

ПОТАПОВА ЕВГЕНИЯ АНАТОЛЬЕВНА

**ОСОБЕННОСТИ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ У ДЕТЕЙ С
ЖЕЛЧНОКАМЕННОЙ БОЛЕЗНЬЮ**

3.1.21. Педиатрия

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2023

Работа выполнена в Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель

Доктор медицинских наук, профессор

Харитоновна Любовь Алексеевна

Официальные оппоненты

Доктор медицинских наук, профессор

Болотова Нина Викторовна

Почетный заведующий кафедрой пропедевтики детских болезней, детской эндокринологии и диабетологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет имени В. И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Доктор медицинских наук, профессор

Эрдес Светлана Ильинична

Заведующий кафедрой пропедевтики детских болезней Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Ведущая организация

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «___» _____ 2023 года в _____ часов на заседании Диссертационного совета 21.2.058.11 при ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России по адресу: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д.1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (117997, г. Москва, ул. Островитянова, д.1) и на сайте www.rsmu.ru

Автореферат разослан «___» _____ 2023 г.

Ученый секретарь диссертационного совета

Доктор медицинских наук, профессор

Дубровская Мария Игоревна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

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 катамнезе 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 ГКС (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. Состоит из введения, 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.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

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 детской городской клинической больницы имени З.А. Башляевой г. Москвы (главный врач - д.м.н. Османов И.М.).

На первом этапе работы было проведено проспективное рандомизированное исследование. При этом 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. Из них 230 детей было с ЖКБ, 110 мальчиков и 120 девочек, где конкременты в желчном пузыре явились случайной диагностической находкой при выполнении ТАУЗИ (случайная выборка) и 48 специально отобранных идентичных по полу и возрасту детей 1 группы здоровья (специальная выборка) составили контрольную группу (КГ).

Критериями включения: дети, страдающие бессимптомной формой ЖКБ.

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

Всем детям оценивались: течение беременности и родов, особенности вскармливания. Изучали структуру заболеваемости и наследственную предрасположенность по ЖКБ, ожирению, гипертонической болезни, сахарному диабету у лиц первой и второй линий 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.

Дизайн исследования представлен на Рисунке 1.

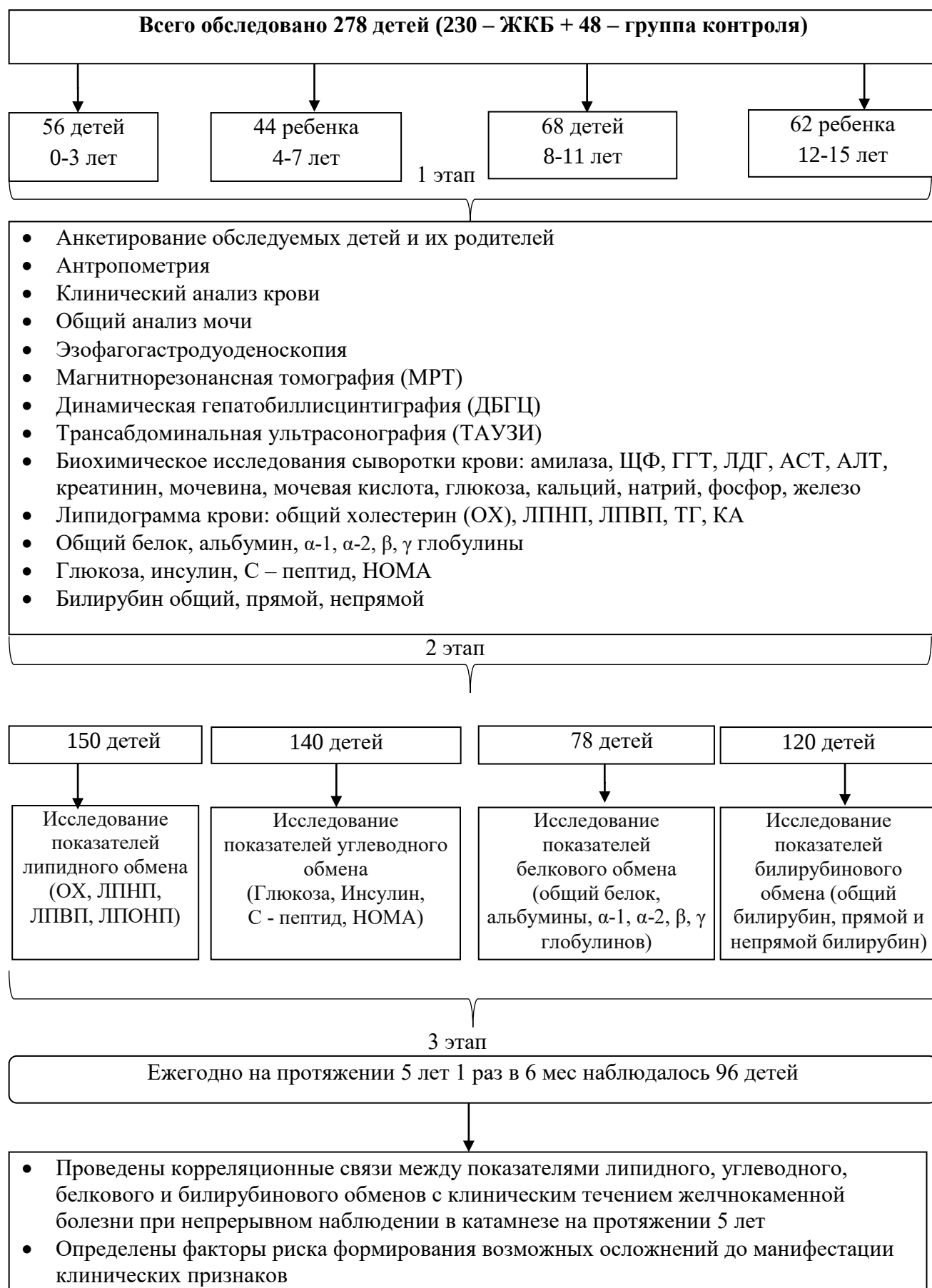


Рисунок – 1 Дизайн исследования

Лабораторные исследования.

Оценивали показатели холестерина, белкового, углеводного обменов, общего билирубина и его фракций.

Биохимический анализ сыворотки крови включал определение: общего белка и его фракций (методом электрофоретического фракционирования); ферментов – АЛТ, АСТ по методу Рейтмана и Френкеля, ЩФ, ГГТ; ЛДГ по общепринятым методикам; ОХ, ЛПНП, ЛПВП, ЛПОНП, ТГ методом 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 (КА) - по формуле: $\text{КА} = (\text{ОХС} - \text{ЛПВП}) / \text{ЛПВП}$.

Исследования в первый год наблюдения проводили 1 раз в 3 мес, во 2-5 годы – 1 раз в 6 мес. Из 230 детей с ЖКБ 96 (64,0%) наблюдались непрерывно на протяжении 5 лет.

Инструментальные методы.

Исходно всем детям проводилось трансабдоминальное ультразвуковое исследование (ТАУЗИ), для дифференцировки образований - камень, полип, киста 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.

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.

Результаты исследования и их обсуждение

Под нашим наблюдением находилось 278 детей в возрасте от рождения до 15 лет, из них 230 детей с ЖКБ и 48 детей КГ (Таблица 1).

Таблица 1 - 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 1 исследуемые группы детей сопоставимы по полу и возрасту. Проведенные нами исследования по изучению пре- и перинатальных факторов риска формирования обменных нарушений у детей с ЖКБ показали статистически значимую отягощенность по различным заболеваниям у детей с ЖКБ: 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%). Подтверждена роль патологии беременности у 84 (36,5%), приема ГКС 124 (54,3%), длительного приема ГКЦ (143 - 62,1%) как факторов риска развития метаболических нарушений у плода. Показана значимость как низкой (9,6%), так и избыточной (25,2%) массы тела, искусственного вскармливания (58,6%) на формирование ожирения и гиперхолестеринемии в процессе роста и развития детей. Полученные данные совпали с ранее представленными работами по ЖКБ у детей (Григорьев К.И., 2023). Результаты полученных исследований были подтверждены расчетом коэффициента ранговой корреляции Спирмена (Рисунок 2).



Рисунок 2 - Причинно-значимые клинические факторы формирования дислипидемий

Известно, что дислипидемия, определяемая у детей в периоде новорожденности, является физиологической и нивелируется к 3 годам (Григорьев К.И., Харитонов Л.А., 2023). У большинства детей с ЖКБ исходная гиперхолестеринемия либо сохранялась на исходных цифрах, либо имела тенденцию к повышению с возрастом и статистически значимо превышала исходные значения к пятому году наблюдения. У детей контрольной группы, напротив, исходная гиперхолестеринемия нормализовалась к 3 годам практически у всех детей. Такие закономерности сохранялись и при изучении фракций холестерина. Полученные данные по частоте выявляемости дислипидемий были подтверждены при изучении абсолютных показателей (Рисунок 3).

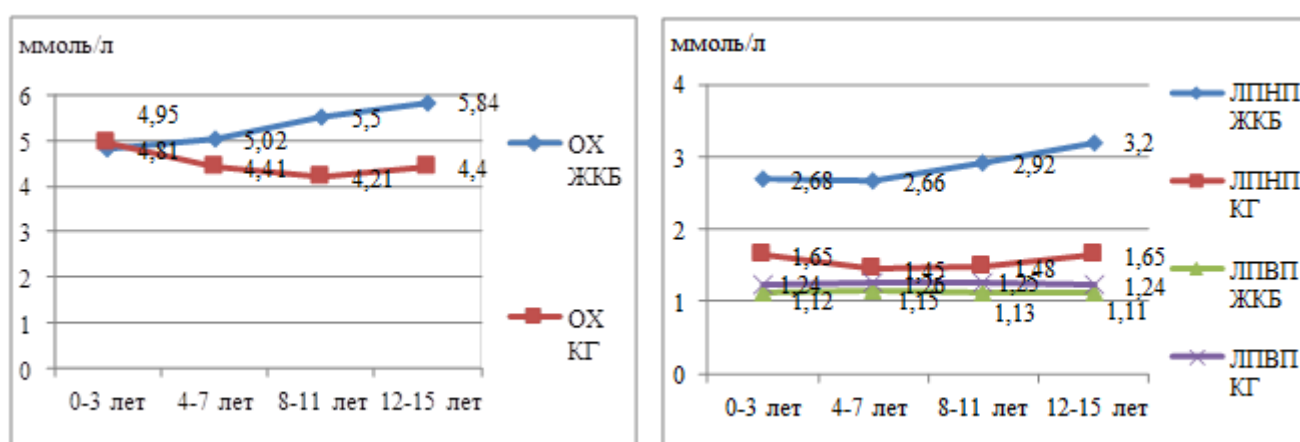


Рисунок 3 - Изменения фракций холестерина в зависимости от возраста у детей (n=198), $M \pm m$

При изучении липидного обмена в катамнезе показатели липидного комплекса менялись однонаправленно независимо от длительности наблюдения (Рисунок 4).

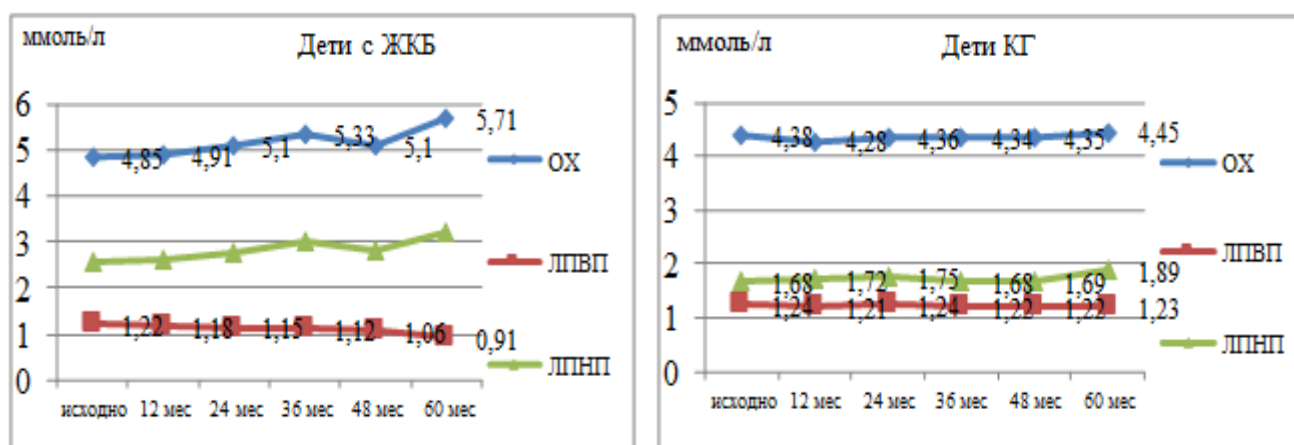


Рисунок 4 - Изменения показателей липидного обмена в течение 60 мес у детей (n=133), $M \pm m$

Как представлено на Рисунке 4 исходно высокие показатели общего холестерина постепенно нарастали и значимо превышали ($p < 0,05$) таковые к 5 году наблюдения. Та же закономерность сохранялась при изучении показателей ЛПНП.

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 нами изучена динамика изменений последних в зависимости от исходных показателей общего холестерина. 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, различаясь между собой только количественно. Такие закономерности сохранялись при изучении этих фракций в катамнезе (Рисунок 5, 6).

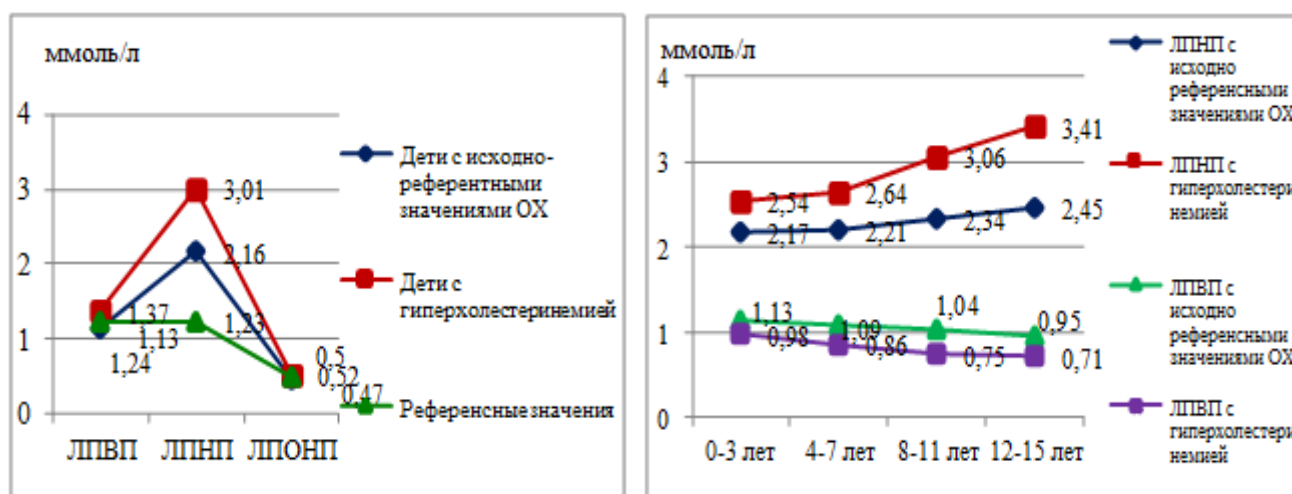


Рисунок 5 - Изменения фракций холестерина у наблюдаемых детей (n=198)

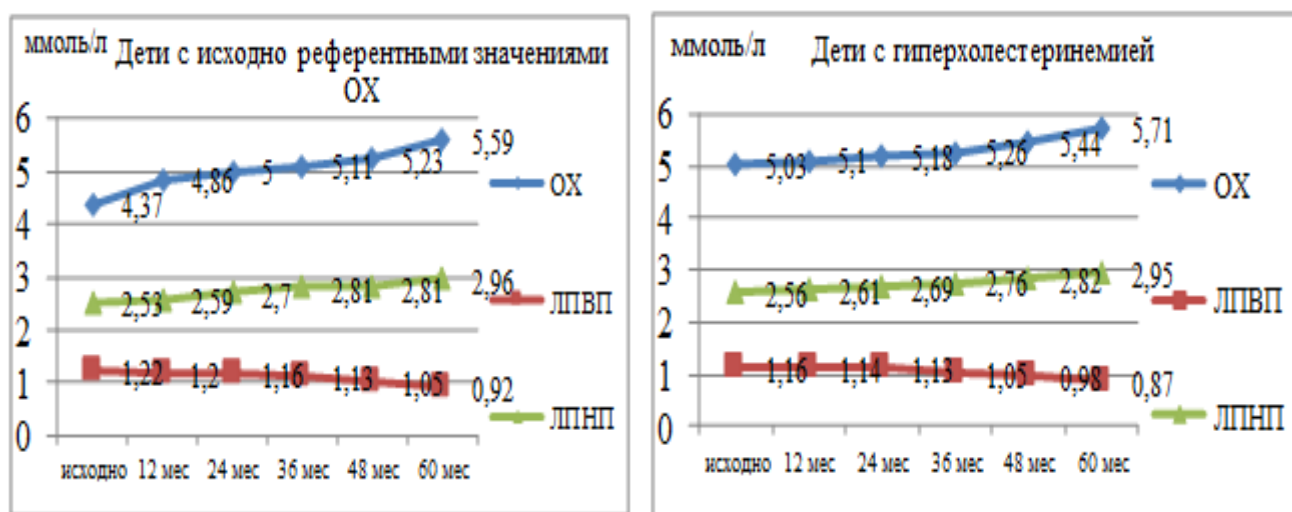


Рисунок 6 - Изменения фракций холестерина в течение 60 мес у наблюдаемых детей (n=96)

Полученные данные были подтверждены расчетом корреляционных связей (Рисунок 7).

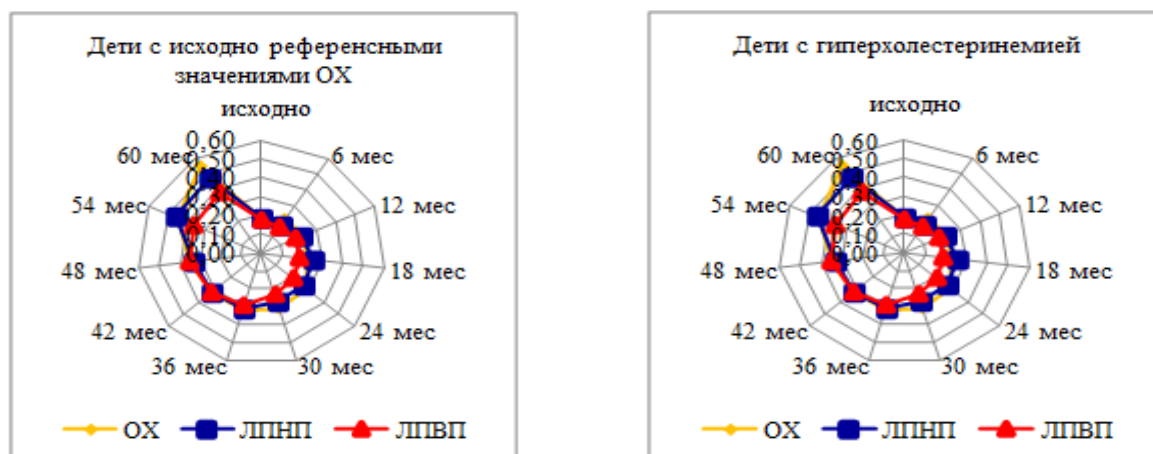


Рисунок 7 - Взаимосвязь показателей липидного обмена и длительности заболевания

Существует мнение, что патологическая гиперхолестеринемия может быть обусловлена избыточной массой тела. В нашем исследовании повышение уровня ОХ выявлялось у большинства детей как с избыточной массой тела (31 – 59,6%), так и у детей с нормальной массой тела (55 – 56,1%), независимо от его исходных показателей. ТГ чаще повышались у детей с ожирением и сопровождалась статистически значимым увеличением показателей ЛПНП ($p < 0,05$). Поскольку последние являются основной транспортной системой ТГ, возможно предположить, что в генезе ЖКБ у детей решающую роль играет не сама по себе гиперхолестеринемия, а накопление и сохранение в динамике ЛПНП.

Известно, что большинство углеводов, поступающих в организм с пищей, гидролизуются с образованием глюкозы, галактозы или фруктозы. Последние в печени превращаются в глюкозу, которая 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 полностью отражает концентрация С-пептида в сыворотке крови. Обычное соотношение С-пептид/инсулин составляет – 5:1. Анализ на С-пептид и инсулин позволяет выявить не только гипо- или гипергликемию, но и определить инсулинорезистентность, индекс НОМА и соответственно составить прогноз развития дислипидемий. Углеводный обмен был изучен у 140 детей с ЖКБ.

Было выявлено, что уровень глюкозы у всех детей с ЖКБ и КГ находился в пределах референсных значений. Показатели С-пептида и инсулина имели тенденцию к понижению в возрасте от рождения до 7 лет, а начиная с 8 лет – к повышению (Рисунок 8).

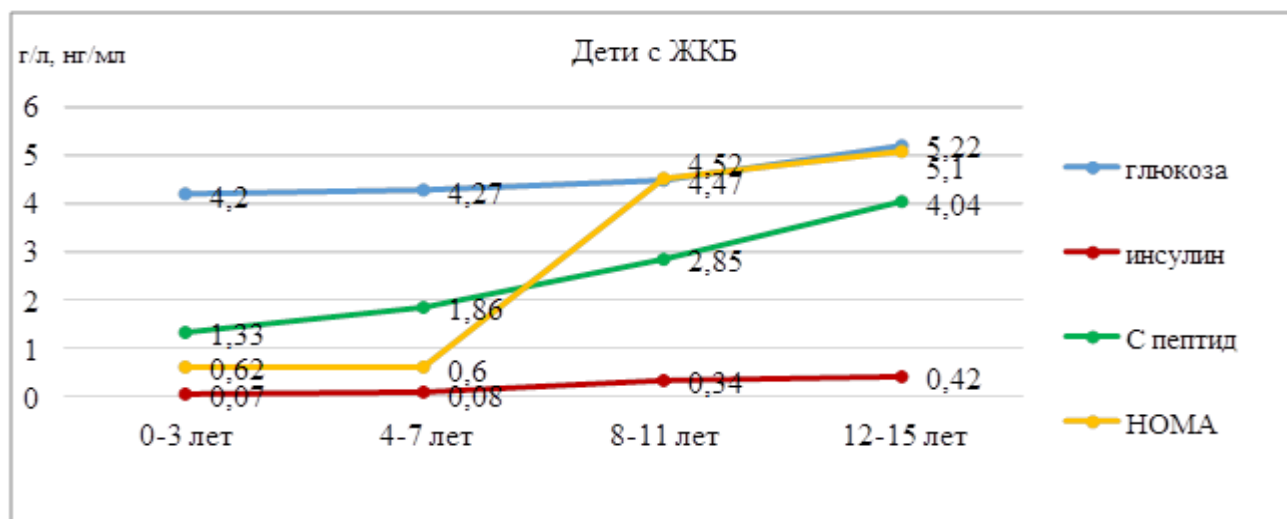


Рисунок 8 - Изменения показателей углеводного обмена у детей (n=140), M±m

Такие изменения могли быть обусловлены формированием инсулинорезистентности. Расчет индекса НОМА подтвердил высказанные предположения. Индекс НОМА был статистически значимо выше у 56 (40,0%) детей. При этом 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. Полученные данные были подтверждены расчетом критерия Пирсона χ^2 .

У детей с ЖКБ отмечается усиление связи показателей С-пептида с возрастом. При изучении в катамнезе наблюдались статистически значимые различия по сравнению с исходными в период наблюдения от 4 до 5 лет (Рисунок 9).

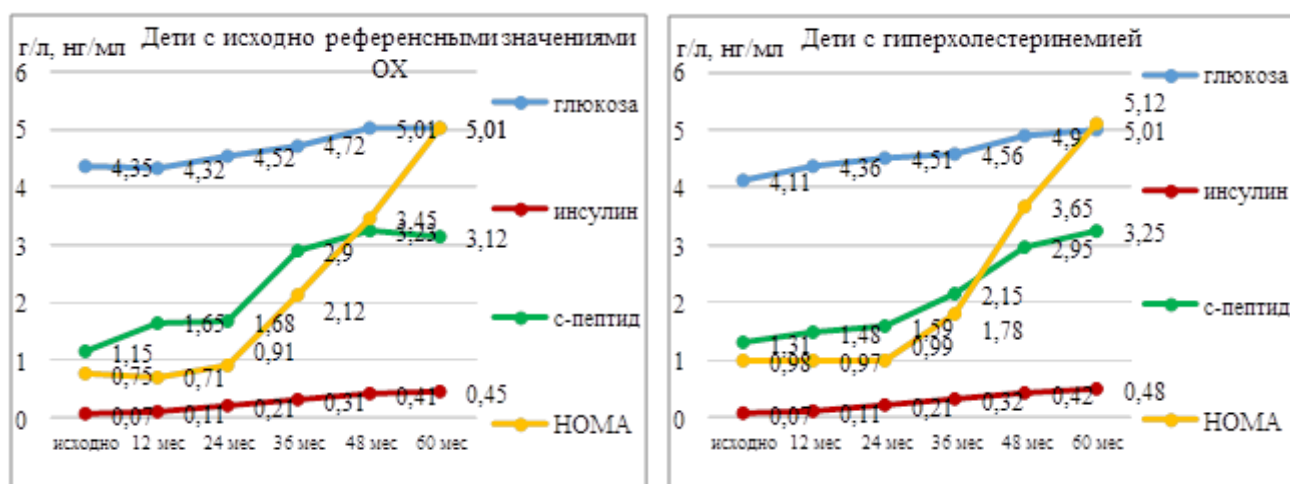


Рисунок 9 - Изменения показателей углеводного обмена в зависимости от исходного значения ОХ, (n=96); M±m

Независимо от исходного значения ОХ закономерности изменений показателей углеводного обмена сохранялись (Рисунок 10).

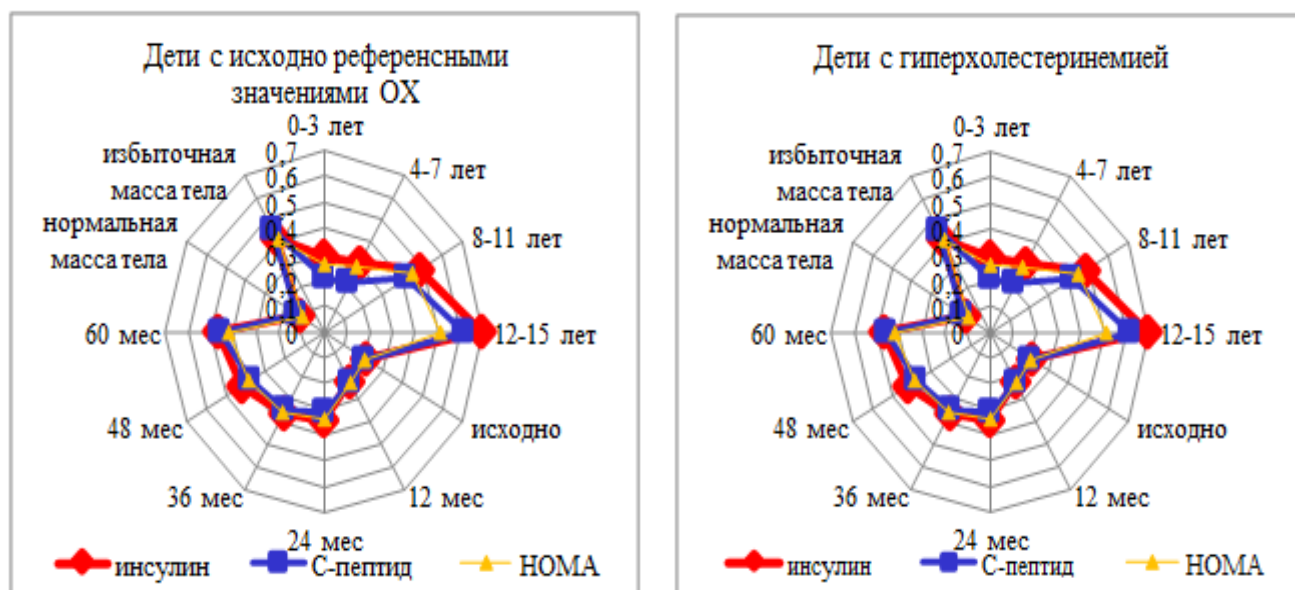


Рисунок 10 - Взаимосвязь углеводного обмена в зависимости от возраста, массы тела и исходных показателей общего холестерина в течение 60 мес

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, $p < 0,05$). Тогда как у трети (33 - 38,9%) детей с избыточной массой тела эти показатели менялись в сторону повышения. При этом известно, что, как увеличение показателей инсулина и С-пептида, так и их снижение свидетельствуют в пользу развития гипогликемии различного генеза, ожирения и/или инсулинорезистентности (Ballout R.A., 2021).

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 и развитием осложненного течения ЖКБ в виде формирования инсулинорезистентности.

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 глобулины участвуют 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.

Изучались показатели: общий белок, альбумины, α -1, α -2, β , γ фракции глобулинов (Таблица 2).

Таблица 2 - 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, $p < 0,05$

У детей с ЖКБ показатели в сторону повышения статистически значимо различались по β - и α -2 глобулинам, в сторону понижения по α -1 глобулинам, что с одной стороны можно объяснить взаимообусловленностью жирового и белкового обменов у детей с ЖКБ, где α -1 глобулины являются носителями ЛПВП, а β глобулины ЛПНП; с другой преобладание α -2 глобулиновой фракции, играющей роль активатора острофазовых воспалительных реакций - возможностью формирования осложненного течения холелитиаза с переходом подострого латентного воспаления в стенке желчного пузыря в стадию острого холецистита.

Выявленные закономерности были подтверждены при изучении частоты изменений белкового обмена у детей в зависимости от возраста, длительности наблюдения/заболевания независимо от исходных показателей холестерина и массы тела, где тенденция к нарастанию изменений белкового обмена начиналась с 4 летнего возраста и статистически значимо менялась уже через 48 месяцев наблюдения.

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

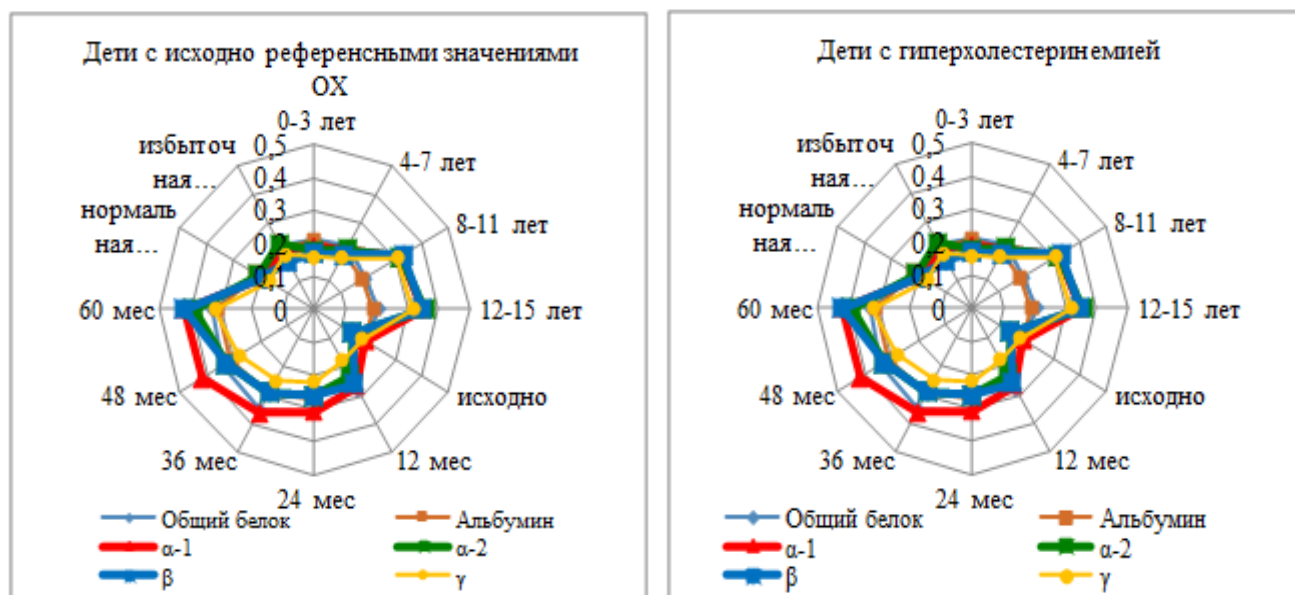


Рисунок 11 – Взаимосвязь белкового обмена в зависимости от возраста, массы тела и исходных показателей общего холестерина в течение 60 мес

Таким образом показатели белкового комплекса 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 ЖКБ в виде перехода латентной формы воспаления в стенке желчного пузыря в стадию острого холецистита.

Учитывая тот факт, что у большинства детей холелитиаз протекает с образованием билирубиновых желчных камней, в составе желчных камней обнаруживается непрямой, а в желчи всегда присутствует прямой билирубин, 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.

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, $p < 0,05$). 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 референтных значений. Полученные данные были уточнены при расчете критерия Пирсона (χ^2).

Была выявлена средняя связь показателей билирубина с возрастом 12-15 лет. Закономерности сохранялись в зависимости от массы тела, исходных значений общего холестерина и длительности наблюдения.

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 формируются 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.

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 12).

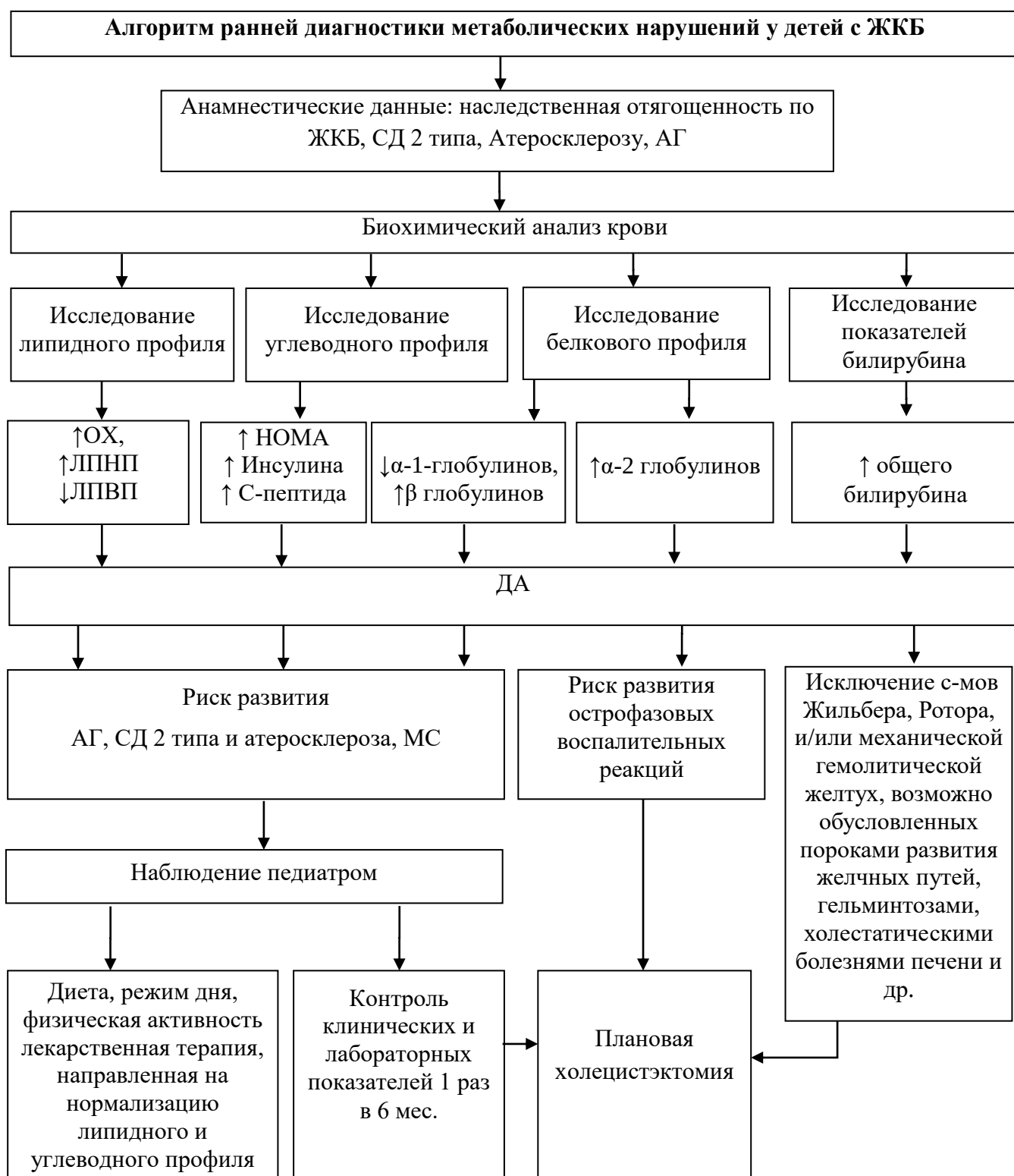


Рисунок 12 - Алгоритм диагностики и лечебной тактики при метаболических нарушениях у детей и подростков с желчнокаменной болезнью

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 анамнезе, 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 анамнезе 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.

ПУБЛИКАЦИИ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Потапова Е.А., Харитонов Л.А., Бокова Т.А.** Роль обменных нарушений в генезе желчнокаменной болезни у детей // **Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.** - 2012. - № 1. - С 23-27 (ВАК РФ) ISSN: 1682-8658, п/п 1144
2. **Потапова Е.А.** Метаболический синдром у детей // **Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.** -2012. - № 1. - С 59-62 (ВАК РФ) ISSN: 1682-8658, п/п 1144
3. **Бокова Т.А., Урсова Н.И., Потапова Е.А.** Желчнокаменная болезнь у детей с ожирением // **Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.** -2012. -№ 1. - С 28 – 33 (ВАК РФ) ISSN: 1682-8658, п/п 1144
4. **Харитонов Л.А., Потапова Е.А.** Обменные нарушения при желчнокаменной болезни у детей // **Международный научно-исследовательский журнал.** – 2013. - № 8. - С 27-31 (ВАК РФ) ISSN 2303-9868, п/п 752
5. **Харитонов Л. А., Потапова Е. А.** Патоморфологические особенности холестероза желчного пузыря у детей // **Международный научно-исследовательский журнал.** 2013. № 8-4 (15). С. 31-36. (ВАК РФ) ISSN 2303-9868, п/п 752
6. **Потапова Е.А., Харитонов Л.А.** Дислипидемия у детей с холелитиазом как маркер

формирования метаболического синдрома // **Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.** -2014. - № 1. С. 35-37. (БАК РФ) ISSN 1682-8658, п/п 1144

7. **Потапова Е.А.** Механизмы формирования метаболического синдрома у детей с желчнокаменной болезнью // **Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.** - 2016. - №1. С. 54-59. (БАК РФ) ISSN: 1682-8658, п/п 1144

8. **Потапова Е.А., Харитонов Л.А., Милова Ю.Н.** Состояние углеводного обмена у детей с желчнокаменной // **Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.** -2021. - № 1. - С 118-126) (Scopus) ISSN: 1682-8658, п/п 1144

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АС – атеросклероз;
 АЛТ - аланинаминотрансфераза;
 АСТ - аспартатаминотрансфераза;
 ВПС – врожденный порок сердца;
 ГБ - гипертоническая болезнь;
 ГГТ – гаммаглутаминтрансфераза;
 ГКС-глюкокортикостероидные средства;
 ГКЦ-гормональные контрацептивы;
 ДТ – длина тела;
 ДГБЦ-Динамическая
 гепатобиллисцинтиграфия;
 ДПК – двенадцатиперстная кишка;
 ЖКБ - желчнокаменная болезнь;
 ЖП – желчный пузырь;
 ИМТ – индекс массы тела;
 ИБС – ишемическая болезнь сердца;
 КА - коэффициент атерогенности;
 КГ – контрольная группа;
 ЛДГ-лактатдегидрогеназа;
 ЛПВП - липопротеины высокой плотности;

ЛПНП - липопротеины низкой
 плотности;
 ЛПОНП - липопротеины очень низкой
 плотности;
 МРТ - магнитно-резонансная томография;
 МТ – масса тела;
 ОХ - Общий холестерин;
 СД - сахарный диабет;
 ТАУЗИ - трансабдоминальное
 ультразвуковое исследование;
 ТГ -триглицериды;
 ХГ - хронический гастрит;
 ХГД - хронический гастродуоденит;
 ЩФ - щелочная фосфатаза;
 ЭГДС - эзофагогастродуоденоскопия;
 ЭР – эндоплазматический ретикулум;
 ЯБЖ - язвенная болезнь желудка;
 ЯБДК–язвенная болезнь
 двенадцатиперстной кишки;
 НОМА – инсулинорезистентность;