределение детей по возрастным группам. Такие закономерности могут свидетельствовать о различиях в генезе формирования желчных камней при ЖКБ у детей с исходно нормальными показателями липидного обмена по сравнению с таковыми у детей с исходной гиперхолестеринемией.

При этом обращал на себя внимание тот факт, что при исходно нормальных показателях холестерина у детей фракции последнего менялись однонаправленно с таковыми у детей с гиперхолестеринемией. ЛПВП значимо снижались, а ЛПНП – повышались по сравнению с референсными значениями, различаясь только между собой только количественно.

При изучении абсолютных значений фракций ОХ в зависимости от возраста наблюдались те же закономерности: определялись однонаправленные изменения показателей ЛПНП и ЛПВП между исследуемыми группами и различались только количественно.

Обращает на себя внимание тот факт, что в анамнезе показатели как общего холестерина, так и его фракций сохраняют однонаправленные изменения не зависимо от их исходных параметров. Полученные данные были подтверждены расчетом корреляционных связей.

Существует мнение, что патологическая гиперхолестеринемия может быть обусловлена избыточной массой тела. В связи с этим представляло интерес изучить состояние липидного обмена у детей с ЖКБ в зависимости от массы тела ребенка. При изучении частоты изменений липидного обмена у детей с желчнокаменной болезнью в зависимости от массы тела по центилям повышение уровня ОХ выявлялось у большинства детей как с избыточной массой тела (55 - 56,1%), так и у детей с нормальной массой тела (31 - 59,6%).

Тогда как ТГ статистически значимо чаще повышались у детей с ожирением (29 - 29,5% и 31 - 59,6% соответственно, $p < 0,05$). Полученные закономерности изменений по частоте, были подтверждены абсолютными значениями показателей липидного обмена. Между исследуемыми группами достоверные различия определялись только по ЛПОНП. Учитывая, что последние являются основной транспортной системой ТГ, то возможно предположить, что избыточная масса тела у детей с ЖКБ может служить неблагоприятным фактором исходов дислипидемии.

Полученные закономерности были уточнены при расчете критерия Пирсона (χ^2). Согласно, представленным данным отмечалась слабая связь между массой тела и изменениями показателей липидного обмена. Выявленные закономерности были подтверждены при изучении показателей массы тела у детей с исходно референсными значениями общего холестерина по сравнению с таковыми у детей с исходной гиперхолестеринемией. При изучении средних показателей физического развития статистически значимых различий между исследуемыми группами выявлено не было. При изучении физического развития по Z score у детей с ЖКБ выявлены значимые различия между группами по всем показателям в сторону увеличения. Так у детей с исходно референсными значениями с нормальной массой тела показатели WAZ и BAZ были в пределах нормы, при этом HAZ (отношение роста к возрасту) было выше 2 SDS. У детей с избыточной массой тела сохранялись те же закономерности.

Для выявления наиболее значимых причинных факторов риска развития дислипидемий у детей с ЖКБ был использован непараметрический метод Спирмена, где наиболее значимые связи выявлены между возрастом ребенка, наследственной предрасположенностью, характером вскармливания, приемом глюкокортикостероидов, изменениями липопротеидов низкой плотности и триглицеридами. Таким образом, в генезе желчнокаменной болезни у детей решающую роль играют не сама по себе гиперхолестеринемия, а накопление и сохранение в динамике липопротеидов низкой плотности, а избыточная масса тела только усугубляет течение ЖКБ в детском возрасте.

В медицине имеется немного разделов, в которых мнения исследователей были бы столь противоречивы, как в отношении тактики врача при желчнокаменной болезни. Это касается методов лечения (консервативного или оперативного) сроков оперативного вмешательства и особенностей оперативной техники. В нашей работе обобщены наблюдения за 150 детьми, которым на начальных этапах проводилось консервативное лечение, при неэффективности последнего часть детей была оперирована.

Всем детям назначалась диета, обогащенная пищевыми волокнами и проводилось лечение сопутствующих заболеваний. Урсодеоксихолевая кислота (УДХК) назначалась в дозе 20мг/кг веса ребенка 1 раз перед ночным сном. Длительность литолиза составила 24 мес. При гипотонии ЖП в терапию включали артишока листьев экстракт (хофитол) и гимекромон (одестон) в возрастной дозировке.

Обращало на себя внимание, что в возрасте от рождения до 3 лет конкременты растворились у половины детей (52,4%), тогда как с 4 до 7 лет эффективность литолиза не превышала 5%, в возрасте 8 – 11 лет – 10% и только у детей 12-15 лет частота растворения желчных камней вновь стала значимой и составила 23,5%. Однако показатели липидного обмена у наблюдаемых детей до и после лечения не имели значимых различий. Выявленные нами ранее закономерности динамики изменений ОХ и его фракций сохранялись как в возрастном аспекте, так и при наблюдении в катамнезе. Полученные данные были подтверждены расчетом корреляционных связей. Нами не было выявлено связи показателей холестерина с применением УРХК. Такие результаты консервативной терапии можно объяснить механизмом действия УДХК, которая непосредственно не участвует в синтезе холестерина в печени. Является липофильной желчной кислотой. Притягивая на себя молекулы воды, она разжижает желчь, постепенно как бы размывает слои холестерина на поверхности камня, превращая его в гелеобразную массу, поэтому увеличение размеров желчных камней и исчезновение акустической дорожки считаются положительным эффектом от проводимой терапии.

Для нормализации липидного обмена используются статины, которые пока еще широко в педиатрической практике не применяются и не показаны при ЖКБ, поскольку сами по себе приводят к камнеобразованию в ЖП.

Из 150 детей с ЖКБ 43 (28,7%) детям в возрасте от 3 до 15 лет было выполнено плановое оперативное вмешательство с помощью лапароскопической техники. Показаниями к оперативному вмешательству были: нарушение буферной функции ЖП, наличие множественных конкрементов, отсутствие эффекта от литолитической терапии. Удаление желчного пузыря (холецистэктомия) произведено 25 (58,2%) детям, удаление только камней из желчного пузыря (холелитотомия) – 18 (41,8%). Среди оперированных больных чаще встречались дети 4 - 11 лет - дети у которых конкременты практически не растворяются. При наблюдении детей на протяжении 5 лет после выполнения оперативного лечения показатели липидного обмена практически не менялись, тенденция к его повышению сохранялась и в возрастном аспекте. При расчете корреляционных связей выявлено усиление связи показателей липидного обмена с длительностью заболевания/наблюдения сохраняются независимо от вида и причины оперативного вмешательства. Таким образом, изучение состояния липидного обмена у детей с ЖКБ в зависимости от пола, возраста, лечебной тактики имеет однонаправленные изменения как в возрастном аспекте, так от длительности наблюдения в катамнезе. Выявленные нами закономерности нарушения липидного обмена указывают на системный характер изменений последнего, где шоковым органом является печень.

Для уточнения степени нарушений углеводного обмена у детей с ЖКБ нами были изучены показатели глюкозы, инсулина и С-пептида у 140 детей в возрасте от рождения до 15 лет. При изучении частоты изменений углеводного обмена у детей с ЖКБ было выявлено, что уровень глюкозы у всех детей с ЖКБ и контрольной группы находился в пределах референсных значений, тогда как уровень инсулина был снижен у 34 (24,3%) детей и повышен у 28 (20,0%) детей, а у 78 (55,7%) находился в пределах нормы. С – пептид снижен у 18 (12,9%) и повышен у 30 (21,4%).

Интересные данные были получены при изучении частоты нарушений углеводного обмена в зависимости от возраста. Средние показатели глюкозы, С-пептида, инсулина у детей с ЖКБ не зависимо от возраста были в пределах референсных значений. Однако, обращало на себя внимание, что показатели С-пептида и инсулина имели тенденцию к понижению в возрасте от рождения до 3 лет и с 4 до 7 лет, а начиная с 8 - летнего возраста – к повышению.

Отсутствие статистически значимых возрастных различий позволяет предположить, что такие изменения могут быть обусловлены критическими возрастными периодами нейроэндокринной перестройки и/или формированием инсулинорезистентности. С этой целью уточнения последнего нами был рассчитан индекс НОМА. Индекс НОМА был достоверно выше у 56 (40,0%) детей.

При расчете средних показателей в зависимости от пола индекс НОМА достоверно значимо менялся у девочек, чем у мальчиков. ($3,69 \pm 0,68$ и $2,78 \pm 0,36$; соответственно, $p < 0,05$). Тенденция к повышению индекса НОМА, как по частоте, так и по абсолютным показателям начинала проявлять себя с 8 - летнего возраста и сохранялась до 15 лет. Выявленные закономерности были подтверждены расчетом критерия Пирсона χ^2 , где отмечается усиление связи с возрастом и достоверно значимое нарастание последней к 12-15 годам.

Вышеизложенные показатели углеводного обмена были изучены в катамнезе на протяжении 5 лет. При изучении показателей инсулина, С-пептида и индекса НОМА в катамнезе наблюдаются статистически значимые различия по сравнению с исходными в период от 4 до 5 лет наблюдения.

Такую динамику изменений показателей углеводного обмена у детей с ЖКБ можно объяснить с одной стороны возрастными физиологическими процессами в организме ребенка, с другой - появление средних связей по инсулину, С-пептиду, индексу НОМА к 5 году наблюдения указывает на возможность срыва компенсаторных возможностей в регуляции углеводного обмена у детей с длительной гиперхолестеринемией.

Учитывая патофизиологическую роль углеводов при формировании нарушений липидного обмена и существующее мнение, что гиперхолестеринемия является основным патогенетическим маркером ЖКБ, представляло интерес изучить закономерности изменений углеводного обмена у детей с ЖКБ в зависимости от исходных показателей общего холестерина.

Исследование проведено у 140 детей, из них у 59 (39,3%) исходно был уровень холестерина в пределах референсных значений, у 41 (60,7%) – гиперхолестеринемия.

При изучении частоты изменений углеводного обмена у детей выявлены достоверные различия. Так у детей с нормальным холестерином достоверно чаще отмечалось повышение С-пептида, тогда как в группе с повышенным холестерином достоверно чаще отмечалось снижение С-пептида (14 – 23,7% и 28-34,6% соответственно). Показатели инсулина достоверно чаще менялись у детей с повышенным уровнем холестерина, как в сторону снижения, так и повышения (27 - 33,3% и 26 - 32,1%; 14 - 23,7% и 12 - 20,3% соответственно).

При изучении абсолютных значений средних показателей углеводного обмена инсулин и С пептид, индекс НОМА у детей с исходно нормальными показателями холестерина находились в пределах референсных значений, тогда как индекс НОМА был повышен. При этом у детей с гиперхолестеринемией уровень инсулина и С-пептида менялись в сторону повышения, так и понижения практически одинаково часто в обеих группах. При изучении динамики изменений средних показателей инсулина, С-пептида, индекса НОМА у исследуемых детей в зависимости от возраста. Закономерности распределения сохраняются с вышеизложенным анализом.

Таким образом, изменения углеводного обмена меняются однонаправленно, не зависимо от уровня холестерина. Это может быть связано с критическими периодами роста, в частности, началом полового созревания. Полученные данные были подтверждены расчетом корреляционных связей показателей углеводного обмена и длительностью наблюдения в катамнезе.

Известно, что, как увеличение показателей инсулина и С-пептида, так и их снижение чаще всего свидетельствуют в пользу развития гипогликемии различного генеза, ожирения и/или инсулинорезистентности.

Практически у половины детей с ЖКБ, имеющих нормальную массу тела уровень С-пептида и инсулина менялся в сторону понижения (31- 42,9% и 32 – 46,4% соответственно). Тогда как у трети (33 - 38,9%) детей с избыточной массой тела эти показатели менялись в сторону повышения, а у 41 (61,1 %) ребенка не отклонялись от нормы. При изучении абсолютных показателей углеводов в зависимости от массы тела ребенка выявлены достоверные различия между группами. Так у детей с избыточной МТ средние значения по всем показателям превышают таковые у детей с нормальной МТ. Таким образом, избыточная масса влияет на углеводный обмен. Выявленные закономерности были подтверждены расчетом критерия Пирсона χ^2 , где отмечена сильная связь между массой тела и изменениями показателей углеводного обмена.

Исследование белкового обмена было выполнено у 78 детей с ЖКБ. Оценивались следующие показатели: общий белок, альбумины, глобулины, и фракции глобулинов (α -1, α -2, β , γ). У большинства детей с ЖКБ уровень общего белка, а также альбуминов и α -1 глобулинов находились в пределах референсных значений (61 - 78,0%; 62 - 79,4% и 52 - 66,7% соответственно). Однако у каждого третьего ребенка α -1 глобулины (24 - 30,8%) были снижены, а β - и α -2 глобулины практически у половины детей были повышены (36 - 46,2%). При изучении средних показателей белкового комплекса у наблюдаемых детей показатели в сторону увеличения статистически значимо различались по β - и α -2 глобулинам в сторону повышения, в сторону понижения по α -1 глобулинам. Такое распределение показателей белка и его фракций можно объяснить взаимообусловленностью жирового и белкового обменов у детей с ЖКБ, преобладание α 2-глобулиновой фракции возможностью формирования осложненного течения холелитиаза с переходом латентного воспаления в стенке желчного пузыря в стадию острого холецистита. Эти данные требуют дальнейшего изучения и уточнения.

Эти закономерности были подтверждены при изучении частоты изменений белкового обмена у детей в зависимости от возраста. Так, показатели общего белка практически у всех детей находились в пределах нормы.

Однако, отмечалось повышение общего белка у 4 (18,0%) в возрасте от 8 до 11 лет и 8 (38,0%) у детей 12-15 лет. Альбумины у большинства детей были нормальными (13 - 59,0%; 9 - 69,2%; 22 - 100,0%; 18 - 85,7 % соответственно, $p < 0,05$), но у трети детей раннего и дошкольного возрастов выявлялось повышение альбуминов (9 - 41,0% и 4 - 30,8% соответственно, $p < 0,05$). α -1 глобулины были снижены у 6 (27,2%) детей в возрасте от рождения до 3 лет, у 7 (53,8%) детей в возрасте от 4 до 7 лет, у 8 (36,4%) детей в возрасте от 8 до 11 лет и у 3 (14,3%) в возрасте 12-15 лет. β глобулины были повышены во всех группах (12 - 54,5%, 7- 53,8%, 17 - 77,2% и 16 - 77,2%, соответственно, $p < 0,05$). Тогда как α -2 глобулины имели тенденцию к повышению с 4 лет (6 - 11,6%; 8 - 36,4%; 10 - 47,6% соответственно, $p < 0,05$). При изучении средних показателей белкового обмена у наблюдаемых детей в зависимости от возраста были выявлены те же закономерности. Полученные данные были уточнены при расчете критерия Пирсона (χ^2), где была выявлена слабая связь показателей белкового обмена с возрастом ребенка.

Таким образом, показатели белкового обмена не зависят от возраста ребенка, а сохраняющуюся тенденцию изменений белкового обмена начиная с 4 - летнего возраста можно объяснить длительностью заболевания. Поскольку время инициации конкрементов в желчном пузыре зачастую установить невозможно более точно проследить динамику изменений последних можно в катамнезе на протяжении 5 лет. Анализ полученных данных показал, что однонаправленность изменений показателей белкового обмена сохранилась, показатели общего белка с длительностью наблюдения не менялись. Тогда как начиная с 4-го года наблюдения диспротеинемия нарастала статистически значимо нарастала. Полученные данные были уточнены при расчете корреляционных связей: до 36 месяцев наблюдения отмечалась слабая связь, от 42 до 48 месяцев – средняя и от 48 до 60 месяцев – сильная связь.

Иными словами, показатели белковых фракций имеют тенденцию к нарастанию связей как в сторону понижения, так и повышения с длительностью наблюдения и уже через 48 месяцев достоверно значимо отличаются от исходных.

Таким образом показатели белкового комплекса не зависят от возраста ребенка, но имеют значимые различия в зависимости от длительности наблюдения\заболевания. Появление таковых изменений в биохимическом анализе сыворотки крови у детей с ЖКБ могут служить ранними маркерами формирования осложненного течения в виде острого калькулезного холецистита.

Проведенные исследование у 78 детей с различными исходными показателями холестерина подтвердили вышеизложенные закономерности: общий белок был повышен у детей с гиперхолестеринемией, альбумины находились в пределах референсных значений в обеих группах. α -1 глобулины были снижены как у детей с нормальным холестерином, так и с повышенным, β - и α -2 глобулины повышены в обеих группах.

При изучении белковых фракций в зависимости от возраста было выявлено, что α -1 глобулины были снижены у детей в возрасте от рождения до 15 лет, α -2 глобулины имели тенденцию к повышению с 4 лет, β - глобулины были повышены независимо от исходного уровня холестерина. Полученные данные были уточнены расчете корреляционных связей. Так, с длительностью наблюдения нарастает связь с показателями белкового обмена не зависимо от возраста ребенка и исходного уровня холестерина. Таким образом, диспротеинемия, сохраняющаяся более 5 лет у детей с ЖКБ сопровождается повышением α -2 глобулинов, контролирующих развитие острофазовых воспалительных реакций, что на ранних стадиях течения ЖКБ позволяет выявить переход бессимптомного камненосительства в острый холецистит.

Из 78 детей с ЖКБ, которым было выполнено исследование белкового обмена, практически половина - 38 (48,7%) были с избыточной массой тела. Анализ полученных данных показал, что у большинства детей как с нормальной, так и с избыточной массой тела уровень общего белка находился в пределах референсных значений.

Нами было выявлено не значимое повышение общего белка у детей с избыточной массой тела. Альбумины не выходили за пределы референсных значений в обеих группах, α -1 глобулины были снижены, β и α -2 глобулины - повышены, как у детей с нормальной, так и с повышенной массой тела ($3,07 \pm 0,23$; $2,2 \pm 1,01$; $4,13 \pm 1,59$ соответственно, $p < 0,05$).

Таким образом, изменения белкового обмена не зависят от массы тела. Полученные данные были уточнены при расчете критерия Пирсона (χ^2), где отмечена слабая связь между массой тела и изменениями показателей белкового обмена, отмечается умеренная связь показателей α -2 глобулина с длительностью наблюдения.

Учитывая известный факт, что при длительности заболевания ЖКБ более 5 лет у большинства детей формируются необратимые изменения в стенке желчного пузыря за счет выраженного процесса дистрофии и склероза, повышение показателей α -2 глобулина в сыворотке крови, контролирующих развитие острофазовых воспалительных реакций, можно считать ранним маркером перехода бессимптомного камненосительства в стадию калькулезного холецистита еще до начала клинических проявлений.

Интересные данные были получены при изучении показателей билирубина. Исследование было выполнено у 120 детей с ЖКБ. У большинства детей уровни общего, прямого и непрямого билирубинов находились в пределах референсных значений (107 - 89,2%; 90 - 75,0 %; 114 - 95,0% соответственно $p < 0,05$). И только у нескольких детей отмечалось повышение их показателей (12 - 10,0%; 30 - 25,0%; 6 - 5,0% соответственно $p < 0,05$).

Снижение уровня общего билирубина отмечалось крайне редко (1 - 0,8%). При изучении частоты изменений показателей билирубина в зависимости от пола было выявлено, что у большинства детей показатели не отличались от референсных значений как у мальчиков, так и у девочек (66 - 91,6%; 41 - 85,4% соответственно). Полученные данные были подтверждены расчетом критерия Пирсона χ^2 . Выявлена слабая связь пола с нарушениями показателей билирубина обмена.

У детей всех возрастных групп уровень общего билирубина и его фракций оставался нормальным у большинства детей (107 – 89,2%).

При этом у 12 (10,0%) детей он был выше референсных значений. Уровень прямого билирубина был повышен у 4 (10,0%) детей у детей 8 - 11 лет. Полученные данные были уточнены при расчете критерия Пирсона (χ^2). Была выявлена средняя связь показателей билирубина с возрастом 12-15 лет.

Учитывая, что именно в эти возрастные периоды начинают себя проявлять наследственные желтухи у всех детей с повышенным билирубином (12 - 10,0%) были проведены исследования на генетические маркеры доброкачественных гипербилирубинемий (Ротора, Жильбера, Дабина – Джонсона). У 9 выявлен синдром Жильбера, у 2- Ротора, у 1 наследственной патологии не выявлено.

Известно, что синдром Жильбера сопровождается умеренным интермиттирующим повышением содержания свободного билирубина в крови вследствие нарушения его внутриклеточного транспорта в гепатоцитах к месту его соединения с глюкуроновой кислотой. Примерно у 30% детей с синдромом Жильбера формируют желчные камни.

Синдром Ротора и Дабина - Джонсона-это нарушение транспортировки связанного билирубина из гепатоцитов в желчь, обусловленное несостоятельностью АТФ-зависимых транспортных систем или ферментов, сопровождающаяся гипербилирубинемией конъюгированного характера. Примерно у 10% детей формируются конкременты в желчном пузыре. Кроме того, при этих заболеваниях нарушается синтез эритроцитов, сопровождающийся нарушением их формы и размеров и незначительным их гемолизом.

Из 120 детей 54 (45,0%) ребенка были с избыточной массой тела. Практически у всех детей показатели билирубина не зависели от массы тела и находились в пределах референсных значений. Повышение общего билирубина было выявлено одинаково часто как у детей с нормальной массой тела, так и с повышенной (6 - 9,1% и 6 - 11,2% соответственно, $p > 0,05$). Полученные данные были подтверждены расчетом критерия Пирсона χ^2 . Была выявлена слабая связь влияния массы тела с показателями билирубина.

Образование конкрементов у детей с наследственно-обусловленными гипербилирубинемиями вызвано врожденными дефектами ферментных систем, участвующих в билирубиновом обмене. ЖКБ в этих случаях является осложнением основного заболевания.

Очевидно, причину образования билирубиновых желчных камней у детей следует искать в изменениях показателей билирубина при холестатических заболеваниях печени, а также билиарных гельминтозах (описторхоз), микроэлементозах, сопровождающихся нарушениями обмена меди, кобальта, марганца и др. Эти предположения требуют дальнейшего изучения.

На основании полученных данных был разработан алгоритм ранней диагностики метаболических нарушений у детей и подростков с желчнокаменной болезнью.

ВЫВОДЫ

1. Прием во время беременности глюкокортикостероидов (54,3%), длительное (более 5 лет) использование гормональных контрацептивов перед настоящей беременностью (62,1%) в сочетании с избыточной массой тела ребенка при рождении (25,2%), искусственным вскармливанием (58,6%) или гиперстеническим типом конституции у ребенка (60,8%), являются прогностически неблагоприятными факторами формирования метаболических нарушений у детей с желчнокаменной болезнью.

2. У большинства детей с ЖКБ (76,2%) физиологическая дислипидемия в виде повышения ЛПНП (43,0%) и снижения ЛПВП (33,3%) сохраняется и нарастает с возрастом и длительностью заболевания (наблюдения), независимо от исходных показателей ОХ и проводимой терапии в отличие от детей контрольной группы, где эти показатели нормализуются в возрасте от 1 года до 3 лет. Выявленные закономерности указывают на системный характер метаболических нарушений, где шоковым органом является печень.

3. Тенденция к нарастанию изменений белкового обмена начиная с 4 летнего возраста и через 48 мес. наблюдения в виде снижения α -1 и повышения β глобулинов, являющихся транспортерами ЛПНП и ЛПВП, свидетельствует о взаимообусловленности белкового и жирового обменов, тогда как повышение α -2 глобулинов, способных включать острофазовые воспалительные реакции, может указывать на переход латентного воспаления в стенке желчного пузыря в стадию острого холецистита.

4. Нарушения углеводного обмена, выявленные у детей с ЖКБ начиная с 8-ми летнего возраста и/или на пятом году наблюдения в катамнезе, сопровождаются формированием инсулинорезистентности, увеличением индекса НОМА, являющихся компонентами метаболического синдрома и могут служить показателями развития осложненного течения желчнокаменной болезни.

5. Отсутствие изменений показателей билирубина у большинства детей с ЖКБ (90,0%) на протяжении всего периода наблюдения в катамнезе указывают на то, что при формировании желчных камней уровень билирубина не является ведущим фактором камнеобразования, тогда как его повышение у части детей с холелитиазом (10%), является поводом для диагностического поиска наследственно обусловленных гипербилирубинемий, механической и/или гемолитической желтух.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Прием во время беременности глюкокортикостероидов, длительное (более 5 лет) использование гормональных контрацептивов перед настоящей беременностью в сочетании с избыточной массой тела ребенка при рождении, искусственным вскармливанием или гиперстеническим типом конституции являются поводом для диагностического поиска метаболических нарушений у детей с желчнокаменной болезнью, включающее исследование показателей липидного комплекса (общий холестерин, липопротеиды низкой плотности и липопротеиды высокой плотности) и белковых фракций (общий белок, альбумины, глобулины: α -1, α -2, β и γ).

2. С целью выявления ранних признаков формирования инсулинорезистентности, метаболического синдрома и манифестации острого холецистита детям с желчнокаменной болезнью необходимо контролировать с частотой 1 раз в 6 мес. показатели общего холестерина, белка и их фракций.

3. Гипербилирубинемия у детей с желчнокаменной болезнью является поводом для диагностического поиска наследственно обусловленных гипербилирубинемий (синдрома Жильбера; Ротора), механической и/или гемолитической желтух.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АС – атеросклероз;	ЛПНП - липопротеины низкой плотности;
АЛТ - аланинаминотрансфераза;	ЛПОНП - липопротеины очень низкой плотности;
АСТ - аспаратаминотрансфераза;	МРТ - магнитно-резонансная томография;
ВПС – врожденный порок сердца;	МТ – масса тела;
ГБ - гипертоническая болезнь;	ОХ - Общий холестерин;
ГГТ – гаммаглутаминтрансфераза;	СД - сахарный диабет;
ГКС-глюкокортикостероидные средства;	ТАУЗИ - трансабдоминальное ультразвуковое исследование;
ГКЦ-гормональные контрацептивы;	ТГ -триглицериды;
ДТ – длина тела;	ХГ - хронический гастрит;
ДГБЦ -Динамическая гепатобиллисцинтиграфия;	ХГД - хронический гастродуоденит;
ДПК – двенадцатиперстная кишка;	ЩФ - щелочная фосфатаза;
ЖКБ - желчнокаменная болезнь;	ЭГДС - эзофагогастродуоденоскопия;
ЖП – желчный пузырь;	ЭР – эндоплазматический ретикулум;
ИМТ – индекс массы тела;	ЯБЖ - язвенная болезнь желудка;
ИБС – ишемическая болезнь сердца;	ЯБДК – язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки;
КА - коэффициент атерогенности;	НОМА – инсулинорезистентность;
КГ – контрольная группа;	
ЛДГ-лактатдегидрогеназа;	
ЛПВП - липопротеины высокой плотности;	

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Авдеева, Т. Г. Детская гастроэнтерология: руководство / Т. Г. Авдеева, Л. П. Парменова, Т. В. Мякишева - Москва: ГЭОТАР-Медиа. - 2019. - С.136
2. Автомонова, Т. С. Мультидисциплинарные проблемы ожирения у детей / Т. С. Автомонова, Е.А. Алешина Е. И., Афончикова О. Л. и др.- Санкт-Петербург: СпецЛит. - 2019. - С. 493-498.
3. Альбакасова, А. А. Сахарный диабет у детей. / А. А. Альбакасова, Л. Ю Попова, Г.Д. Алеманова - Оренбург: Оренбургский государственный медицинский университет. - 2022. - 98 с.
4. Алянгин, В. Г. Особенности диагностики желчнокаменной болезни у детей / В. Г. Алянгин, В. У. Сатаев, В. В. Викторов и др. // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. - 2019. - № 11 (171). - С. 59-63.
5. Акилов, Х. А. Комплексный подход к лечению желчнокаменной болезни у детей / Х. А Акилов, Ш. Я. Асадов, Х. Н. Матякубов, Э. А. Ли // Вестник экстренной медицины. - 2015. - № 2. - С. 5-7.
6. Бельмер, С. В. Функциональные нарушения органов пищеварения у детей: принципы диагностики и лечения (в свете Римских критериев IV) / С. В. Бельмер, А. И. Хавкин, Д. В. Печкуров - Москва: ГЭОТАР-Медиа. - 2018. - 156 с.
7. Благонравов, М. Л. Патифизиология жирового и белкового обмена: учебно-методическое пособие / М. Л. Благонравов, А. П. Склифасовская - Москва: Российский университет дружбы народов (РУДН). - 2020. - 20 с.
8. Бокова, Т. А. Желчнокаменная болезнь у детей: этиопатогенез, диагностика и лечение: учебное пособие / Т. А. Бокова - Москва: ГБУЗ МО МОНИКИ. - 2017. - 31 с.
9. Бокова, Т. А. Состояние органов пищеварения у детей с метаболическим синдромом: актуальные вопросы диагностики и лечения: учебное пособие / Т. А. Бокова, Н. И. Урсова, Е. В. Лукина А. С. Кошурникова - Москва: МОНИКИ. - 2015. - 27 с.
10. Бокова, Т. А. Метаболический синдром у детей: алгоритмы

диагностических и лечебно-профилактических мероприятий / Т. А. Бокова, Д.А. Карташова, А.С. Бевз, О.А. Бокова // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. - 2022. - № 6. (202) -С. 19-26.

11. Бокова, Т. А. Неалкогольная жировая болезнь печени и основные компоненты метаболического синдрома у детей / Т. А. Бокова // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. - 2020. - № 1. (173) - С. 15-20.

12. Бокова, Т. А. Факторы риска формирования метаболического синдрома у детей с ожирением / Т. А. Бокова // Российский вестник перинатологии и педиатрии. - 2018. - Т. 63, № 3. - С. 64-69.

13. Вербовой, А. Ф. Инсулинорезистентность: патогенез, диагностика, клиническое значение / А. Ф. Вербовой, А. В. Пашенцева, О. В Косарева и др. - Самара: ООО "Офорт". - 2018. - С 88.

14. Ганузин, В. М. Факторы риска, раннее выявление и реабилитация детей с желчнокаменной болезнью на этапе поликлиники / В. М. Ганузин, Г. С. Маскова // Children's Medicine of the North-West. - 2020. - Т. 8, № 1. - С. 92-93.

15. Давыдович, М. Г. Базовые методы диагностики и коррекции острых нарушений углеводного обмена / М. Г. Давыдович, И. И. Лутфарахманов, Д. А. Кудлай. - Москва: ООО "Лайм", 2020. 218 с.

16. Дедов, И.И. Детская эндокринология: учебник для мед. вузов. Москва: ГЭОТАР-Медиа. - 2023. - 256 с.

17. Евдокимова, Е. Ю. Ожирение у детей. Маркеры метаболического синдрома у детей / Е. Ю. Евдокимова, У. Ю. Попова // Вестник Совета молодых учёных и специалистов Челябинской области. -2017. - Т. 1, № 2 (17). - С. 16-19.

18. Запруднов, А. М. Элементный дисбаланс у детей с желчнокаменной болезнью / А. М. Запруднов, Л. А. Харитонов, О. Н. Царькова // Российский вестник перинатологии и педиатрии. - 2013. - Т. 58, № 6. - С. 67-73.

19. Захарова, И. Н. Метаболический синдром у детей и подростков принципы лечения / И. Н. Захарова, С. И. Малявская, Т. М. Творогова и др. // Медицинский совет. - 2017. - № 1. - С. 204-211.

20. Захарова, И. Н. Метаболический синдром у детей и подростков определение. Критерии диагностики / И. Н. Захарова, С. И. Малявская, Т.М. Творогова и др. // Медицинский совет. - 2016. - № 16. - С. 103-109.
21. Захарова, И. Н. Гиперхолестеринемия у детей и подростков: фокус на семейный вариант / И. Н. Захарова, И. М. Османов, И. И. Пшеничникова и др. // Медицинский совет. - 2021. - № 17. - С. 294-299.
22. Иванова, С. В. Гиперхолестеринемия у детей / С. В. Иванова., Е. В. Неудахин // Quantum Satis. - 2017. - Т. 1, № 1. - С. 91-94.
23. Исламова, К. Ф. Ранняя диагностика инсулинорезистентности у детей с различными типами задержки внутриутробного развития / К. Ф. Исламова, А. В. Каплина, Н. Н. Шабалова и др. // Педиатр. -2019. - Т. 10, № 1. - С. 21-28.
24. Кильдиярова, Р.Р. Детские болезни / Р.Р. Кильдиярова, М.Ю. Денисов, В.И. Макарова, Ю.Ф. Лобанов, В.А. Щербак, Р.М. Файзуллина, Л.А. Балыкова Л.И. Меньшикова. Москва - 2021. - (2-е издание, переработанное) 800 с.
25. Кисельникова, Е.А. Гипебилирубинемия у детей раннего возраста / Е.А. Кисельникова, Л.И. Мозжухина, В.А. Тейф, Е.А. Панова, Снигирев А.А. // Российский педиатрический журнал. - 2022. - Т. 3, № 1. - С. 146.
26. Косарева, Т.М. Холестероз желчного пузыря у детей (клинико-диагностические особенности) // Дисс. на соискание ученой степени канд. мед. наук: 14.01.08 / Косарева Татьяна Михайловна М., 2010.
27. Куличенко, М. П. Особенности метаболизма у детей с абдоминальным ожирением и артериальной гипертензией / М. П. Куличенко, С.А. Ушакова А.Д. Петрушина, О.Ю. Халидулина // Университетская медицина Урала. - 2019. - Т.5, № 4 (19). - С. 6-10.
28. Липовецкий, Б. М. Наследственные дислипидемии: патогенез, клиника, коррекция: руководство для врачей / Б. М. Липовецкий. - Санкт-Петербург: Эко-Вектор. - 2015. - 141 с.
29. Лупаш, Н. Г. Желчнокаменная болезнь у детей раннего возраста - лечить консервативно или оперативно? / Н. Г. Лупаш, К. А. Шакарян, С. Ю. Маталаева, Л. А. Харитонова // Российский вестник перинатологии и педиатрии. - 2018. - Т.

63, № 4. - С. 63-68.

30. Мандаров, С. И. Дифференцированные подходы к профилактике и реабилитации детей с заболеваниями верхних отделов пищеварительного тракта и начальной стадией желчнокаменной болезни / С. И. Мандаров. - Иваново: ГБОУ ВПО ИвГМА Минздрава России. - 2016. - 158 с.

31. Малявская, С. И. Ожирение и метаболический синдром. Мультидисциплинарные проблемы ожирения у детей / С. И. Малявская, А. В. Лебедев Санкт – Петербург. - 2018. - С. 582

32. Мандров, С.И. Клинико-патогенетические проявления билиарного сладжа как начальной формы желчнокаменной болезни / С.И. Мандров, Л.А. Жданова, И.С. Виноградова, Р.М. Ларюшкина, Т.И. Рупасова // Медицина: теория и практика. - 2018. - Т. 3, № 1. - С. 63-64.

33. Мандров, С. И. Летучие жирные кислоты и окислительный стресс при начальной стадии желчнокаменной болезни у детей / С. И. Мандров, Л. А. Жданова, И. С. Виноградова и др. // Лечение и профилактика. - 2017. - № 1 (21). - С. 23-28.

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

35. Маталаева, С. Ю. Коморбидность у детей с желчнокаменной болезнью / С. Ю. Маталаева, В. А. Шашель // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. - 2021. - № 1 (185). - С. 89-95.

36. Махпиева, Г. Особенности липидного спектра крови у детей с ожирением как фактор риска метаболического синдрома / Г. Махпиева, Н. Азизова, Ф. Шамсиев // Журнал кардиореспираторных исследований. - 2021. - Т. 2, № 1. - С. 70-73.

37. Мельникова, И. Ю. Детская гастроэнтерология: практическое руководство / И. Ю. Мельникова -ГЭОТАР-Медиа, - 2023. - 528 с.

38. Мышленник, Д. А. Метаболический синдром у детей: возможность раннего выявления при профилактических осмотрах / Д. А. Мышленник, А.А. Гирина, Е.

- В. Синякова // Научный медицинский вестник Югры. - 2018. - № 2 (16). - С. 13-14.
39. Новикова, В. П. Мультидисциплинарные проблемы ожирения у детей: учебное пособие / В. П. Новикова, М. М. Гурова. - Санкт-Петербург: СпецЛит, 2018. 582 с.
40. Новикова, В. П. Состояние желчевыводящих путей при ожирении у детей / В. П. Новикова, В. А. Калашникова // Вопросы детской диетологии. - 2015. - Т. 13, № 6. - С. 23-32.
41. Новикова, А.П. Патогенетические механизмы взаимосвязи компонентов метаболического синдрома. Педиатрические аспекты /А.П. Новикова, А.Б. Ершевская // Вестник Новгородского государственного университета. - 2021. - №. 1 (122). - С. 33-35.
42. Петеркова, В. А. Клинические рекомендации «Ожирение у детей» / В.А. Петеркова, О.Б. Безлепкина, Н.В. Болотова и др // Проблемы эндокринологии. - 2021. - Т. 67, № 5. - С. 67-83.
43. Питер, Ш. С., Козлов Ю. А. Болезни желчного пузыря у детей - современный взгляд детского хирурга (систематический обзор) / Ш.С. Питер, Ю.А. Козлов // Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. - 2020. - Т. 10, № 1. - С. 7-16.
44. Писарева, Е.А. Профилактика ожирения и избыточной массы тела у детей раннего возраста / Е.А. Писарева // Лечащий врач. - 2022. - № 3. - С. 59-63.
45. Поварова, О. В. Метаболические маркеры и окислительный стресс в патогенезе ожирения у детей / О. В. Поварова, Е.А. Городецкая, Е.Н. Каленикова, О.С. Медведев // Российский вестник перинатологии и педиатрии. - 2020. - Т. 65, № 1. - С. 22-29.
46. Поленова, Н. В. Профилактика преждевременного атеросклероза. Общая характеристика дислипидемий у детей. Атеросклероз – дорога жизни от зачатия до старости / Н. В. Поленова, П.В. Шумилов. – Москва. - 2021. - 269 с.
47. Ройтберг, Г. Е. Метаболический синдром / Г.Е. Ройтберг. - Москва: МЕДпресс-информ. - 2021. - 114 с.

48. Румянцев, А. Г. Атеросклероз - дорога жизни от зачатия до старости / А.Г. Румянцев, Л.И. Ильенко. РадиоСофт. - 2021. - 269 с.
49. Самошкина, Е.С. Метаболический синдром у детей и подростков: современное состояние проблемы / Е.С. Самошкина, Л.А. Балыкова, А.А. Широкова, А.В. Краснопольская, О.М. Солдатов, Л.Н. Урзьева. // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. - 2022. - Т. 101, № 6. - С. 138-145.
50. 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. 50-54.
51. Сваровская, А. В. Инсулинорезистентность при сахарном диабете. Контроль над риском кардиоваскулярных осложнений / А.В. Сваровская, А.Т. Тепляков. - Томск: Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. - 2018. - 332 с.
52. Свистунов, А. А. Желчнокаменная болезнь как клинический маркер метаболического синдрома / А. А. Свистунов, М.А. Осадчук, Н.В. Киреев и др. // Ожирение и метаболизм. - 2018. - Т. 15, № 3. - С. 3-8.
53. Сергеев, О. С. Общая патофизиология. Патофизиология углеводного обмена / О.С. Сергеев, М.И. Панина, Н.В. Исакова. – Самара - 2015. - 78 с.
54. Сергиенко, И. В. Дислипидемии и атеросклероз / И. В. Сергиенко, А.А. Аншелес, М.В. Ежов и др. - Москва: ООО Патисс. - 2020. - 57 с.
55. Степаненко, К. В. Нарушения липидного обмена и кардиоваскулярная патология у детей с сахарным диабетом 1 типа / К.В. Степаненко, Н.В. Малюжинская, Н.А. Федько, и др. // Медицинский вестник Северного Кавказа. - 2020. - Т. 15, № 4. - С. 488-491.
56. Сусеков, А. В. Рекомендации для врачей по ведению пациентов с дислипидемией и атеросклерозом / А.В. Сусеков. - Москва: Ре Медиа. - 2022. - 152 с.
57. Трухачев, С. В. Желчнокаменная болезнь и ее лечение у детей / С.В. Трухачев, В.В. Светлов, Ю.В. Бревдо и др // Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. - 2022. - Т. 12, № 5. С. - 149.
58. Трошина, М.С. Дислипидемия в детском и подростковом возрасте / М.С.

Трошина, Д. В. Денисова // Атеросклероз. -2019. - Т. 15, № 4. - С. 85-90.

59. Тусупкалиев, Б. Билирубиновый обмен и желтухи новорожденных / Б. Тусупкалиев /Актобе: ЗКМУ. - 2015. - 72 с.

60. Тяжкая, А. В. Значение биохимического исследования желчи как индикатора нарушений метаболизма жирных кислот, фосфолипидов и холестерина у детей с холелитиазом / А.В. Тяжкая, А.В. Смищук, Т.С. Брюзгина // Перинатология и педиатрия. - 2015. - № 1. - С. 63.

61. Успенский, Ю. П. 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.

62. Харитонов, Л. А. Рациональная фармакотерапия желчнокаменной болезни у детей: учебное пособие для врачей-педиатров / Л. А. Харитонов, А.М. Запруднов, Л.В. Богомаз. - Москва: РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России. - 2015. - 36 с.

63. Харитонов, Л. А. Достижения в изучении заболеваний билиарного тракта в детском возрасте / Л.А. Харитонов, А.М. Запруднов, К.И. Григорьев и др. // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. - 2018. - № 1 (149). - С. 4-13.

64. Харитонов, Л.А. Болезни билиарного тракта у детей. Руководство по диагностике и лечению / Л.А. Харитонов, К.И. Григорьева. - Москва: ГЭОТАР-Медиа, - 2023. - 352 с.

65. Харитонов, Л. А. Обменные нарушения при желчнокаменной болезни у детей / Л. А. Харитонов, Е. А. Потапова // Международный научно-исследовательский журнал. - 2013. - № 8-4 (15). - С. 27-31.

66. Черетаев, И. В. Изменение белкового и липидного метаболизма при желчнокаменной болезни / И.В. Черетаев, В.А. Никольская, А.В. Чайка // Ученые записки Крымского федерального университета имени В. И. Вернадского. Биология. Химия. - 2015. - Т. 1, № 2 (67). - С. 191-206.

67. Чичуга, Е. М., Зазулина О. В., Борисов А. С. и др. Желчнокаменная болезнь

- у детей: распространенность, этиология, диагностика / Е.М.Чичуга, О.В. Зазулина, А.С.Борисов и др. // Прикладные информационные аспекты медицины. - 2017. - Т. 20, № 3. - С. 45-55.
68. Шишкин, С. С. Полиморфизм некоторых ферментов и регуляторных белков человека (биомедицинские аспекты) / С. С. Шишкин// Российский университет дружбы народов (РУДН). - 2021. - 584 с.
69. Шикалева, А.А. Метаболический синдром и ожирение у детей как социально – гигиеническая проблема / А.А. Шикалева, А.В. Шулаев, С.А. Титова, А.И. Зиятдинов // Российский вестник гигиены. - 2022. - № 4. - С. 10-13.
70. Шутова, Е. В. Возрастные и гендерные особенности липидного профиля у детей и подростков с желчнокаменной болезнью / Е.В. Шутова // Перинатология и педиатрия. - 2017. - № 3. С. 115-119.
71. Шутова, Е. В. Особенности клинического течения и биохимические маркеры желчнокаменной болезни у детей / Е.В. Шутова// Перинатология и педиатрия. - 2014. - № 2 (58). - С. 119.
72. Шутова, Е. В. Полиморфизм гена аполипопротеина е и нарушения липидного обмена у детей с желчнокаменной болезнью /Е.В. Шутова // Здоровье ребенка. - 2016. - № 5 (73). - С. 101-106.
73. Шутова, Е. В., Белоусова О. Ю., Павленко Н. В. Оптимизация диагностики ранней стадии желчнокаменной болезни у детей / Е.В. Шутова, О.Ю. Белоусова, Н.В. Павленко // Современная педиатрия. - 2015. - № 2. - С. 88.
74. Якубов, Э. А. Особенности клинической картины желчнокаменной болезни у детей / Э.А. Якубов, А.Б. Нарметов, М.М. Норов // Инновационные научные исследования. - 2021. - № 2-3. - С. 140-146.
75. Ballout, R. A. Pediatric dyslipidemias: lipoprotein metabolism disorders in children / R. A. Ballout, A. T. Remaley // Biochemical and Molecular Basis of Pediatric Disease. Fifth Edition. London. - 2021. - P. 965-1022.
76. Bambra, C. L. How effective are interventions at reducing socioeconomic inequalities in obesity among children and adults? Two systematic reviews / C. L. Bamba, F. C. Hillier, J. M. Cairns [et al.] // Southampton (UK): NIHR Journals

Library. - 2015. - P. 1-8.

77. Daniels, S. R. Lipid Disorders in Children and Adolescents / S. R. Daniels, S. C. Couch // *Sperling Pediatric Endocrinology*. S.l. - 2021. - P. 1004-1021.

78. Familial hypercholesterolaemia: identification and management. / NICE. London: National Institute for Health and Care Excellence, 2017. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK550197/>

79. Ghosh, N. Childhood Obesity: Factors, Consequences and Intervention / N. Ghosh, A. Das, C. K. Sen // *Global Perspectives on Childhood Obesity*. London. - 2019. -P. 271-276.

80. Hebebrand, J. Eating Disorders and Obesity in Children and Adolescents J. Hebebrand, B. Herpertz-Dahlmann /. St. Louis: Elsevier. - 2019.- 196 p.

81. Kavey, R. E. W. Combined Dyslipidemia in Children and Adolescents / Diagnosis and Treatment of Diseases of Lipid and Lipoprotein Metabolism in Adults and Children // eds: K. R. Feingold [et al.]. South Dartmouth. - 2020. - P. 41

82. Lozano, P. Lipid Screening in Childhood and Adolescence for Detection of Familial Hypercholesterolemia / P. Lozano, N. Henrikson, J. Dunn [et al.]. // Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality. - 2016.- P. 101-135

83. Lefkowitz, J. H. Childhood Liver Disease and Metabolic Disorders // *Scheuer's Liver Biopsy Interpretation* / J. H. Lefkowitz Chapter 13. (Tenth Edition). S.l.- 2021.- P. 288-322.

84. Lassi, Z. Nutrition in Middle Childhood and Adolescence / Z. Lassi, A. Moin, Z. Bhutta, Chapter 11. // *Child and Adolescent Health and Development*. 3rd ed. Washington. - 2017. - P. 133-145.

85. Messiah, S. E. Prevalence of the Metabolic Syndrome in US Youth / S. E. Messiah, C. N. Lebron K. L. Arheart [et al.] // *Global Perspectives on Childhood Obesity*. (Second Edition). S.l. - 2019. - P. 49-58.

86. Nicholas, J. L. Diseases of the Pediatric Gallbladder and Biliary Tract / J. L. Nicholas // *Textbook of Gastrointestinal Radiology*, 2-Volume Set. S.l. - 2015.- P. 2180-2199.

87. O'Connor, E. A. Screening for Obesity and Interventions for Weight

- Management in Children and Adolescents / E. A. O'Connor, C. V Evans, B. U. Burda [et al.]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality. - 2017. - P. 1-18
88. Han, J. C. Metabolic Syndrome and Disorders of Energy Balance / J. C. Han, R Weiss 24 // Sperling Pediatric Endocrinology. (Fifth Edition). S.l. - 2018. - P. 939-1003.
URL: <https://oncohemakey.com/obesity-metabolic-syndrome-and-disorders-of-energy-balance-2/>
89. Handbook of Life Course Health Development. / eds.: N. Halfon [et al.]. Cham (CH): Springer. - 2018. 666 p
90. International textbook of diabetes mellitus. / eds.: R. A. DeFronzo [et al.]. Oxford: John Wiley & Sons. - 2015. - 1240 p.
91. O'Donnell, H. K. Pediatric type 1 diabetes / H. K. O'Donnell, K. A Driscoll// Adherence and Self-Management in Pediatric Populations. S.l. - 2020. - P. 47-83.
92. Sperling, M. A. Chapter 19. Diabetes mellitus / M. A. Sperling, W. V Tamborlane, T.Battelino [et al.] // Pediatric Endocrinology. (Fourth edition). Philadelphia. - 2014. - P. 846-900.
93. Sperling, M. A. Diabetes Mellitus/ M. A Sperling, J. I. Wolfsdorf, R. K. Menon [et al.] 21. // Sperling Pediatric Endocrinology. (Fifth Edition). S.l., 2021. P. 814-883.
94. Sunil, B. Dietary influences on pediatric obesity and metabolic syndrome / B. Sunil, A. M. Goss, A. P. Ashraf, Chapter 8. // Dietary Sugar, Salt and Fat in Human Health. S.l. - 2020. - P. 171-193.