

На правах рукописи

Маталаева Светлана Юрьевна

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

3.1.21. Педиатрия

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Воронеж – 2023 год

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России)

Научный руководитель:

Шашель Виктория Алексеевна - доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты:

Бельмер Сергей Викторович - доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра госпитальной педиатрии №2 педиатрического факультета, профессор кафедры

Новикова Валерия Павловна - доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт – Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра пропедевтики детских болезней с курсом общего ухода за детьми, заведующая кафедрой

Ведущая организация:

государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно- исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»

Защита диссертации состоится «05» июня 2023 г. в 14.00 часов на заседании диссертационного совета Д 21.2.006.01 ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России по адресу: 394036, г. Воронеж, ул. Студенческая, 10.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России по адресу: 394036, г. Воронеж, ул. Студенческая, 10 и на сайте <http://www.vrngmu.ru/>

Автореферат разослан «___» _____ 2023 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета



Звягин Александр Алексеевич

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы диссертационного исследования

В настоящее время заболевания пищеварительного тракта занимают второе место среди соматических болезней как у взрослых, так и у детей. Среди них, одно из лидирующих мест, составляют болезни желчного пузыря и желчевыводящих путей. Так, желчнокаменная болезнь (ЖКБ) по распространенности занимает третье место после заболеваний сердечно – сосудистой и эндокринной систем, а по данным 24 Всемирного конгресса гастроэнтерологов она встречается в 10-20 % взрослого населения планеты [Van Dijk А.Н., 2017] и у 0,13% - 0,22% детского [Frybova В, 2018]. В России ежегодная обращаемость по поводу ЖКБ составляет около 1 млн. людей и при этом совершается 500 тыс. холецистэктомий.

С ростом заболеваемости населения и разнообразия структурной патологии врачи все чаще сталкиваются с проблемой коморбидности, что обуславливает более детальный анализ, выяснения причин возникновения заболевания и подбор эффективного лечения [Вербова А.Ф., 2017; Власова Т.В., 2017; Стяжкина С.Н., 2017;].

Под коморбидностью понимают сочетание двух или нескольких самостоятельных заболеваний или синдромов, которые не являются осложнением другого, при условии, что частота этого сочетания превышает вероятность случайного совпадения [Артамонов Р.Г., 2012]. В переводе с латинского «коморбидность» означает «со» – вместе, «morbus» – болезнь, то есть «соболезненность».

Согласно другому определению, коморбидность - сочетание у одного больного двух или более хронических заболеваний, этиопатогенетически взаимосвязанных между собой или совпадающих по времени появления вне зависимости от активности каждого из них [Белоусов Ю.В., 2012;]. То есть, коморбидные заболеваниями нередко являются равно значимыми для пациента.

При этом у врачей «первой линии» нередко отсутствуют необходимые знания о терапевтических особенностях ведения коморбидных больных. В практическом здравоохранении отсутствует «командная стратегия» по отношению к этим больным, что приводит к недостаточной эффективности ведения таких пациентов «узкими специалистами» и существенно влияет на прогноз заболевания и жизни пациента [Драпкина О.М., 2019; Власова Т.В., 2017;].

В отечественной и зарубежной литературе имеется ряд исследований, посвященных проблеме коморбидности у взрослых в ревматологии, кардиологии, эндокринологии. В педиатрической практике данные исследования встречаются реже и посвящены в основном коморбидным заболеваниям пищеварительного тракта [Белоусов Ю.В.,2012; Кирьянчук Н.В., 2018; Подпорина Л.А., 2017, Хавкин А.И.,2018]. В связи с вышеизложенным изучение структуры коморбидных заболеваний при желчнокаменной болезни у детей является весьма актуальным.

Степень разработанности темы

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

Уделяется внимание причинам развития коморбидности в грудном и раннем детском возрастах, где основой формирования последней является нутритивная недостаточность [Гильмиярова Ф.Н., 2016]. Существует мнение, что в основе коморбидных состояний при гипотрофии лежит энергетический дефицит, связанный с недостатком субстратов глюкозы, фосфора и триглицеридов.

Коморбидность в педиатрической практике рассматривается в двух основных аспектах: сочетанная патология органов пищеварения между собой и сочетание патологии органов желудочно-кишечного тракта с поражением других органов и систем. Встречаются единичные работы, где одним из наиболее значимых причинных факторов коморбидности при соматических заболеваниях у детей считается экологическое состояние окружающей среды [Савилов Е.Д., 2017; Шашель В.А.,2018; Шашель В.А.,2020; Шашель В.А.,2018; Da Silva Ferreira M, 2020].

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

Цель исследования:

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

Задачи исследования:

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

Научная новизна результатов исследования

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

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

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

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

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

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

Теоретическая и практическая значимость работы

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

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

Методология и методы исследования

Для выполнения научной работы были использованы клинические, лабораторные и инструментальные методы исследования, проводилась оценка экологической обстановки окружающей среды Краснодарского края по данным отчетов краевого информационно-экологического центра и медицинского информационно-аналитического центра министерства здравоохранения г. Краснодара. Результаты данных обработаны статистическим пакетом программы IBM SPSS версии 19,0. Объектом исследования являлись дети с желчнокаменной болезнью, проживающие в Краснодарском крае. Предметом исследования было изучение структуры коморбидных заболеваний пищеварительного тракта и других органов и систем, а также изучение роли микроэлементного дисбаланса и состояния окружающей среды при формировании последних у детей с желчнокаменной болезнью.

Основные положения, выносимые на защиту:

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

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

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

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

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

Степень достоверности и апробация результатов исследования

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

Полученные результаты проведенного исследования опубликованы в рецензируемых научных изданиях, в том числе в изданиях, рекомендованных ВАК и SCOPUS. По теме диссертации опубликовано 13 научных работ, из них 3 – в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России и 4 – SCOPUS. Получен патент 2760171 С1 «Способ оценки загрязненности окружающей среды» № 2021103627/14(007866) от 12.02.2021 г.

Основные положения диссертации обсуждены на XXVIII Конгрессе детских гастроэнтерологов России «Актуальные вопросы абдоминальной патологии у детей» (г. Москва, 23–25 марта 2021 г.), XXIII Международном медицинском Славяно-Балтийском научном форуме «Санкт-Петербург – Гастро-2021 ON-LINE» и XXIV съезде Научного общества гастроэнтерологов России (НОГР) (г. Санкт-Петербург, 21–22 мая 2021 г.), Межвузовском международном конгрессе «Высшая школа: научные исследования» (г. Москва, 1 апреля 2021 г.), 79-й и 81-й межрегиональной научно-практической онлайн-конференции с международным участием

студенческого научного общества им. профессора Н. П. Пятницкого Кубанского государственного медицинского университета (г. Краснодар, 15–16 мая 2018 г. и 11–12 мая 2021 г.), Межрегиональной научно-практической онлайн-конференции «Педиатрия: от науки к практике» (г. Краснодар, 23 декабря 2022 г.), заседании кафедры педиатрии № 1 ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

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

Внедрение результатов исследования в практическое здравоохранение

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

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

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

Личный вклад автора

Автор принимала непосредственное участие в клиническом обследовании и лечении детей с ЖКБ. Самостоятельно проведены сбор анамнеза, разработка и заполнение формализованных карт, динамическое наблюдение за детьми в амбулаторных условиях. Сформирована база данных, проанализированы результаты исследования, обобщен и статистически обработан материал. Подготовлен патент 2760171 С1 «Способ оценки загрязненности окружающей среды» № 2021103627/14(007866) от 12.02.2021 г.

Структура и объем диссертации

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

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Материал и методы исследования

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

Работа выполнялась в три этапа.

На первом этапе было проведено ретроспективное изучение 3183 историй болезни детей, госпитализированных в профильные отделения ГБУЗ ДККБ г. Краснодара в период 2015–2019 гг. Из них было отобрано 146 историй болезни детей, страдающих желчнокаменной

болезнью, что составило 4,6% от всех госпитализированных. Структура распределения пациентов по отделениям детской больницы представлена в табл. 1.

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

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

На втором этапе был разработан протокол клинического обследования детей с целью комплексной оценки соматического здоровья и выявления у них частоты и структуры коморбидных заболеваний, который был утвержден на заседании этического комитета ФГБОУ ВО КубГМУ г Краснодара, получено информированное согласие родителей или законных представителей ребенка, а также их согласие на использование полученных результатов в печатном и электронном виде. Было проведено анкетирование родителей по опроснику, в котором были собраны анамнез жизни и заболевания ребенка. Оценка физического развития детей была проведена согласно стандартам, разработанным ВОЗ (2006) с использованием программы WHO Anthro Plus (2009) и по центильным региональным таблицам. Нутритивный статус определяли по значениям величины Z-score. Кроме общеклинических анализов крови и мочи всем детям выполнялись: биохимическое исследование сыворотки крови, УЗИ почек, мочевого пузыря, щитовидной железы, сердца. Эзофагогастродуодено- и колоноскопия выполнялись по особым показаниям. Для оценки микроэлементного статуса был использован комплексный анализ волос, взятых с затылочной, теменной, лобных, височных областей головы от корней по всей длине. Макро- и микроэлементный состав волос изучался по 23 показателям где количественно определялись эссенциальные, условно – эссенциальные и токсичные микроэлементы. Объем проведенных исследований представлен в табл.2.

Таблица 2 - Объем проведенных исследований

№ п.п	Наименование исследований	Число детей	Число исследований
	Оценка нутритивного статуса и физического развития	146	292
1	Общеклинические анализ крови	146	292
2	Общеклинический анализ мочи	146	292
3	Биохимические исследования сыворотки крови: АЛТ, АСТ, общий билирубин и его фракции, общий белок и его фракции, общий холестерин, ЛПНП, ЛПВП, креатинин, мочевины, ТТГ, сТ3, сТ4, глюкоза, амилаза	146	364
4	Комплексный анализ волос на микроэлементный состав (23 показателя)	67	70
5	Ультразвуковое исследование: брюшной полости, желчного пузыря, почек сердца	146	584
6	Эндоскопические исследования: Эзофагогастродуоденоскопия Колоноскопия	99 89 10	99 89 10

На третьем этапе была проведена оценка экологической обстановки окружающей среды различных регионов Краснодарского края, путем изучения данных отчетов за 5 летний период

(2015-2019 гг) из ГБУЗ Медицинского информационно-аналитического центра министерства здравоохранения г. Краснодара и краевого информационно - экологического мониторинга о загрязнении окружающей среды Краснодарского края. Изучение влияния экологического состояния окружающей среды на коморбидные заболевания детей проводилось на модели Краснодарского края путем определения их взаимосвязи с уровнем загрязнения различными веществами (выбросы в атмосферу, загрязняющие вещества в сточных водах, загрязняющие вещества в почве, пестициды, загрязняющие вещества в почве тяжелых металлов, вещества от продуктов животноводства, вещества от бытовых отходов), которые определялись по усовершенствованному нами (патент № 2021103627/14(007866) от 12.02.2021 г.) способу оценки состояния окружающей среды по В. А. Шашель и соавт., 1999 г. [Шашель В.А.,2017]. Ретроспективно оценивался эпидемиологический анализ распространенности ЖКБ в зависимости от уровня загрязнения окружающей среды. О состоянии здоровья детского населения края судили по результатам профилактических осмотров детей в различных регионах Краснодарского края, а также по годовым отчетам детских ЛПУ Краснодарского края (форма 12). На основе полученных данных была сформирована база данных для последующей статистической обработки. Подготовка данных, статистический анализ результатов исследования и моделирование проводили с использованием программ MS Excel, IBM SPSS Statistics 25, Gretl, уровень значимости для достоверных различий был принят $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

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

Таблица 3 -Распределение наблюдаемых детей по возрасту и полу, n=239 (%)

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

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

Как представлено в табл. 3 пик заболеваемости ЖКБ приходится на возраст 4 - 7 лет и 12 - 17 лет (47 - 32,2% и 48 – 32,9%, $p \leq 0,001$ соответственно). Соотношения мальчики/девочки составляло 2,5 : 1,0; 1,0 : 2,4; 1,0 : 1,5; 1,2 : 1,0. При этом у большинства детей с ЖКБ значительную часть наследственной отягощенности представляют хронические заболевания желудка и ДПК (86 – 58,9%), артериальная гипертензия и ишемическая болезнь сердца (54 - 36,9% и 23 15,8% соответственно). Реже встречались БА (16 - 10,9%), СД 1 типа (15 - 10,3%), МКБ (9 - 6,2%), по сравнению ГК ($p \leq 0,02 - 0,001$). Практически каждый пятый ребенок (26 – 17,8% и 16 – 17,2%) родился недоношенным, что позволяет предположить, что недоношенность, сопровождающаяся глубокой незрелостью большинства органов и систем, может усугублять метаболический дисбаланс и тем самым способствовать не только образованию желчных камней, но и влиять на формирование сопутствующей патологии. Полученные результаты были уточнены расчетом коэффициента корреляции Спирмена.

Таблица 4 - Взаимосвязь гестационного возраста детей с соматическими заболеваниями у детей с желчнокаменной болезнью к моменту рождения, n = 239

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

Примечание: r – коэффициент корреляции.

Выявленная путем расчета коэффициента корреляции Спирмена средней степени достоверная связь с различными соматическими заболеваниями у детей, страдающих ЖКБ подтвердило предположение, что сроки гестации оказывают влияние на формирование ряда сопутствующих соматических заболеваний у детей с холелитиазом. Анализ течения беременности у наблюдаемых детей представлен в табл. 5.

Таблица 5 - Течение беременности и у матерей, исследуемых групп детей, n=239 (%)

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

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

Как представлено в табл.5 более чем у трети матерей детей, страдающих ЖКБ (57 - 39,0%) был токсикоз первого или второго триместров беременности, тогда как у матерей КГ эти нарушения выявлялись достоверно реже ($p \leq 0,001$). Полученные результаты были подтверждены расчетом коэффициента корреляции Спирмена. (табл.6.).

Таблица 6 - Взаимосвязь течения беременности с соматическими заболеваниями у детей с желчнокаменной болезнью, n=146

<i>Заболевания</i>	<i>Угроза прерывания</i>	<i>Токсикоз I и II триместров</i>
Язвенная болезнь ДПК, гастродуоденит	r=0,65 p=0,05	r=0,34 p=0,06
Бронхиальная астма	r=0,33 p=0,16	r=0,32 p=0,05
Малые мозговые дисфункции	r=0,15 p=0,63	r=0,16 p=0,26
Гепатиты	r=0,29 p=0,09	r=0,21 p=0,09
Синдром раздраженной кишки	r=0,28 p=0,22	r=0,21 p=0,17
Язвенный колит	r=0,32 p=0,16	r=0,36 p=0,05
Ожирение	r=0,21 p=0,37	r=0,15 p=0,30
СД 1 типа	r=0,17 p=0,48	r=0,08 p=0,60
Аутоиммунный тиреоидит	r=0,27 p=0,07	r=0,38 p=0,05

Продолжение таблицы 6

Тиреотоксикоз	r=0,16 p=0,48	r=0,15 p=0,48
Хронический панкреатит	r=0,18 p=0,48	r=0,17 p=0,48
Ревматоидный артрит	r=0,04 p=0,69	r=-0,31 p=0,03
Мочекаменная болезнь	r=0,21 p=0,37	r=0,17 p=0,23
Анемия Минковского-Шоффара	r=-0,25 p=0,28	r=0,43 p=0,01

Примечание: p – уровень значимости; r – коэффициент корреляции

Как представлено в табл.6 течение беременности оказывает влияние не только на формирование конкрементов в желчном пузыре, но имеет также достоверную связь с развитием ряда сопутствующих соматических заболеваний у детей с холелитиазом: БА ($r = 0,32$ $p = 0,05$); аутоиммунный тиреоидит (АИТ) ($r = 0,38$ $p = 0,05$); ЖК ($r = 0,36$ $p = 0,05$) и др. Обращало на себя внимание, что половина (79 – 54,1%) матерей детей с ЖКБ во время беременности принимали ГКС. При расчете коэффициента корреляции Спирмена была выявлена достоверная средняя связь приема ГКС с хроническим панкреатитом ($r = 0,65$ $p = 0,05$); сахарным диабетом 1 типа ($r = 0,43$, $p = 0,01$); слабая но также достоверная связь с ожирением ($r = 0,32$ $p = 0,05$) и гепатитами ($r = 0,38$ $p = 0,05$), что совпадает с данными литературы о влиянии приема ГКС матерью во время беременности на формирование нарушений липидного обмена у детей с ЖКБ.

В современной литературе обсуждается влияние нутритивного статуса в периоде новорожденности на последующее состояние соматического здоровья детей. В нашем исследовании каждый третий (44 - 31,1%) ребенок с ЖКБ рожден с избыточной и каждый десятый 16 (11,1 %) - с низкой массой тела в отличии от группы сравнения, где эти нарушения встречались достоверно реже ($p \leq 0,01$ и $0,05$ соответственно). При расчете коэффициента корреляции Спирмена было выявлено, что как избыточная, так дефицит массы тела при рождении, оказывает достоверное прямое статистически значимое влияние на развитие заболеваний кишечника и ЦНС ($r = 0,38$; $p=0,001$; $r= 0,2$; $p = 0,05$ соответственно), гепатитов ($r= - 0,42$ $p=0,05$ и $r= 0,38$ $p= 0,05$ соответственно), ожирения ($r = 0,42$; $p = 0,05$ и $r = 0,38$; $p = 0,05$, соответственно), язвенного колита ($r = 0,2$; $p=0,05$), что подтверждает высказанное предположение.

Существует мнение, что характер вскармливания оказывает пожизненный эффект на соматическое здоровье пациента. Большинство детей с ЖКБ (105 - 71,9%) находились на искусственном вскармливании. Каждый 4 ребенок (34 – 23,3%) находился на грудном питании в отличии от детей КГ. Расчетом критерия Спирмена было показано, что искусственное вскармливание может являться триггером формирования заболеваний желудка и ДПК ($r= - 0,3$; $p \leq 0,01$ и $r= - 0,2$; $p \leq 0,05$ соответственно), а также сахарного диабета ($r= - 0,2$; $p \leq 0,01$), но не оказывает влияния на формирование заболеваний крови, мочевыделительной системы и ревматоидного артрита (вскармливание - грудное: $r= - 0,14$ $p=0,10$; $r= - 0,01$ $p=0,92$; $r= - 0,02$ $p=0,87$; искусственное: $r= - 0,15$ $p=0,08$; $r= - 0,02$ $p=0,82$; $r= - 0,02$ $p=0,82$, соответственно).

Интернистами высказано предположение, что с длительностью болезни нарастает частота коморбидных заболеваний. Во всех исследуемых группах частота встречаемости коморбидных заболеваний нарастала параллельно увеличению длительности ЖКБ и максимально преобладала при длительности течения ЖКБ более 4 лет. При расчете корреляционных связей эти закономерности подтвердились: определена значимая прямая связь по длительности течения ЖКБ с хроническим холециститом ($r = 0,21$, $p \leq 0,01$ и $r = 0,25$, $p \leq 0,05$); хроническим гепатитом ($r = 0,25$, $p \leq 0,05$), сахарным диабетом 1 ($r=0,25$, $p \leq 0,01$), ЮРА ($r=0,25$, $p \leq 0,05$ и $r=-0,32$, $p \leq 0,01$, соответственно), поллинозом ($r=0,25$, $p \leq 0,01$, $r = 0,33$, $p \leq 0,01$ и $r=0,33$, $p \leq 0,01$, соответственно), лейкозом ($r=0,24$, $p \leq 0,05$). Таким образом, клиническими триггерами коморбидности на фоне генетической детерминированности по ЖКБ у детей являются: неблагоприятный преморбидный фон (течение беременности, прием ГКС матерью, гестационный возраст); состояние нутритивного статуса при рождении и в последующие годы, характер вскармливания, длительность течения холелитиаза.

Известно, что ЖКБ у детей является полиэтиологическим заболеванием, где с одной стороны на фоне генетической детерминированности факторами инициации желчных камней являются нарушения обменных процессов, в частности, дислипидемии, приводящие к формированию холестериновых конкрементов, с другой – не менее значимыми факторами камнеобразования являются патологические процессы, сопровождающиеся явлениями внутрисосудистого гемолиза (гемолитические анемии), повышенного тромбообразования (ВПС), гельминтозами (описторхоз), микроэлементозами и др., сопровождающиеся формированием билирубиновых конкрементов. Следовательно, ЖКБ может сопровождаться не только заболеваниями пищеварительного тракта, но и болезнями других органов и систем, что в современной литературе трактуется как коморбидность (полиморбидность). При этом обращает на себя внимание факт, что у одного ребенка может определяться одновременно несколько коморбидных заболеваний. Как указывалось выше, было выявлено, что только половина (84 - 57,5%) детей с ЖКБ находилась на обследовании в отделении гастроэнтерологии, тогда как остальные 62 (42,5%) ребенка лечились и наблюдались в профильных отделениях по поводу других соматических заболеваний, где камни в желчном пузыре были случайной диагностической находкой. При этом, в структуре сопутствующих заболеваний пищеварительного тракта у детей с ЖКБ лидировали дисфункциональные расстройства билиарного тракта (65-44,5%), среди хронических болезней - заболевания пищевода, желудка и ДПК (106 – 72,6%). В этих случаях, формирование коморбидности можно объяснить анатомической близостью сопряженных органов, когда нарушения одного органа приводят к патологическим процессам в другом (интерференция).

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

Таблица 7 - Частота выявления сопутствующих заболеваний у детей с желчнокаменной болезнью, n=146 (%)

<i>Сопутствующие заболевания</i>	<i>n (%)</i>
<i>Функциональные нарушения органов пищеварения:</i>	<i>108 (74,0)</i>
Дисфункциональные расстройства билиарного тракта (все случаи)	65 (44,5)
Гастроэзофагеальный рефлюкс	35 (24,0)
Синдром раздраженной кишки (все случаи)	8 (5,5)
<i>Заболевания пищевода, желудка двенадцатиперстной кишки:</i>	<i>106 (72,6)</i>
Гастроэзофагеально-рефлюксная болезнь	13 (8,9)
Хронический гастродуоденит	89 (61,0)
Язвенная болезнь ДПК	4 (2,7)
<i>Заболевания печени и желчевыводящих путей:</i>	<i>11 (7,5)</i>
Хронический холецистит	2 (1,4)
Хронический гепатит	4 (2,7)
Болезнь Жильбера	5 (3,4)
<i>Заболевания кишечника:</i>	<i>30 (20,5)</i>
Аномалия развития толстой кишки: долихосигма	27 (18,5)
Язвенный колит	2 (1,4)
Целиакия	1 (0,7)
<i>Заболевания эндокринной системы:</i>	<i>42 (28,8)</i>
Сахарный диабет 1 типа	17 (11,6)
Ожирение	12 (8,2)

Продолжение таблицы 7

Хронический панкреатит	6 (4,1)
Муковисцидоз	2 (1,4)
Аутоиммунный тиреоидит	4 (2,7)
Гипотиреоз	1 (0,7)
<i>Заболевания сердечно-сосудистой системы и коллагенозы:</i>	<i>20 (13,7)</i>
Ювенильный ревматоидный артрит	2 (1,4)
Красная волчанка	1 (0,7)
Малая аномалия развития сердца	8 (5,5)
<i>Аллергические заболевания:</i>	<i>57 (39,0)</i>
Бронхиальная астма	14 (9,6)
Поллиноз	27 (18,5)
Атопический дерматит	16 (11,0)
<i>Заболевания крови:</i>	<i>17 (11,7)</i>
Лейкоз	4 (2,7)
Анемия Минковского-Шоффара	2 (1,4)
Железодефицитная анемия	11 (7,5)
<i>Заболевания почек и мочевыводящих путей:</i>	<i>17 (11,7)</i>
Инфекция мочевыводящих путей	7 (4,8)
Пиелонефрит	7 (4,8)
Гломерулонефрит	1 (0,7)
Дисметаболическая нефропатия	2 (1,4)

При изучении сочетанности этих заболеваний между собой было выявлено 86 различных комбинаций. В связи с чем, для удобства интерпретации и оценки степени коморбидности мы использовали индекс коморбидности. В зависимости от значений ИК были сформированы 3 группы пациентов: I группа (50 детей) - с низкими значениями ИК (менее 3 ассоциированных заболеваний), II группа (55 детей) – со средним показателем ИК (4-5 заболеваний), III группа (41 ребенок) - с высоким ИК (более 6 патологических состояний). При анализе полученных данных в зависимости от индекса коморбидности была выявлена статистически достоверная прямая связь между группой детей, имеющих 3 коморбидных заболевания и формированием: ДРБТ ($r = 0,48, p < 0,001$); ГЭР ($r = 0,44, p \leq 0,001$) и пиелонефрита ($r = 0,43, p \leq 0,01$). Во II группе (4-5 заболеваний), кроме достоверной прямой связи с ДРБТ; ГЭР и пиелонефритом выявляется прямая средняя связь с: хроническим холециститом ($r = 0,44, p \leq 0,001$); болезнью Жильбера ($r = 0,34, p \leq 0,05$); БА ($r = 0,44, p \leq 0,05$). В группе с 6 и более заболеваниями корреляционные связи с предыдущими нозологиями сохраняются и дополнительно проявляются с: гепатитами ($r = 0,48, p \leq 0,001$); СД1 типа ($r = -0,45, p \leq 0,05$); муковисцидозом ($r = 0,30, p \leq 0,01$); ЮРА ($r = 0,4, p \leq 0,05$). При этом, у детей I группы сопутствующие заболевания были представлены 22 сочетаниями ДРБТ + аллергический ринит (4); + атопический дерматит (4); + МАРС (6); + ХГД (8). У детей II группы - 31 сочетание болезней, где лидировали сочетания ХГД (25) + ДГР (11); + долихосигма (5); + МАРС (5); нарушения ритма (5); АГ (3); + ожирение (5); + БА (4) + хронический панкреатит (3); СД1 типа (2) и др. Несмотря на то, что в третьей группе было выявлено только 8 сочетаний: во всех сочетаниях присутствовал ХГД (8); в пяти сочетаниях присутствовала БА, в трех - нарушения сердечного ритма по одному случаю – анемия Минковского - Шоффара, лейкоз, хронический панкреатит, синдром Жильбера, ЮРА, МАРС, долихосигма и ожирение. Таким образом, с ростом количества коморбидных заболеваний достоверно повышался риск развития хронических болезней. Причины этого явления требуют дальнейшего изучения.

В настоящее время остаются не изученными влияние экологических факторов на структуру коморбидных заболеваний у детей с ЖКБ. Расчет относительного риска развития заболеваний позволил решить эту задачу. Нами показано, что состояние окружающей среды оказывало влияние на формирование сопутствующих заболеваний у детей с ЖКБ в целом

(OR=1,52 ДИ 1,22 - 1,73). А по мере увеличения антропогенной нагрузки увеличивалась и частота коморбидных заболеваний (OR=1,53 ДИ 1,08- 1,45; OR=1,71 ДИ 1,11-2,17 ; OR=1,87 ДИ 1,18-1,78 соответственно). Однако обращал на себя тот факт, что частота ДРБТ не зависела от состояния окружающей среды (32-21,9% и 33- 22,6; OR=0,96, ДИ 1,12-1,76), что косвенно подтверждает высказанное в современной литературе предположение, что ДРБТ нельзя считать коморбидными состояниями поскольку они всегда сопровождают желчнокаменную болезнь. При этом в 95% случаев неблагоприятное состояние окружающей среды являлось фактором риска развития хронического гастроуденита (OR =1,47, ДИ 1,32-1,87); целиакии (OR= 1,54, ДИ 1,12-1,76). По мере нарастания антропогенной нагрузки достоверно увеличивается частота эрозивных поражений ВОПТ ($r=0,62$; $p \leq 0,02$), кишечника ($r=0,46$; $p \leq 0,05$), появляются системные заболевания кишечника (язвенный колит), сочетания заболеваний пищеварительного тракта с аутоиммунными и болезнями соединительной ткани: аутоиммунный тиреоидит, ревматизм, ЮРА, СКВ и др. Кроме того на рост заболеваний пищевода, желудка и ДПК, печени и желчных путей у детей с ЖКБ достоверно оказывают влияние загрязнение почвы пестицидами и бытовыми отходами ($t=2,30$, $p \leq 0,05$ и $4,66$, $p \leq 0,0001$; $t=2,60$, $p \leq 0,05$ и $t=3,13$, $p \leq 0,01$; $t=2,06$, $p \leq 0,05$ и $t=1,72$, $p \leq 0,003$ соответственно), кишечника загрязняющие вещества почвы пестицидами ($t=2,39$, $p \leq 0,05$), мочевыделительной системы загрязнение почвы тяжелыми металлами ($t=2,49$, $p \leq 0,05$). Такое распределение коморбидных состояний в исследовательских группах указывает на то, что не только состояние окружающей среды, но и содержание ее поллютантов оказывает значимое влияние на формирование коморбидных заболеваний у детей с ЖКБ. Проведенный нами математический анализ влияния неблагоприятных факторов окружающей среды на формирование коморбидных заболеваний у детей с ЖКБ подтвердил выявленные закономерности (табл. 8).

Таблица 8 - Математические модели влияния антропогенных загрязнителей на количество сочетанных заболеваний у детей с ЖКБ, проживающих на территориях с различным экологическим состоянием окружающей среды

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

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

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

С пищей, водой и воздухом в организм человека поступают биоэлементы, которые также оказывают воздействие на формирование патологических процессов. Показатели микроэлементов волосах были изучены у 67 (45,9%) наблюдаемых нами детей с ЖКБ: мальчиков было 21 (31,3%) средний возраст которых составил $10,2 \pm 1,7$; девочек было 46

(68,7%), средний возраст которых составил $7,6 \pm 2,1$. Распределение макро- и микроэлементов у исследуемых групп детей представлено в табл. 9.

Таблица 9 - Состав макро- и микроэлементов у исследуемых групп детей, $n=67, M \pm m$

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

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

Было выявлено, что изменения в макро- и микроэлементном составе у наблюдаемых детей распределялись между группами наблюдения практически одинаково. При этом в сторону накопления менялись кобальт ($0,98 \pm 0,06$, $1,050 \pm 0,04$ и $1,6 \pm 0,06$; $F=2,23$, $p \leq 0,05$), кадмий ($0,4 \pm 0,03$, $0,5 \pm 0,03$ и $0,95 \pm 0,2$; $F=1,29$, $p \leq 0,05$), ртуть ($2,30 \pm 0,1$, $2,32 \pm 0,1$ и $4,32 \pm 0,7$; $F=3,22$; $p \leq 0,05$) и свинец ($4,88 \pm 0,2$, $4,91 \pm 0,2$ и $5,54 \pm 0,2$; $F=3,69$, $p \leq 0,03$). Дефицит селена наблюдался при ДРБТ, меди при заболеваниях кишечника, кадмия – заболеваниях МВС. При этом с длительностью заболевания показатели токсических микроэлементов достоверно не менялись, однако имело место накопление эссенциальных микроэлементов (марганца и меди; $F=3,37$, $p \leq 0,05$ и $F=6,83$, $p \leq 0,01$). Эти элементы так или иначе патогенетически связаны, как с ЖКБ, так и с формированием коморбидных заболеваний. Известно, что метаболизм марганца связан с печенью, его большая часть выводится с желчью. Марганец активирует гликозаминогликаны и гликопротеиды, участвует в обмене глюкозы, липидов, стимулирует синтез холестерина и жирных кислот, тем самым усугубляет литогенные свойства желчи, а при нарушении коллоидального равновесия последней способствует формированию холестериновых конкрементов в желчном пузыре [Ермаков В.В., 2018]. Кроме того, марганец обладает аллергизирующими свойствами, возможно, именно его накоплением объясняется нарастание как частоты детей с ЖКБ, так и количества аллергических коморбидных

заболеваний у исследуемых групп детей. В свою очередь 75 % меди поглощается печенью, 20 % из них выводится обратно в желудочно-кишечный тракт, а 80 % экспортируется на периферию, приблизительно 2,5 мг меди выводится ежедневно с желчью. Кроме того, медь участвует в синтезе гема, ее избыток способствует выведению из тканей железа, кобальта и магния, что не только влияет на процессы нуклеации в желчном пузыре, но может проявить себя появлением заболеваний крови [Ермаков В.В., 2018], выявленных нами у детей II и III групп наблюдения. Количественные показатели микроэлементов между исследовательскими группами также не зависели от количества коморбидных состояний. Кроме того как накопление, так и дефицит отдельных микроэлементов чаще преобладали у детей I группы (с тремя коморбидными болезнями) в отличии от таковых показателей II (4-5 коморбидных состояний) и III (6 и более болезней) групп детей с ЖКБ, где эти нарушения были более ожидаемы. При этом каждая группа коморбидных заболеваний сопровождалась нарушением микроэлементного состава патогенетически связанным либо с ЖКБ, либо с пораженным органом. Так, при хронических заболеваниях желудка и ДПК наблюдалась достоверная статистическая зависимость ($t = -3,12$, $p \leq 0,01$) в виде дефицита эссенциального микроэлемента селена (Se), который является антиоксидантом и выводит токсические элементы из печени и защищает липиды биологических мембран от разрушения, а также является антагонистом мышьяка, ртути, кадмия. Дефицитом этого микроэлемента частично можно объяснить накопление мышьяка и ртути у наблюдаемых нами детей с ЖКБ [Ермаков В.В., 2018]. При заболеваниях печени и аллергопатологии у детей с желчнокаменной болезнью наблюдался дефицит кобальта ($t = -4,49$, $p \leq 0,0001$ и $t = -2,34$, $p \leq 0,05$, соответственно). Это, могло быть, обусловлено его участием в углеводном и белковом обменах и способностью накапливаться преимущественно в печени. Кобальт экскретируется желчью и активно участвует в активация метилмалонил - CoA-мутаза, которая регулирует обмен жирных кислот и синтез инсулина [Ермаков В.В., 2018]. Возможно предположить, что нарушения углеводного и белкового обменов при желчнокаменной болезни у детей со временем приводят к дефициту эссенциальных микроэлементов (селена, кобальта), которые способствуют осложненному течению холелитиаза в виде формирования инсулинорезистентности, либо наоборот сами по себе заболевания печени и аллергические болезни приводят к формированию конкрементов в желчном пузыре. Эти аспекты требуют дальнейшего изучения и уточнения.

Коморбидные заболевания эндокринной системы и кишечника сопровождалось избытком хрома ($t = 2,40$, $p \leq 0,05$ и $t = 1,97$, $p \leq 0,05$ соответственно), что можно рассматривать как компенсаторную реакцию при дислипидемии и гиперсекреции инсулина у детей с СД1 типа, поскольку он способствует снижению уровня холестерина в крови и входит в состав фермента, который ускоряет усвоение инсулина [Ермаков В.В., 2018].

Накопление кадмия в почках способствует нарушению метаболизма в них и формированию дисметаболической нефропатии (ДМН) и интерстициального нефрита ($t = 2,09$, $p \leq 0,05$). Токсические элементы, такие как алюминий в больших дозах также способны накапливаться в почках ($t = 3,95$, $p \leq 0,0001$) [Ермаков В.В., 2018]. Повышение их уровня в организме выполняет роль компенсаторной реакции, направленной на поддержание внутреннего гомеостаза. Срыв этой защитной реакции может приводить к вредоносному воздействию на организм ребенка не только токсических, но и эссенциальных микроэлементов [Ермаков В.В., 2018; Нотова С.В., 2017; Пичужкина Н.М., 2018]. Высказанное предположение было подтверждено изучением состояния микроэлементного статуса в зависимости от экологического состояния окружающей среды. Отмечено достоверно значимое накопление таких эссенциальных элементов, как кобальт, магний, селен и хром ($\chi^2 = 4,61$, $p \leq 0,05$; $\chi^2 = 5,02$, $p \leq 0,05$; $\chi^2 = 5,56$, $p \leq 0,05$ и $\chi^2 = 15,5$, $p \leq 0,001$, соответственно) и токсических микроэлементов свинца ($\chi^2 = 5,65$, $p \leq 0,05$) и ртути ($\chi^2 = 3,66$, $p \leq 0,05$), мышьяка ($\chi^2 = 4,15$, $p \leq 0,05$).

Обращало на себя внимание изменение клинической картины ЖКБ в зависимости от частоты коморбидных заболеваний (табл.9). Так, боли в животе и симптомы диспепсии достоверно нарастали при 6 и более сопутствующих заболеваниях ($\chi^2 = 8,97$; $p \leq 0,05$ и $\chi^2 = 6,48$; $p \leq 0,05$ соответственно). Достоверно нарастала от степени коморбидности изжога (2 - 1,4% ;15

гипербилирубинемией: атопический дерматит + анемия М.-Ш. + ИМВП ($r=-0,05$, $p \leq 0,54$; $r = -0,02$, $p \leq 0,77$; $r=0,24$, $p \leq 0,05$, соответственно); хронический гепатит + болезнь Жильбера + ДМН+ аутоиммунный тиреоидит ($r = -0,05$, $p \leq 0,48$ $r = 0,08$, $p \leq 0,26$ $r = 0,25$, $p \leq 0,01$, соответственно) цитолиз желчных камней был не эффективным (взаимосвязь была отрицательной). Таким образом, эффективность литолиза желчных камней значительно снижается от степени коморбидности.

Одним из осложнений ЖКБ является усугубление с возрастом и длительностью заболевания метаболических нарушений исходом которых является риск формирования метаболического синдрома (МС). Взаимосвязь сопутствующих заболеваний при ЖКБ с показателями МС была подтверждена методом сопряженных признаков. Так, у наблюдаемых детей с ЖКБ отмечается сильная прямая связь между избыточной и низкой массой тела с гиперхолестеринемией, гипертриглицеридемией, ЛПНП с АГ, ожирением, ДМН. Однако максимальное количество связей выявлено в III группе наблюдения, что подтверждает ранее полученные нами данные, что степень коморбидности усугубляет течение ЖКБ и может приводить к развитию метаболических осложнений с формированием метаболического синдрома. Полученные в ходе исследования данные позволили разработать алгоритм формирования коморбидных заболеваний у детей с желчнокаменной болезнью (рис.1.).



Рисунок 1 - Алгоритм формирования коморбидных заболеваний у детей с желчнокаменной болезнью

Таким образом, коморбидность у детей с желчнокаменной болезнью встречается часто. При этом большинство коморбидных заболеваний так или иначе патогенетически взаимосвязаны с желчнокаменной болезнью. Каждый из изучаемых нами признаков имеет практически одинаковую долю влияния на формирование коморбинности у детей с ЖКБ. В связи с этим не представляется возможным выделить единый этиологический признак, способствующий развитию как степени коморбидности, так и структуры коморбидных болезней при желчнокаменной болезни у детей (рис.2.).

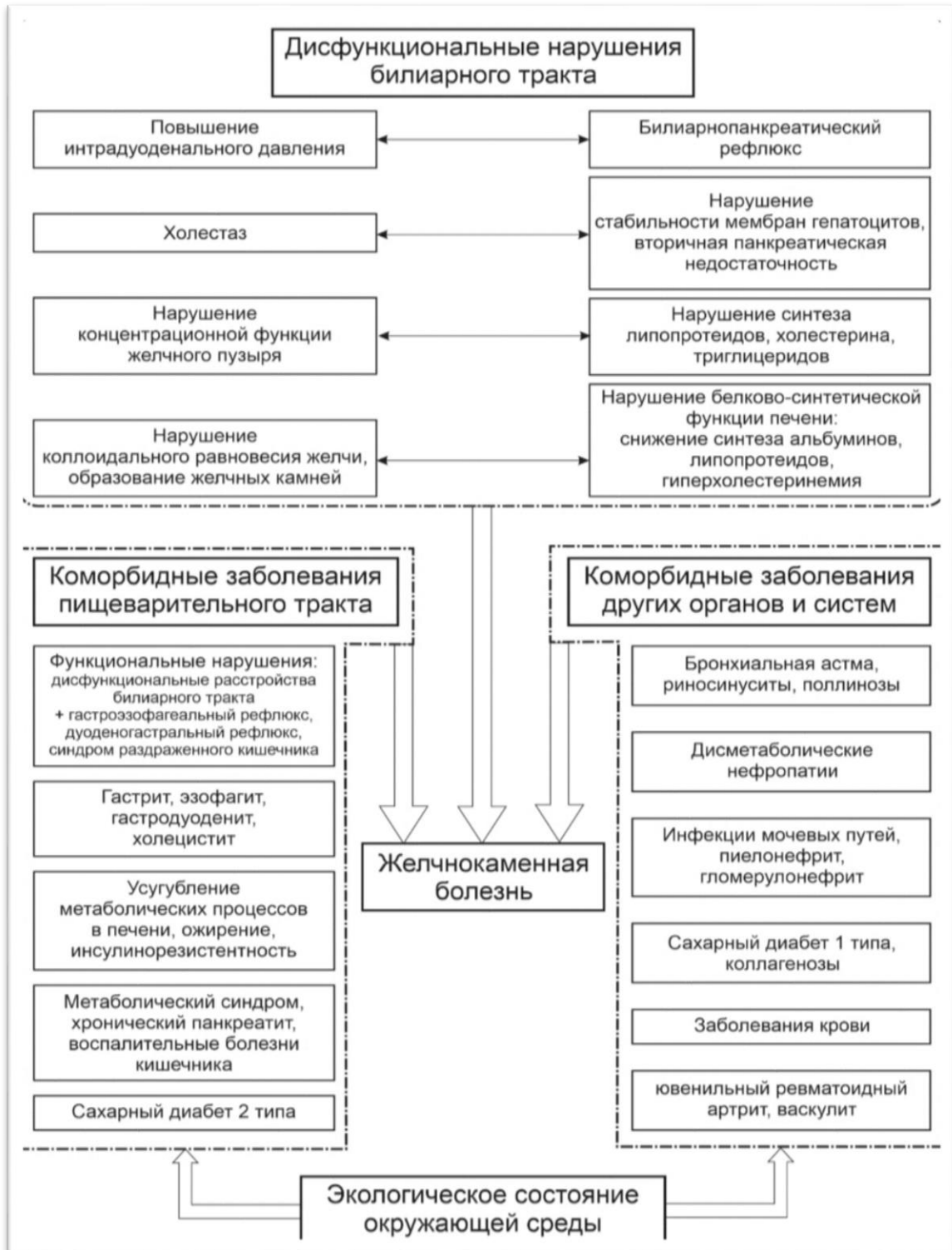


Рисунок 2 - Механизмы формирования коморбидных заболеваний у детей

ВЫВОДЫ

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

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

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

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

5. На рост хронических заболеваний желудка и ДПК, заболеваний печени и кишечника достоверно значимо оказывают влияние загрязняющие вещества почвы пестицидами ($t=2,30$, $p\leq 0,05$; $t=2,60$, $p\leq 0,05$; $t=2,06$, $p\leq 0,05$ и $t=2,39$, $p\leq 0,05$ соответственно), на рост заболеваний мочевыделительной системы – вещества, загрязняющие почву тяжелыми металлами ($t=2,49$, $p\leq 0,05$ при длительности камненосительства более 4 лет). Полученные данные не позволяют исключить влияние состояния окружающей среды на коморбидность у детей с желчнокаменной болезнью.

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

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

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

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

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

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

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

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

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

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

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

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Маталаева, С.Ю. Функциональные расстройства желудочно-кишечного тракта у детей с клиническими вариантами желчнокаменной болезни / В.А. Шашель, А.В. Косова, С.Ю. Маталаева // Кубанский научный медицинский вестник. – 2018. – № 4(109). – С. 62-65.
2. Маталаева, С.Ю. Особенности билиарной патологии у детей с сопутствующими заболеваниями обменно-воспалительного характера с функциональными нарушениями желудочно-кишечного тракта / В.А. Шашель, С.Ю. Маталаева // Инновационные технологии в медицине детского возраста Северо-Кавказского федерального округа : материалы Северо-Кавказской науч.-практ. конф. с международным участием (Ставрополь, 27-28 сентября 2018 г.). – Ставрополь : Изд-во Ставропольского гос. мед. ун-та, 2018. – С. 236-238.
3. Маталаева, С.Ю. Частота встречаемости функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта у детей с желчнокаменной болезнью / В.А. Шашель, С.Ю. Маталаева, И.Т. Рубцова // Рос. Журнал гастроэнтерол., гепатолог., колопроктол. – 2018. – Т. 28. – № 5(52 прилож.) материалы 24 объединенной Российской Гастроэнтерологической недели. – С. 69.
4. Маталаева, С.Ю. Структура сопутствующей патологии обменно-воспалительных заболеваний билиарного тракта у детей // В.А. Шашель, С.Ю. Маталаева, // Рос. Журнал гастроэнтерол., гепатолог., колопроктол. – 2018. – Т. 28. – № 5(52 прилож.) материалы 24 объединенной Российской Гастроэнтерологической недели. – С.65.
5. Маталаева, С.Ю. Желчнокаменная болезнь у детей раннего возраста – лечить консервативно или оперативно? / Н.Г. Лупаш, К.А. Шакарян, С.Ю. Маталаева, Л.А. Харитоновна // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2018. – № 63(4). – С. 63-68.
6. Маталаева, С.Ю. Роль паразитарных инвазий в генезе воспалительных заболеваний билиарного тракта у детей / Л.А. Харитоновна, Т.В. Кучеря, В.Р. Бостанджян, Е.А. Веселова, С.Ю. Маталаева // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2019. – № 1(161). – С. 129-135.
7. Маталаева, С.Ю. Микроэлементный состав волос как маркер коморбидных заболеваний у детей с желчнокаменной болезнью, проживающих в экологически неблагоприятных территориях Краснодарского края / В.А. Шашель, С.Ю. Маталаева // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2020. – № 1(173). – С. 76-83.
8. Маталаева, С.Ю. Коморбидность у детей с желчнокаменной болезнью / В.А. Шашель // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2021. – № 1(185). – С. 89-95.
9. Маталаева, С.Ю. Дигестивная коморбидность в педиатрии / Л.А. Харитоновна, К.И. Григорьева, И.М. Османов, С.Н. Борзакова, Е.В. Скоробогатова, В.А. Шашель, С.Ю. Маталаева, Д.А. Шурыгина // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2021. – № 185(1). – С. 166-175.
10. Маталаева, С.Ю. Желчнокаменная болезнь и коморбидные состояния пищеварительного тракта / Л.А.Харитоновна, В.А. Шашель, С.Ю. Маталаева // Высшая школа: научные исследования : материалы Межвузовского международного конгресса (Москва, 01 апреля 2021 г.). – М. : Изд-во «Инфинити», 2021. – С. 125-136.
11. Маталаева, С.Ю. Желчнокаменная болезнь у детей и коморбидность / С.Ю. Маталаева // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2021. – Т. 66. – № 3. – С. 34-39.

12. Маталаева, С.Ю. Триггерные факторы развития коморбидных заболеваний у детей с желчнокаменной болезнью / В.А. Шашель, С.Ю. Маталаева, Н.Н. Щеголеватая, П.В. Левин // Детское здравоохранение: современность, инновации и перспективы : межрегион. науч.-практ. конф. (Ставрополь, 02-03 декабря 2021 г.). – Ставрополь : Изд-во Ставропольского гос. мед. ун-та, 2021. – С. 148-153.

13. Маталаева, С.Ю. Влияние окружающей среды на формирование коморбидной патологии у детей Краснодарского края / Д.А. Татлок, С.Ю. Маталаева // Сбор. тезисов 83-й межрегион. науч.-практ. конф с международным участием студенческого научного общества им. Проф. Н.П. Пятницкого (Краснодар, 27-28 апреля 2022 г.). – Краснодар: Изд-во Кубанского гос. мед. ун-та, 2022. – С. 642-644.

Объекты интеллектуальной собственности

1. Патент 2760171 С1 Российская Федерация. Способ оценки загрязненности окружающей среды: № 2021103627: заявл. 12.02.2021 : опубл. 22.11.2021 / Шашель В.А., Маталаева С.Ю.

СПИСОК ПРИНЯТЫХ СОКРАЩЕНИЙ

БА – бронхиальная астма;
ВОПТ – верхние отделы пищеварительного тракта;
ГБ - гипертоническая болезнь;
ГК – контрольная группа;
ГКС – глюкокортикостероиды;
ГЭР – гастроэзофагеальный рефлюкс;
ДМН – дисметаболическая нефропатия;
ДПК - двенадцатиперстная кишка;
ДРБТ - дисфункциональные расстройства билиарного тракта;
ЖКБ - желчнокаменная болезнь;
ИМТ – индекс массы тела;
КГ – контрольная группа;
ЛПВП - липопротеины высокой плотности;
ЛПНП - липопротеины низкой плотности;
СД - сахарный диабет;
СКВ – системная красная волчанка;
ТГ - триглицериды;
УЗИ - ультразвуковое исследование;
ФНП - функциональное нарушение пищеварения;
ХГД - хронический гастродуоденит;
ХП - хронический панкреатит;
ХС - холестерин;
ЭГДС - эзофагогастродуоденоскопия;
ЮРА – ювенильный ревматоидный артрит;
ЯК – язвенный колит.