

На правах рукописи

ГОРБАЧЕВА
Ирина Васильевна

**МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ПРЕДПОСЫЛКИ НАРУШЕНИЙ
НУТРИТИВНОГО СТАТУСА У ДЕТЕЙ**

03.01.04 – биохимия

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Краснодар – 2021

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель: доктор медицинских наук, профессор
Гильмиярова Фрида Насыровна.

Научный консультант: доктор медицинских наук, профессор
Печкуров Дмитрий Владимирович.

Официальные оппоненты:

Мустафин Ильшат Ганиевич, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра биохимии и клинической лабораторной диагностики, заведующий кафедрой;

Бородулин Владимир Борисович, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра биохимии, заведующий кафедрой.

Ведущая организация: федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова" Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита состоится 26 мая 2021 г. в 10.00 часов на заседании диссертационного совета Д 208.038.02 на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России) (350063, г. Краснодар, ул. Митрофана Седина, 4, тел. (861)2625018).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и официальном сайте (<http://www.ksma.ru>) ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России.

Автореферат разослан «____» _____ 202__ г.

Учёный секретарь
диссертационного совета Д 208.038.02
доктор медицинских наук,
доцент



Лапина Наталья Викторовна

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования. Последние десятилетия в Российской Федерации, как и во всем мире, увеличивается количество детей с нарушениями нутритивного статуса. Проблема актуальна, особенно в раннем возрасте, поскольку сопряжена с метаболическими изменениями в организме ребенка, сохраняющимися на протяжении жизни. Одной из форм таких нарушений является белково-энергетическая недостаточность (БЭН). Протекающие на фоне данного состояния заболевания имеют более тяжелое течение и, следовательно, худший прогноз [Каменева О.П., 1996; Кобилова Б.Х., 2002; Hecht C., et al., 2015; Musimwa AM, Kitoko NT, Wakamb GK., 2018; Titi-Lartey OA, Gupta V. 2020], а смертность при тяжелой степени достигает 30% [Шабалов Н.П., 2011; Bartz S. et al., 2014; Henry C.J., 2019; Soleimanzadehkhayat M, Yoosefi M, Zamaninour N, et al., 2020]. В последнее время изменилась природа БЭН: наиболее частой причиной ее развития становится не дефицит или дисбаланс пищевых ингредиентов, а тяжелые заболевания, которые сопровождаются повышением потребностей в пищевых веществах или нарушением их усвоения [Боровик Т.Э. и соавт. 2010; Mak R.H., Flynn J, Bakris G., 2010]. Наиболее значимо нарушение питания для детей раннего возраста в связи с высокими темпами роста и активностью обменных процессов, требующих достаточного нутритивного обеспечения энергии и может влиять на состояние здоровья человека в течение всей жизни, если протекает продолжительное время [Конь И.Я., 2006; Dabone C., Delisle HF, Receveur O., 2011; Назаренко О.Н., Юрчик К.В., Дмитрачков В.В., 2020].

Патогенез белково-энергетической недостаточности изучен недостаточно, но во всех случаях он включает постепенно усугубляющиеся нарушения обмена веществ с истощением запасов жиров и углеводов, усилением катаболизма белка и снижением его синтеза [Печкуров Д.В., Володина Н.А., Дорохова В.И., 2007]. При этом возникает дефицит многих эссенциальных микроэлементов, ответственных за реализацию иммунных функций, развитие мозга, линейный рост, поэтому длительно текущей белково-энергетической недостаточности часто сопутствует отставание в психомоторном развитии, задержка формирования речевых и когнитивных навыков и функций, высокая инфекционная заболеваемость вследствие снижения иммунитета [Кулаков В.И., 2008; Боровик Т.Э.; Ладодо К.С., 2008; Липатова Е.С., 2011; Захарова И.Н. и соавт., 2019]. В основе любых нарушений метаболизма может лежать нарушение энергетического обеспечения этих процессов, которое в современной литературе принято называть энергодефицитным состоянием, его коррекция может обеспечить восстановление обменных процессов в организме и улучшить прогноз и качество жизни [Taylor AK. et al., 2013; Chi CS et al., 2014; Brunst K.J., Baccarelli AA., Wright RJ., 2015; Abranches AD, Soares FVM, Villela LD., et al., 2018]. В то же время, роль и место клеточного энергодефицита у детей первого года жизни с БЭН изучена недостаточно, так же как антенатальные предикторы его формирования [Казанцева И.А., 2008; Липатова Е.С., 2011].

Актуальной является оценка состояния субстратного обеспечения при БЭН. Аккумуляция энергии в универсальный макроэрг АТФ, обеспечивающий структурообразующие, транспортные, анаболические и катаболические процессы. Полноценное субстратное обеспечение, ритмичность процессов окислительного фосфорилирования являются метаболической основой формирования и расхода АТФ, адекватных запросам организма [Шабельникова Е.И., 2005; Wilson D.F., 2017; Depaoli M.R. et al., 2018]. Если потребность в АТФ не удовлетворяется, возникает состояние энергетического дефицита, приводящее к закономерным метаболиче-

ским, функциональным и морфологическим нарушениям вплоть до гибели клеток [Bellingham-Young D.A., Adamson-Macedo E.N., 2003; Hill B.G. et al., 2012; Ghosh S. et al., 2016].

С учетом данных сведений в задачи нашего исследования входило изучить 35 показателей: белок, белковые фракции, креатинин, мочевины, Алат, Асат, коэффициент де Ритиса, активность креатинфосфокиназы, глюкозу, ЛДГ в прямой и обратной реакциях, лактат, пируват, индекс лактат/пируват, триацилглицерины, общий холестерин, холестерин ЛНП, холестерин ЛОНП, холестерин ЛВП, коэффициент атерогенности, индексы глюкоза/холестерин и глюкоза/триацилглицерины, эритроциты, гемоглобин, лимфоциты, цветной показатель, сывороточное железо, трансферрин, коэффициент насыщения трансферрина, АТФ, дефицит массы тела.

Степень разработанности темы исследования. Анализ современной литературы показывает, что вопросами изучения нарушений нутритивного статуса у детей занимались, как зарубежные, так и отечественные ученые [Ни А.Н., Фадеева Т.Ю., Быкова О.Г., 2011; Никитюк Д.Б., 2016; Захарова И.Н., Дмитриева Ю.А., Сугян Н.Г., с соавт., 2019; Klein C.J., 2002; Sinaasapel M. et al., 2002; Akuyam S.A., 2007; Jahoor F., 2012; Batool R. et al., 2015; Dos Santos G.G., et al., 2017; Pereira-da-Silva L, Virella D, Fusch C., 2019]. Отдельные работы были посвящены изучению физического развития детей с БЭН при использовании питания с повышенным содержанием белка [Намазова-Баранова Л.С., Турти Т.В., Лукоянова О.Л., с соавт., 2016]. Пристальным изучением биологической роли и значения в питании детей основных пищевых веществ занимаются ученые института питания [Тутельян В.А., Конь И.Я., 2017]. Ранее на кафедре СамГМУ детских болезней под руководством Д.В. Печкурова разрабатывались рекомендации по тактике лечения белково-энергетической недостаточности для детей возрасте трех лет, назначения метаболических препаратов [Володина Н.А., 2009]. Далее продолжились работы по изучению данной направленности и было отмечено, что недостаточно изучены алгоритм диагностики гипотрофии, подход к ведению детей с гипотрофией с учетом степени тяжести клинических проявлений. В работе [Липатова Е.С., 2011] внесла вклад в изучении структуры гипотрофии детей первых лет жизни, клинико-метаболических критериев гипотрофии различной степени.

Исследований, посвященных изучению энергетического и пластического метаболизма у детей первого года жизни с белково-энергетической недостаточностью, а также с учетом степени тяжести БЭН, в первое и второе полугодие жизни, у доношенных и недоношенных детей, вариации в связи с гендерной принадлежностью с учетом данного деления на группы не проводилось, что послужило целью нашего исследования.

Цель исследования – охарактеризовать энергетическую и пластическую обеспеченность организма при белково-энергетической недостаточности у детей первого года жизни в зависимости от степени тяжести, гендерной принадлежности, гестационного возраста при рождении.

Задачи исследования:

1. Выявить особенности состояния здоровья и структуру патологии детей первого года жизни с белково-энергетической недостаточностью различной степени, определить антенатальные предикторы формирования энергетического и пластического дефицита.

2. Проанализировать причины белково-энергетической недостаточности у детей в постнатальном периоде с позиций формирования энергетического и пластического дефицита, предрасполагающие к развитию белково-энергетической недостаточности.

3. Изучить содержание общего белка и белковых фракций в сыворотке крови, а также продуктов их катаболизма: содержание мочевины и креатинина. А также белков, обладающих транспортной функцией - гемоглобин, трансферрин, активность ферментов аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, креатинфосфокиназы.

4. Оценить в крови показатели углеводного обмена, содержания глюкозы, лактата, пирувата, АТФ, активность лактатдегидрогеназы в прямой и обратной реакциях при разной степени белково-энергетической недостаточности, в первое и второе полугодие жизни, у доношенных и недоношенных детей, вариации в связи с гендерной принадлежностью.

5. Определить липидный спектр крови детей: содержание общего холестерина, триацилглицеринов, холестерина липопротеинов очень низкой плотности, липопротеинов низкой плотности, липопротеинов высокой плотности с учетом гестационного возраста при рождении, при I - III степенях белково-энергетической недостаточности, а также половой принадлежности.

Научная новизна:

1. Выявлены новые данные об этиологической значимости, соотношении средовых и эндогенных факторов формирования белково-энергетической недостаточности у детей раннего возраста. Раскрыта роль предикторов формирования белково-энергетической недостаточности в антенатальном периоде: угроза прерывания беременности, внутриутробные инфекции, сокращение гестационного возраста.

2. Полученные ранее неизвестные данные, раскрывающие особенности метаболизма белково-энергетической недостаточности при различных степенях тяжести. При I степени обеспечение организма АТФ происходит за счет активации лактатдегидрогеназной редокс-системой, что отсутствует при II и III степенях белково-энергетической недостаточности. При III степени тяжести выявлено значительное повышение таких белковых фракций: γ -глобулинов, α_2 -глобулинов, на фоне отсутствия изменений в активности лактатдегидрогеназы и содержании лактата, резкое повышение уровня пирувата, соответствующее степени дефицита массы тела.

3. Выявлены метаболические особенности формирования белково-энергетической недостаточности в первом и втором полугодии жизни, показывающие, что со второго полугодия жизни ребенка: биохимические механизмы адаптации и компенсации по поддержанию энергетического обмена становятся недостаточно эффективными и происходит анаэробизация окисления глюкозы и формирование лактатаацидоза, риск перестройки липидного спектра крови по атерогенному типу уменьшается.

4. Характерным метаболическим признаком белково-энергетической недостаточности является перестройка: в системе транспортных липопротеинов, дефицит триацилглицеринов, а также других белков – транспортеров, активности лактатдегидрогеназы и является основой для формирования энергодефицитного состояния.

5. Впервые выявлены гендерные особенности метаболизма при белково-энергетической недостаточности. Установлено, что в организме девочек происходит резкая активация анаэробного окисления глюкозы, повышение содержания лактата при снижении содержания пирувата, что указывает на активацию адаптационно-компенсаторных процессов, направленных на стабилизацию уровня глюкозы. У мальчиков повышение содержания лактата и пирувата, холестерина липопротеинов низкой плотности, холестерина липопротеинов очень

низкой плотности, приводит к значительному повышению коэффициента атерогенности, как показателю вероятности в последующем развития атеросклеротического процесса.

6. Установлено, что при формировании белково-энергетической недостаточности создается благоприятный преморбидный фон для развития железодефицитной анемии, связанной с функциональной незрелостью трансферрина, что проявляется снижением коэффициента его насыщения.

Теоретическая и практическая значимость. Теоретическая значимость работы заключается в том, что получены новые данные, раскрывающие метаболическую основу энергодефицитного состояния у детей с белково-энергетической недостаточностью. Выявленные метаболические особенности в зависимости от степени тяжести и этиологических факторов, гендерно-возрастного признака- могут послужить дополнительными диагностическими критериями оценки тяжести состояния, а также мониторинга эффективности коррекции нутритивного статуса. Практическая значимость исследования заключается в комплексной оценке состояния здоровья детей с белково-энергетической недостаточностью и определение круга патологических состояний, ассоциированных с клеточным энергодефицитом, с учетом показателей обмена веществ, которая усовершенствует стандарты ведения детей этой клинической группы. Соответствие содержания пирувата в крови с выраженностью дефицита мышечной массы, что может иметь диагностическое и прогностическое значение.

Методология и методы исследования. Проведение диссертационного исследования проводилось в соответствии с разработанным диссертантом планом, для выполнения которого использовались адекватные биохимические и статистические методы, оборудование современного уровня и пакеты прикладных программ. В ходе реализации цели и задач исследования было обследовано 112 детей в возрасте от 1 до 12 месяцев, находившихся на госпитализации в 2012 - 2019 гг. в отделении младшего возраста ГБУЗ «СОКБ им. В.Д. Середавина». Биологическим материалом служила венозная кровь. Группу сравнения, составляли практически здоровые дети и их метаболический профиль может представлять самостоятельный интерес. Детям в обеих группах проводили комплексное клинико-лабораторное исследование, которое включало общий осмотр, антропометрию. При опросе матерей детей выясняли жалобы и анамнестические данные, использовали данные из амбулаторной карты. Биохимические методы исследования включали определение 35 показателей метаболизма. Они были сгруппированы в показатели метаболизма белков, углеводов, липидов, которые являются фоном для сравнительной оценки белково-энергетической недостаточности у детей первого года жизни, разделенных по степени тяжести, гестационному возрасту, гендерной принадлежности. Проведен анализ изученных показателей, который были сопоставлены с антенатальными и постнатальными предикторами формирования БЭН. Для суждения о состоянии желудочно-кишечного тракта проводилось копрологическое исследование у детей основной и группы сравнения.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Предикторы формирования белково-энергетической недостаточности в антенатальном периоде: патологическое течение беременности (угроза прерывания беременности, внутриутробные инфекции); вредные привычки и пристрастия родителей, задержка внутриутробного развития плода. Причины нарушения энергопластического баланса у детей в постнатальном периоде: врожденные пороки развития сердечно-сосудистой, нервной и пи-

щеварительной систем, заболевание ЖКТ, раннее искусственное вскармливание в сочетании с неправильным введением докорма и прикорма, пищеварительная недостаточность.

2. При острой БЭН у детей первого года жизни наблюдается сохранение уровня содержания белков плазмы в крови с возрастанием фракции γ -глобулинов и при БЭН высоких степеней - α_2 -глобулинов. Формирование белково-энергетической недостаточности у детей инициирует анаэробизацию окисления глюкозы с увеличением содержания лактата и вызывает развитие лактаацидоза. Уровень пирувата коррелирует с дефицитом мышечной массы.

3. В липидном спектре у доношенных детей с БЭН: с высоким содержанием триацилглицеридов и холестерина ЛНП, что отражает их недостаточное использование для внутриклеточного метаболизма, свидетельствующее о нарушении энергетических и пластических процессов. Особенности метаболизма у детей, родившихся преждевременно: стабильность показателя общего холестерина в крови, при повышении уровней холестерина ЛНП и холестерина ЛОНП, коэффициента атерогенности.

Степень достоверности и апробация работы. Диссертационное исследование выполнено с использованием адекватных и информативных методов исследования. Полученный и анализируемый в работе материал включает достаточное количество проведенных лабораторных и биохимических исследований. Статистическую обработку результатов проводили на персональном компьютере с помощью пакета прикладных программ SPSS 21 (IBM SPSS Statistics, USA, лицензия № 20130626-3). Предварительная обработка данных проводилась в программе Excel 2016.

Основные результаты работы были доложены и обсуждены на XIX Форуме «Национальные дни лабораторной медицины России – 2015» Российский конгресс лабораторной медицины «Лабораторная медицина и клиническая практика» (Москва, 2015), Российской научно-практической конференции «Зубаировские чтения: новое в коагулологии», Российской научно-практической конференции «Медицинская биохимия: достижения и перспективы» (Казань, 2015), XXVI Конгрессе детских гастроэнтерологов в России и стран СНГ «Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей» (Москва, 2019), VI Съезде биохимиков России и IX Российском симпозиуме "Белки и пептиды" (Сочи, Дагомыс, 2019), XVII Всероссийской научно-практической конференции молодых ученых и специалистов, посвященной 75-летию Южно-Уральского государственного медицинского университета (Челябинск, 2019), совместном заседании коллектив кафедр фундаментальной и клинической биохимии с лабораторной диагностикой, детских болезней, общей и молекулярной биологии Самарского Государственного медицинского университета (Самара, 2020).

Публикации по теме диссертации. По теме диссертации опубликовано 23 печатных работы, из них 13 – в изданиях, включённых в Перечень рецензируемых научных изданий или входящих в международные реферативные базы данных и системы цитирования, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для опубликования основных научных результатов диссертаций на соискание учёной степени кандидата наук, на соискание учёной степени доктора наук и издания, приравненные к ним, в том числе 1 патент и 3 программы для ЭВМ.

Внедрение результатов исследования. Материалы диссертационного исследования внедрены в учебный процесс кафедр фундаментальной и клинической биохимии с лабораторной диагностикой, детских болезней, госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО СамГМУ

Минздрава России. Практические результаты диссертации внедрены в деятельность ГБУЗ «СОКБ им. В.Д. Середавина».

Личный вклад автора. Личный вклад автора в получении научных результатов, изложенных в диссертации, состоял в проведении научно-информационного поиска, анализе и обобщении данных литературы по профилю диссертационного исследования, формулировке цели и задач, в выполнении биохимических исследований, проведении статистической обработки полученных результатов исследования, подготовке текста и иллюстрированного материала диссертации.

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 181 странице машинописного текста и состоит из введения, 5 глав, заключения и списка литературы, иллюстрирована 15 таблицами и 23 рисунками. Указатель литературы содержит 312 источников, из которых 161 отечественных и 151 зарубежных авторов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проводилось на кафедре фундаментальной и клинической биохимии с лабораторной диагностикой ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава РФ и отделения младшего возраста ГБУЗ «Самарской Областной Клинической Больницы (СОКБ) им. В.Д. Середавина». Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

Нами было обследовано 82 ребенка в возрасте от 1 до 12 месяцев с дефицитом массы тела, находившихся на госпитализации в 2012 - 2019 гг. в отделении младшего возраста и составившие основную группу. Группу сравнения составили 30 детей с нормальным физическим развитием без острых заболеваний и обострения хронических. Законными представителями всех участников было подписано информированное добровольное медицинское согласие. При оценке физического развития на момент осмотра было установлено, что в большинстве случаев у 38 детей имела место БЭН I степени, у 30 детей II степени, тяжелая белково-энергетическая недостаточность была диагностирована у 14 детей. Дети в сравниваемых группах сопоставимы по возрасту и полу. Критериями исключения являлись острые инфекционные воспалительные заболевания, гипербилирубинемия, наличие хромосомных и генетических заболеваний, а также врожденные пороки развития в стадии декомпенсации.

Лабораторные методы исследования включали: общий анализ крови, общий анализ мочи; биохимические исследования: общего белка и его фракций, мочевины, креатинина, активности Алат, Асат, коэффициент де Ритиса, содержание глюкозы, лактата, пирувата, индекса лактат/пируват, активность лактатдегидрогеназы (ЛДГ) в прямой и обратной реакциях, креатинкиназы, АТФ, содержание триацилглицеринов, индекса глюкоза/триацилглицерины, общего холестерина, индекса глюкоза/холестерин, холестерина липопротеинов высокой плотности, низкой и очень низкой, с расчетом коэффициента атерогенности, содержание свободного железа, трансферрина и коэффициента его насыщения, показатели фосфора, кальция, калия, хлоридов на автоматическом биохимическом анализаторе Cobas Integra 400plus (Швейцария). Белковые фракции определяли методом электрофореза на установке для определения белковых фракций Hydrasys2 (Франция). Содержание АТФ определяли на люминометре SysfemSURE Plus (Великобритания). Копрологическое исследование по методике Плетневой Н.Г. (1998).

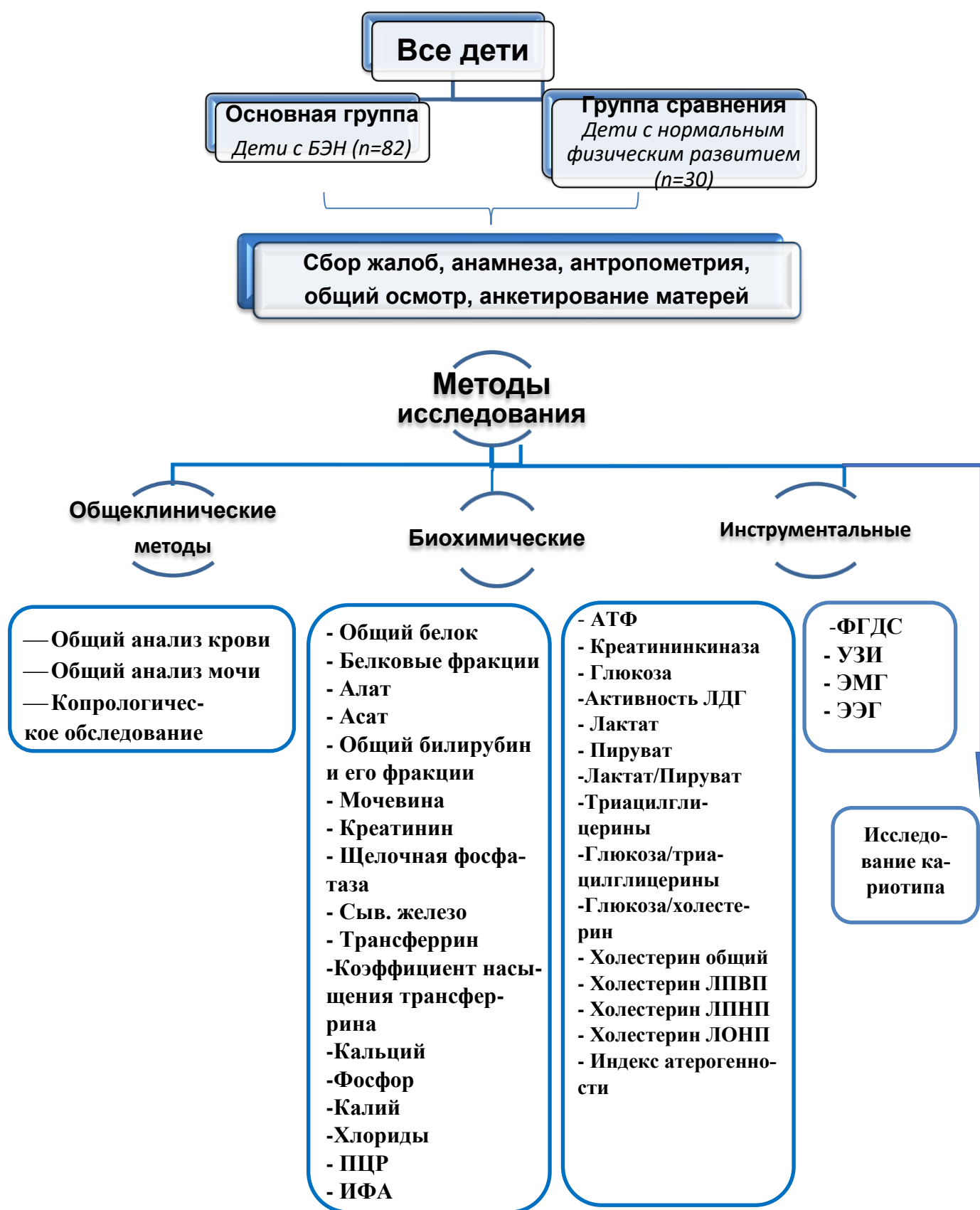
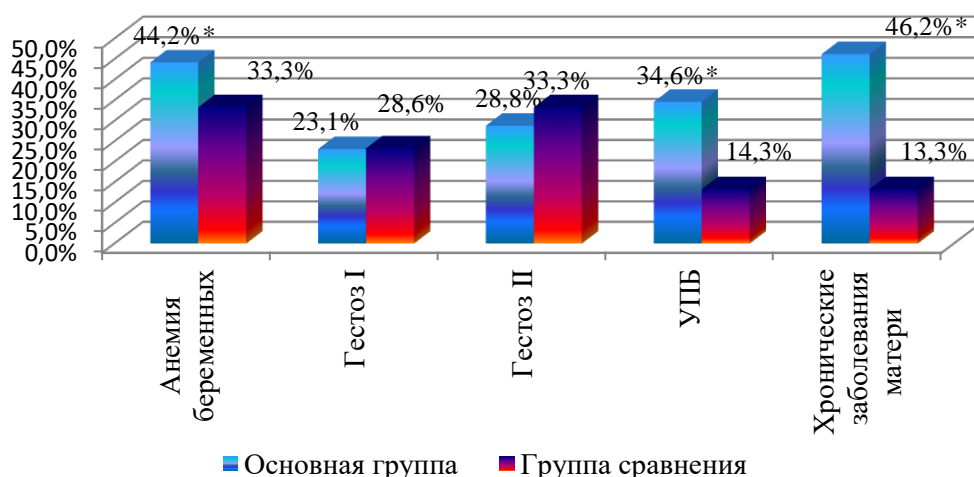


Рисунок 1 – Дизайн исследования

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью пакета прикладных программ SPSS 21 (IBM SPSS Statistics, USA, лицензия № 20130626-3). Предварительная обработка данных проводилась в программе Excel 2016. Анализ полученных в исследовании данных показал, что требуется применение как параметрических, так и не параметрических подходов к описанию результатов. Межгрупповые сравнения проводили с использованием теста Манна-Уитни, t-критерия Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В ходе клинико-анамнестического обследования детей с белково-энергетической недостаточностью была установлена высокая степень отягощенности антенатального периода. По нашим данным, патологическое течение беременности в анамнезе выявлено у двух третей матерей детей с БЭН – 67,3%, что в 1,5 раза чаще, чем в группе сравнения – 43,3% ($p<0,05$). Наиболее частой патологией антенатального периода являлась анемия беременных (44,2%; $p<0,05$), угроза прерывания беременности (34,6%; $p<0,05$) (рисунок 2). Интоксикации (употребление алкоголя, курение) встречались в основной группе достоверно чаще, что доказывает роль этих факторов в нарушении развития плода и формировании задержки внутриутробного развития.



Примечание: * – статистически значимые отличия ($p<0,05$) от показателей группы сравнения

Рисунок 2 – Особенности течения беременности матерей детей с белково-энергетической недостаточностью

По данным нашего исследования внутриутробные инфекции встречались у 21,2% новорождённых основной группы.

В структуре внутриутробных инфекции преобладали цитомегаловирус и вирус простого герпеса 1,2 типа, реже встречалась токсоплазменная инфекция, в единичных случаях выявлялись возбудители краснухи и микоплазмы (рисунок 3).

Очевидно, что задачу успешного лечения белково-энергетической недостаточности у детей раннего возраста нельзя решить, безсвоевременного выявления и подавления активности персистирующих инфекций, что может быть доказано комплексом иммуноферментного анализа и полимеразной цветной реакции.

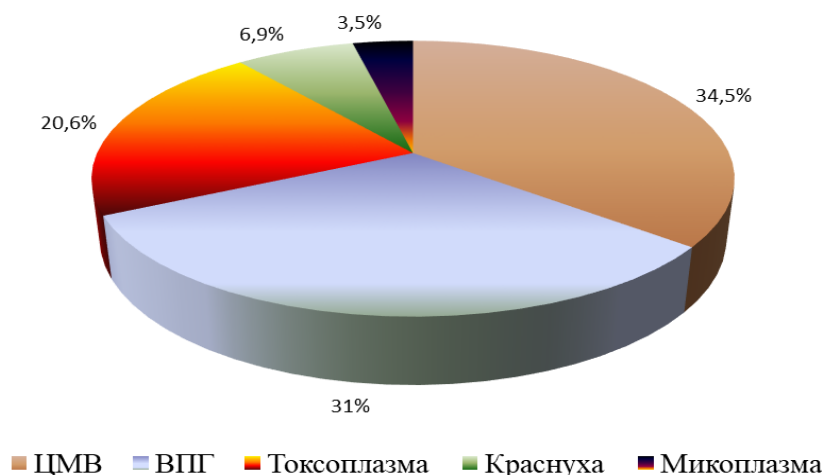


Рисунок 3 – Структура внутриутробной инфекции у детей с белково-энергетической недостаточностью

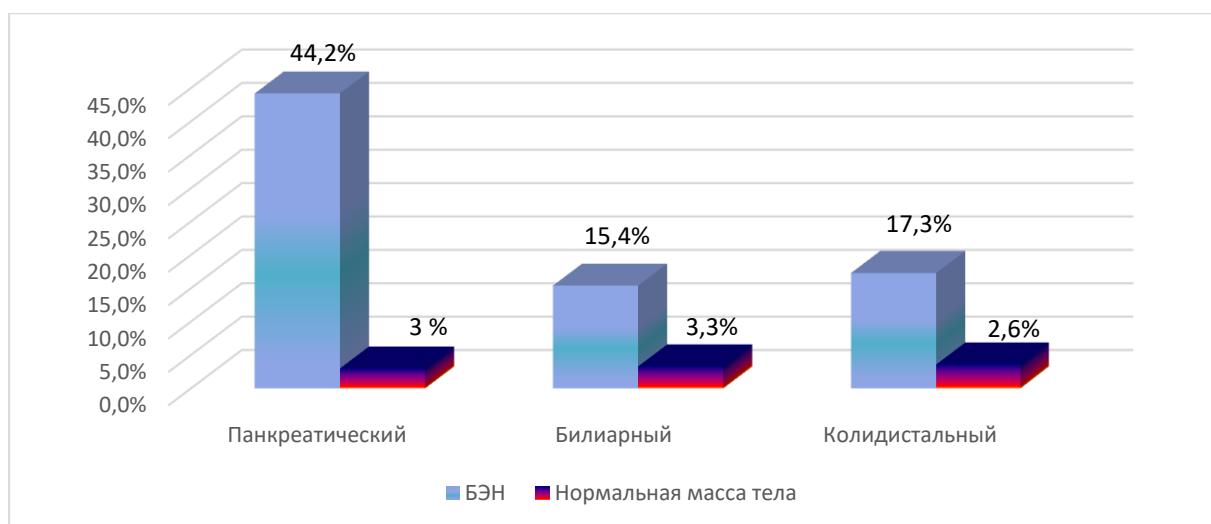
Оценка психомоторного развития проводилась нами по шкале Кат-Клампе, задержка диагностировалась при снижении показателей развития менее или равно 80% от возрастной нормы. В основной группе таких детей оказалось 19 (36,5%), в том числе снижение индекса отмечалось у всех детей с тяжелой БЭН. В группе сравнения задержка психомоторного развития была выявлена нами только у 6,7%, ($p < 0,05$).

Копрологическое обследование рассматривается как ценный диагностический тест для выявления синдрома мальабсорбции и определения его ведущих механизмов. По наличию тех или иных непереваренных пищевых субстратов устанавливается синдром нарушения переваривания и всасывания либо признаки воспалительных изменений. Выделяют следующие варианты копрологических синдромов: гастритический, панкреатический, билиарный, илеоцекальный и колидистальный [Плетнева Н.Г. с соавт., 1998].

Согласно полученным результатам хотя бы один копрологический синдром выявлялся у 76,9% детей с белково-энергетической недостаточностью. В структуре синдромов в обеих сравниваемых группах преобладал панкреатический, патогномичным признаком которого было обнаружение в кале нейтрального жира в количестве, превышающем (+) реже встречался билиарный и колидистальный (рисунок 4). При этом следует отметить, что нарушение желчевыделения может являться одним из механизмов развития панкреатической недостаточности, так как желчь активирует действие липаз секрета pancreas.

Мальабсорбция может являться как причиной эндогенной первичной формой БЭН, так и ее следствием, в этом случае можно говорить о порочном круге, когда вторично развивающаяся мальабсорбция усугубляет нутритивную недостаточность [Шабалов Н.П., 2006].

Белковый статус организма определяется состоянием соматического и висцерального пулов. И если в оценке соматического пула, представленного в основном белками скелетных мышц, используются прежде всего антропометрические методы, то исследование висцерального пула (белков крови и внутренних органов) центральное место принадлежит методам лабораторной диагностики.



Примечание: * – статистически значимые отличия ($p < 0,05$) от показателей группы сравнения

Рисунок 4 – Частота копрологических синдромов у детей с белково-энергетической недостаточностью и с нормальной массой тела

Важнейшим индикатором висцеральных нарушений при белково-энергетической недостаточности долгое время считалось изменение уровня общего белка и его фракций (гипопротеинемия, гипоальбуминемия, диспротеинемия). Однако, с учетом изменения структуры причин белково-энергетической недостаточности-преобладания в настоящее время эндогенных форм, эти традиционные маркеры утрачивают свою значимость, а на первый план выходят более чувствительные. К ним относят короткоживущие белки плазмы: трансферрин, преальбумин, ретинолсвязывающий белок, соматомедин С, фибронектин. В качестве иммунных маркеров - позиционируется определение абсолютного числа лимфоцитов и уровня иммуноглобулинов, так как выраженность супрессии иммунной системы коррелирует со степенью белковой недостаточности [Назаренко Г.И., Кишкун А.А., 2002; Скворцова В.А., Нетребенко О.К., Боровик Т.Э., 2011; Еркулёва Ю.В., Корсунский А.А., 2016].

В нашем исследовании из короткоживущих белков, проводилось определение трансферрина, выполняющего функцию специфического транспортного белка железа. У трансферрина период полужизни составляет 8 дней, пул его значительно меньше, чем у альбумина, кроме того, почти весь он, в отличие от альбумина находится во внутрисосудистом компартменте, что делает его более уязвимым при нарушении нутритивного статуса.

Помимо маркеров белкового статуса исследовались показатели, позволяющие оценить состояние углеводного, липидного, минерального обменов-всего 35 параметров.

Кроме того, были рассчитаны параметры не являющиеся традиционными: глюкоза+холестерин, а также индексы глюкоза/холестерин, глюкоза/триацилглицерины, лактат/пируват. Ни у одной из категорий обследованных нами детей не выявлено значимых изменений в содержании натрия, калия, хлоридов, кальция, фосфора, параметров "глюкоза+холестерин", "глюкоза/холестерин". Поэтому мы сочли нецелесообразным приводить количественные характеристики данных показателей.

Результаты настоящей работы показывают, что формирование БЭН и прогрессирующая потеря массы тела проявляется у всех категорий обследованных нами детей значительным повышением уровней креатинина и мочевины сыворотки крови, что наиболее бурно (+211%;

$p < 0,05$ и $+99\%$; $p < 0,05$ соответственно) протекает в первом полугодии жизни; у детей, родившихся с гестационным возрастом менее 38 недель ($+190\%$; $p < 0,05$) и у девочек ($+169\%$; $p < 0,05$). Также существенно повышается активность аланин- и аспаратаминотрансфераз, наиболее выраженные во втором полугодии жизни (Алат $+81\%$; $p < 0,05$) и у детей женского пола (Алат $+97\%$; $p < 0,05$). Данную метаболическую картину можно расценить как явление "катаболического стресса" с усиленным распадом белков мышечной ткани (таблица 1).

В то же время, у всех категорий детей при данном (остром) варианте развития БЭН отмечается стабильность содержания общего белка, альбуминов, гемоглобина, α - и β - глобулинов при достоверном увеличении концентрации γ - глобулинов, а при III степени тяжести состояния и α_2 -глобулинов ($+25\%$; $p < 0,05$). Это может свидетельствовать о рациональном перераспределении аминокислот, образующихся при протеолизе мышечных белков, активации процессов трансаминирования и биосинтеза заменимых аминокислот, в частности аланина, и обеспечения синтеза белков плазмы и иммуноглобулинов.

Стабильностью отличается и уровень короткоживущего высокоспецифичного транспортного белка железа трансферрина. Однако, анализ его функциональной способности показал при общей его количественной достаточности и четкой тенденции в снижении содержания сывороточного железа при развитии БЭН значительное снижение коэффициента его насыщения. Наиболее выражено изменение этого показателя у детей в стадии острой адаптации нарушения нутритивного статуса (I степень тяжести- 64% ; $p > 0,05$), что по-видимому сопряжено и со значительным снижением содержания свободного железа (-53% ; $p > 0,05$), а также у детей первого полугодия жизни (-58% ; $p < 0,05$), что, очевидно, связано с истощением депонированного железа и функциональной незрелостью желудочно-кишечного тракта для введения третьего прикорма (рисунок 5).



Примечание: * – статистически значимые отличия ($p < 0,05$) от показателей группы сравнения

Рисунок 5 – Выраженность изменений значений коэффициента насыщения трансферрина и содержания свободного железа у различных категорий детей с белково-энергетической недостаточностью

Таблица 1 – Показатели белкового и азотистого обмена в крови у различных категорий детей с белково-энергетической недостаточностью

	Общий белок, г/л	Альбумин, г/л	α_1 -глобулины, г/л	α_2 -глобулины, г/л	β -глобулины, г/л	γ -глобулины, г/л	Креатинин, ммоль/л	Мочевина, ммоль/л	Апат, Е/л	Асат, Е/л	Гемоглобин, г/л	Цветной показатель	Трансферрин, г/л
I степень БЭН	61,48±1,09 +10%	47,76±1,1 +10%	2,98±0,13 +4%	10,04±0,51 +9%	8,62±0,33 -3%	9,70±0,74* +45%	50,59±5,57* +155%	3,88±0,18* +50%	45,4±9,3* +101%	57,4±6,7* +57%	113,3±4,29 +2%	0,87±0,01 -1%	2,1±0,1 +1%
II степень БЭН	64,07±1,4 +15%	50,57±1,79 +16%	2,67±0,02 -7%	9,73±0,10 +5%	8,04±0,19 -10%	11,89±0,87* +77%	55,44±9,75* +180%	4,09±0,75* +58%	26,3±3,06 +16%	47,9±6,1* +31%	112,6±3,28 +1%	0,88±0,01 -1%	2,1±0,12 +5%
III степень БЭН	65,25±1,68 +17%	53,32±1,82* +22%	2,88±0,10 +1%	11,5±0,53* +25%	7,55±0,26 -15%	10,1±0,47* +51%	49,58±6,94* +150%	5,10±0,60* +97%	25,62±5,43 +13%	45,6±2,12* +25%	117±4,64 +5%	0,9±0,03 +2%	2,3±0,2 +9%
Доноры	58,8±1,15 +5%	46,8±1,28 +1%	2,9±0,2 +1%	9,6±0,4 -5%	8,5±0,5 -7%	9,6±1,06* +39%	50,1±6,8* +139%	3,4±0,47 +14%	29,9±5,9 +1%	47,7±4,5 +6%	115±4 +1%	0,89±0,01 -1%	2,11±0,1 +2%
Недоношенные	63,5±1 +11%	50,8±1,12 +13%	2,8±0,1 -1%	10,5±0,6 +26%	8,1±0,4 -2%	9,9±0,9* +54%	48,9±4,07* +190%	4,4±0,4 +1%	34,9±5,45 +1%	54,8±4,9* +30%	114,8±3,39 +7%	0,88±0,01 +1%	2,24±0,1 +2%
1 полугодие	61,68±1,35 +12%	49,9±1,48 +17%	2,83±0,14 -6%	10,05±0,72 +1%	7,96±0,4 -7%	10,26±1,12* +57%	54,47±5,72* +211%	4,48±0,42* +99%	39,83±6,28 +79%	52,75±4,6* +43%	114,8±4,45 +1%	0,89±0,01 +1%	2,05±0,1 +5%
2 полугодие	62,47±1,04 +7%	49,5±1,14 +7%	2,84±0,16 +6%	10,5±0,6 +1%	8,32±0,45 -10%	10,9±1,23* +50%	47,54±6,32* +82%	3,6±0,52 +1%	42,5±14* +81%	54,48±7,6* +52%	114,7±2,41 +5%	0,87±0,01 -1%	2,32±0,12 -18%
Мальчики	59,88±1,02 +7%	48,59±0,08 +10%	3,1±0,2 +7%	10,5±0,9 +20%	8,4±0,6 -1%	10,8±1,1* +61%	50,89±0,39* +120%	5,2±0,49* +104%	38,3 ±0,51 +66%	52,75±0,62 +53%	118,16±5,4 +5%	0,89±0,01 +1%	1,97±0,1 -10%
Девочки	64,20±1,17 +15%	50,68±1,26* +23%	2,6±0,08 -20%	10,1±0,5 -1%	7,9±0,2 -20%	9,1±0,7* +46%	50,95±0,33* +169%	3,30±0,32 +23%	42,21±9,43 +97%	53,87±5,41 +32%	112,7±2,78 +5%	0,87±0,01 -1%	2,3±0,1* +22%

Примечание: * - статистически значимые отличия ($p < 0,05$) от показателей группы сравнения

Исследование содержания глюкозы и триацилглицеринов, важнейших энергетических субстратов, у детей с нарушением нутритивного статуса, показывает следующее (таблица 2).

Таблица 2 – Выраженность изменений энергетических субстратов и их метаболитов в крови у различных категорий детей с белково-энергетической недостаточностью

	Глюкоза, ммоль/л	Триа- цил- глице- рины, ммоль/ л	Глюко- за/ триа- цилг- лицери- ны, Г/Т	Пи- руват, мкмоль/ л	Лактат, ммоль/л	Лактат/ Пируват	АТФ, *10-15/л	Креа- тин- фосфо- киназа, Е/л
I сте- пень БЭН	3,25±0,3 -2%	0,67±0, 04* -30%	4,6±0,88 -13%	27,01±3, 2 +12%	2,52±0,5 2* +111%	0,1±0,01 * +100%	4000±42 2 +9%	146,7±28 ,8 +17%
II сте- пень БЭН	3,16±0,3+ 1%	0,79±0, 04 -18%	3,65±0,3 3 -31%	31,3±4,8 * +31%	1,56±0,4 * +31%	0,05±0,0 07 +1%	3000±40 8 -18%	155,4±13 ,4* +24%
III сте- те- пень БЭН	3,65±0,95 +3%	0,64±0, 04* -34%	5±0,8 -2%	33,96±2, 5* +41%	1,4±0,04 +5%	0,04±0,0 06 -1%	4500±70 7 +22%	159,2±22 ,2* +27%
Доно- ше- нные	3,1±0,36 -7%	0,93±0, 08 -8%	4,57±0,3 4 -28%	38,4±1,4 * +36%	2,59±0,5 2* +114%	0,08±0,0 1* +100%	5740±28 9 +51%	117,8±13 ,8 +25%
Недо- но- шен- ные	3,42±0,25 -23%	0,69±0, 1 -25%	4,24±1,0 1 -11%	25,71±4, 9 -1%	1,9±0,97 +38%	0,08±0,0 1* +100%	4000±29 8 -10%	146,8±17 +14%
1 по- лу- годие	3,21±0,28 -15%	0,99±0, 1 -11%	2,75±0,3 5* -48%	13,1±2,0 8* -45%	1,99±0,7 5* +38%	0,07±0,0 1* +75%	4000±29 8 +7%	126,8±12 +8%
2 по- лу- годие	3,39±0,42 -29%	0,75±0, 09 -30%	4,75±1,0 2* -29%	38,4±1,9 * +63%	2,59±0,2 * +149%	0,08±0,0 1* +60%	5740±28 9 +51%	117,8±13 ,8 +5%
Маль- чики	3,1±0,38* -35%	0,95±0, 1 +17	4,6±0,8* -30%	31,43±12 ,5* +30%	1,93±0,4 * +43%	0,07±0,0 1* +75%	3571±52 8,1 -11%	144,6±36 ,5 +16%
Девоч- ки	3,57±0,32 -24%	0,88±0, 07 +11%	2,8±0,48 * -38%	17,01±6, 03 -28%	2,08±0,5 4* +92%	0,09±0,0 1* +200%	5000±10 46 +36%	149,4±31 ,3 +18%

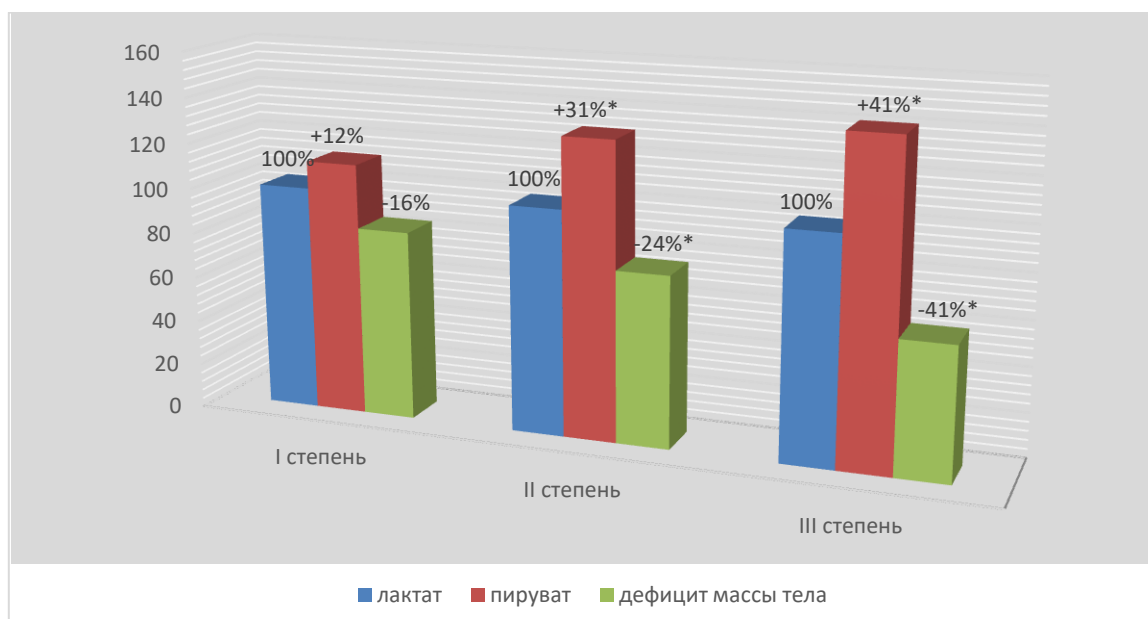
Примечание: * – статистически значимые отличия ($p<0,05$) от показателей группы сравнения

Во-первых, в целом стабильность уровня глюкозы при тенденции к более низким концентрациям у детей, родившихся недоношенными, и в возрасте 7-12 месяцев. Во-вторых, снижение уровня сывороточных триацилглицеринов, значительное в острой стадии адаптации (I

степень-30%; $p < 0,05$); при тяжелой степени БЭН (-34%; $p < 0,05$); у недоношенных детей (-25%; $p > 0,05$). Это свидетельствует о переходе энергообеспечения при белково-энергетической недостаточности с углеводного на липидное и недостаточное обеспечение организма такими наиболее энергоемкими субстратами, как нейтральные липиды.

Поддержание достаточного уровня глюкозы в крови обеспечивается с большой вероятностью за счет потребления пирувата в процессе глюконеогенеза, о чем свидетельствует при равновесности лактатдегидрогеназной реакции значительное снижение его содержания у недоношенных детей (-47%; $p < 0,05$), детей первого полугодия жизни (-45%; $p < 0,05$), детей женского пола (-28%; $p < 0,05$).

Анализ значений пирувата при нарастании тяжести белково-энергетической недостаточности показывает большую степень соответствия увеличению содержания пирувата (+12% ($p > 0,05$)-I степень; +31% ($p < 0,05$)-II степень; +41% ($p < 0,05$) при III степени); дефициту массы тела -16% ($p > 0,05$)-I степень; -24% ($p > 0,05$)-II степень; -41% ($p > 0,05$)-III степень). Отсутствие также различий в содержании лактата и активности лактатдегидрогеназы при II-III степенях тяжести свидетельствует, по-видимому, об образовании значительной доли этого метаболита из аланина мышечных белков. Содержание пирувата при БЭН, таким образом, можно позиционировать в качестве чувствительного биохимического маркера дефицита именно мышечной массы (рисунок 6).



Примечание: * – статистически значимые отличия ($p < 0,05$) от показателей группы сравнения

Рисунок 6 – Выраженность изменений содержания пирувата, лактата в крови и дефицита массы тела у детей с различными степенями белково-энергетической недостаточности

Таким образом, очевидно, что за счет катаболизма мышечных белков при БЭН формируется мощный фонд аминокислот, распределяемых в первую очередь по двум направлениям: синтез высокоспециализированных белков и белков плазмы; процессы глюконеогенеза (в то время, как депо гликогена в условиях энергодефицита не рассчитаны на длительное поддержание оптимального содержания глюкозы крови).

Еще одной особенностью энергообмена у детей раннего возраста при нарушении нутритивного статуса является значительная интенсификация гликолиза, о чем можно судить по повышению активности лактатдегидрогеназы и увеличению содержания лактата, что наиболее выражено у детей, родившихся в срок (+114%; $p<0,05$; $2,59\pm0,52$ ммоль/л); у девочек (+92%; $p<0,05$; $2,08\pm0,54$ ммоль/л) (таблица 2); при I степени тяжести (периоде острой адаптации) (+111%; $p<0,05$; $2,52\pm0,52$ ммоль/л) (таблица 2), показатели соотношения лактат/пируват возрастают в 2 раза при I степени тяжести и у детей родившихся доношенными и недоношенными, а у девочек резкое трехкратное возрастание показателей этого индекса (+200%; $p<0,05$; $0,09\pm0,01$).

У данных категорий детей следствием активации анаэробного окисления глюкозы является развитие лактаацидоза. Наблюдаемый лактаацидоз в таких пределах не истощает, возможно, щелочные резервы, является компенсированным. В данном случае лактат выполняет буферную функцию, сосредоточив в своей структуре восстановленные эквиваленты, необходимые для энергообеспечения, в частности, сердечной мышцы.

Оценка показателей липидного обмена у детей первого года жизни при нарушении у них нутритивного статуса выявила следующие закономерности. Во-первых, содержание общего холестерина, важнейшего структурного липида организма, у всех категорий детей поддерживается на сопоставимом уровне и в целом отличается большой стабильностью при большем диапазоне колебаний у мальчиков (Min и max $2,06$ - $5,61$ ммоль/л) у детей, родившихся недоношенными (Min и max $2,1$ - $5,6$ ммоль/л). Это вполне объяснимо. Так, по данным Friedman G., Goldsberg St. (цит. по А.И. Клиорин, 1981), с 2 до 7 месяцев происходит постепенное нарастание уровня общего холестерина в крови; позднее с 8 месяцев до 19 лет увеличение содержания холестерина является незначительным.

Обращает внимание также отсутствие изменений в уровне холестерина ЛВП, что позволяет допустить, что интенсивность, ритмичность обновления тканевых структур и высвобождение из них холестерина в данный возрастной период даже при развитии патологического процесса не нарушается. Признаком и параметром, отчетливо изменяющимся при формировании белково-энергетической недостаточности, является изменение содержания холестерина в составе транспортных ЛНП и ЛОНП.

Установлено, у всех категорий обследованных детей значительное увеличение содержания холестерина ЛНП, являющихся одной из основных форм доставки холестерина к тканям для осуществления структурной и антиоксидантной функции. При этом выраженность данных изменений (таблица 3) определяется прежде всего полом ребенка (+89%; $p<0,05$ у мальчиков и +44 %; $p<0,05$ у девочек) и степенью тяжести БЭН (+75%; $p<0,05$ при II степени; +97%; $p<0,05$ при III степени), максимальное значение этот показатель достигает при III степени тяжести ($3,48\pm0,26$ ммоль/л) и у мальчиков ($3,21\pm0,3$ ммоль/л).

В условиях БЭН недостаточное использование холестерина может отражать уменьшенный пластический потенциал тканей и органов. Можно предположить, что при более низком уровне биосинтетических процессов может быть нарушен рецептор, опосредованный захват посредством В, Е-рецепторов и последующее использование этого стерина из ЛНП. Белково-энергетическая недостаточность в плане оценки состояния липидного спектра характеризуется перегруженностью ЛНП холестерином, неполнотой использования его тканями для процессов мембрана- и органогенеза. Можно предположить, что при БЭН образуются токсич-

ческие продукты, протекают активно свободнорадикальные процессы. Свободные радикалы, в том числе активные формы кислорода, модифицируют ЛП, в частности ЛНП. При этом узнавание их В, Е-рецепторами нарушается и их избыточное количество циркулирует в кровотоке.

Таблица 3 – Параметры общего холестерина и холестерина плазменных липопротеинов в крови у различных категорий детей с белково-энергетической недостаточностью

	Холестерин ЛВП, ммоль/л	Холестерин ЛНП, ммоль/л	Холестерин ЛОНП, ммоль/л	Коэффициент атерогенности
I степень БЭН	1,49±0,15 -7%	2,56±0,25* +45%	0,91±0,35* +44%	2,6±0,5 +27%
II степень БЭН	1,68±0,22 +5%	3,08±0,29* +75%	0,44±0,02* -30%	2,07±0,27 +1%
III степень БЭН	1,49±0,36 -7%	3,48±0,26* +97%	0,4±0,1* -36%	3,1±0,1* +51%
Доношен- ные	1,49±0,2 -6%	2,6±0,19* +38%	0,43±0,02* -41%	1,81±0,12* +24%
Недоношен- ные	1,6±0,15 +1%	3,07±0,22* +52%	1,4±0,32* +49%	2,91±0,45* +51%
1 полугодие	1,57±0,17 +1%	2,87±0,22* +64%	1,4±0,32* +58%	2,91±0,45 +29%
2 полугодие	1,56±0,15 -7%	3,03±0,26* +65%	0,43±0,02* -56%	1,81±0,12 -6%
Мальчики	1,65±0,65 +1%	3,21±0,3* +89%	0,93±0,35 +48%	3,81±1,14* +86%
Девочки	1,5±0,15 +1%	2,73±0,18* +44%	0,4±0,03* -66%	2,83±0,23 +6%

Примечание: * – статистически значимые отличия ($p < 0,05$) от показателей группы сравнения

Неоднозначны изменения содержания холестерина в составе ЛОНП, главной задачей которых является транспорт эндогенно синтезированных в печени ацилглицеринов. У детей с I степенью тяжести БЭН, детей мужского пола, 1 полугодия жизни и родившихся недоношенными данный показатель значительно повышен, так же как и холестерин ЛНП. Это, по-видимому, говорит о серьезных нарушениях усвоения холестерина тканями, так как apoB100, входит в состав ЛОНП, является общим и для ЛНП и обеспечивает связывание этих частиц с тканевым рецептором ЛНП.

Стойкое снижение содержания холестерина ЛОНП при БЭН II-III степенях недостаточности питания (таблица 3), по-видимому, можно объяснить исключительно рациональным использованием холестерина ЛОНП тканями для обеспечения минимальной потребности в пластическом материале.

Очевидно, можно предположить, что разнонаправленность изменений холестерина ЛОНП у доношенных (-41%; $p < 0,05$) и недоношенных (+49%; $p < 0,05$) детей; детей первого (+58 %; $p < 0,05$) и второго (-56%; $p < 0,05$) полугодий жизни связано с увеличением количества тканевых рецепторов связывания ЛОНП у физиологически более зрелых детей; а у девочек, по-видимому, с исходно большим их количеством, обусловленным гендерной принадлежностью. Имеются мнения, что при тяжелых нарушениях у детей с БЭН III степени в мембранах клеток снижается липопротеинлипазная активность [Скворцова В.А., Нетребко О.К., Боровик Т.Э., 2011; Нечаева Г.И., Друк И.В., Лялюков Е.А., 2013].

Небезынтересным является тот факт, что у обследованных нами девочек первого года жизни с нормальной массой тела содержание холестерина в ЛОНП значительно выше, чем у мальчиков (+48%; $p < 0,05$) при отсутствии различий в других показателях липидного обмена, что говорит о различии данного показателя по гендерному признаку уже на первом году и необходимости учитывать этот факт при оценке здоровья детей.

Как показывают результаты наших исследований, характер перестройки соотношений холестерина ЛВП, холестерина ЛНП, холестерина ЛОНП, приводит к значительному увеличению параметров коэффициента атерогенности в первую очередь у мальчиков (+86%; $p < 0,05$; $3,81 \pm 1,14$); у детей, гестационный возраст при рождении у которых был менее 38 недель (+51%; $p < 0,05$; $2,91 \pm 0,45$), а также у детей с тяжелой формой БЭН (+51%; $p < 0,05$; $3,1 \pm 0,1$) (таблица 3). Развитие дислипотеинемии по атерогенному типу при БЭН вероятно преимущественно в первое полугодие жизни (повышение коэффициента атерогенности +29 %; $p < 0,05$) и этого не происходит у детей в возрасте 7-12 месяцев. Это согласуется с данными, о том, что 3/5 от общего пятикратного возрастания холестерина ЛНП, происходящего с момента рождения до созревания человека, имеет место в раннем грудном возрасте [Andersen G.E. et al. цит. по А.И. Киорину, 1981], что дети способны поддерживать тот ранговый уровень сывороточного холестерина, который фиксируется у них к 6 месяцу жизни [Labarthe D., Eissa M., Vara C., 1981; Sporik R., Johnstone J.H., Cogswell J.J., 1991].

Выявленный в настоящей работе характер изменений липидного обмена у детей первого года жизни по атерогенному типу при формировании у них синдрома БЭН с развитием дефицита массы тела в соответствии с гипотезой «фетального программирования» Баркера, одним из первых установивших связь между размерами тела при рождении и развитием патологии в сердечно-сосудистой системе и обмена веществ [Godfrey K.M., Barker D.J., 2000], позволяет предположить у ряда категорий детей с нарушением нутритивного статуса возможность реализации атеросклеротического процесса на более поздних этапах онтогенеза и быть предиктором заболеваний сердечно-сосудистой системы. Доказательством этому служат данные ряда исследований [Barker D.J. et al., 1993; Boulton J., 1994].

Выявлено, что реализация феномена трэкинга относительно плазменных липопротеинов носит отсроченный характер, начинает определяться только после 4 лет, а достоверно чаще начинают выявляться в возрастной группе 10-14 лет у мальчиков [Ташкова М.Н., 2004; Кельмансон И.А., 2005; Ларионова В.И., 2005; Boulton J., 1994]. Показано также, что показатели общего холестерина и холестерина ЛНП, апопротеина В были более высокими у взрослых 50-53 лет, которые имели малую массу тела при рождении [Barker D.J. et al., 1993]. Следовательно, ряд категорий детей, перенесших состояние белково-энергетической недостаточности в возрасте до первого года, формируют группу риска по развитию атеросклероза в более поздних сроках онтогенеза. Это обосновывает необходимость включения исследования спектра липопротеинов плазмы в клинико-лабораторный мониторинг из здоровья, начиная с младшего школьного возраста.

Таким образом, нарушения нутритивного статуса у детей первого года жизни имеет свои особенности, отражающие метаболическую картину патологического состояния в зависимости от скорости развития нарушений и их тяжести, пола ребенка, гестационного возраста при рождении, что имеет значение для диагностики, мониторинга состояния и эффективности лечения, прогноза последствий.

ВЫВОДЫ

1. Установлено, что в антенатальном периоде предикторами формирования белково-энергетической недостаточности являются: патологическое течение беременности (угроза прерывания беременности, внутриутробные инфекции); вредные привычки и пристрастия родителей, что обуславливает пренатальную форму белково-энергетической недостаточности в 69,2% случаев; следствием неблагоприятного течения антенатального периода являются: преждевременные роды, которые отмечались у 55,8% матерей детей с БЭН.

2. Выявлено, что в постнатальном периоде причинами нарушения энергопластического баланса у детей являются врожденные пороки развития сердечно-сосудистой, нервной и пищеварительной систем (36,5%; $p < 0,05$), пищеварительная недостаточность (76,9%; $p < 0,05$), хронические заболевания (64,5%; $p < 0,05$) детей; приводят к задержке психомоторного развития (36,5%; $p < 0,05$).

3. Следует отметить, что при белково-энергетической недостаточности у детей первого года жизни наблюдается при сохранении уровня белка в пределах нормы увеличении γ -глобулинов, а при БЭН высоких степеней также α_2 -глобулинов. Происходит анаэробизация окисления глюкозы с увеличением содержания лактата, что сопровождается развитием лактаацидоза, у доношенных детей, а также детей второго полугодия жизни, что присуще преимущественно для детей женского пола. Отмечается повышение содержания пирувата, ассоциированный с дефицитом мышечной массы тела.

4. Показано, что адаптационно-компенсаторные процессы, направленные на стабилизацию уровня глюкозы крови у детей первого года жизни с белково-энергетической недостаточностью, характеризуются достаточностью и соотносятся со снижением содержания пирувата у детей первого полугодия жизни (-45%; $p < 0,05$); детей женского пола (-28%) $p > 0,05$). Недостаточность механизмов поддержания уровня глюкозы крови со снижением ее содержания, соотносящимся с увеличением содержания пирувата характерна: для детей мужского пола (-35%; $p < 0,05$ глюкозы и +30%; $p < 0,05$ пирувата); детей второго полугодия жизни (-29%; $p > 0,05$ глюкозы и +65%; $p < 0,05$ пирувата).

5. Установлено, что метаболический профиль нарушения нутритивного статуса имеет специфические черты в зависимости от пола ребенка: у мальчиков – повышение содержания лактата и пирувата (+30%; $p < 0,05$), нарастание уровней как холестерина ЛНП (+89%; $p < 0,05$), так и холестерина ЛОНП (+48%; $p < 0,05$), что приводит к значительному отклонению коэффициента атерогенности (+86%; $p < 0,05$); у девочек - снижение содержания пирувата (-28%), сочетающееся со значительным увеличением содержания лактата (+93%; $p < 0,05$) и вероятность лактаацидоза; повышение холестерина ЛНП (+44%; $p < 0,05$) на фоне снижения холестерина ЛОНП (-66%; $p < 0,05$) и стабильность параметров коэффициента атерогенности.

6. Выявлено, что белково-энергетическая недостаточность создает благоприятный преморбидный фон для манифестации железодефицитной анемии, наиболее чувствительным критерием которой можно признать коэффициент насыщения трансферрина. При этом риски развития не определяются полом ребенка, но более высоки у детей первого полугодия жизни и детей в начальной (I степени) БЭН, как состояния острой адаптации.

7. Состояние белково-энергетической недостаточности на первом году жизни формирует преморбидный фон для возможной инициации механизма атерогенеза, при этом риски по увеличению коэффициента атерогенности наиболее велики у детей мужского пола (+86%;

$p < 0,05$); у детей, родившихся недоношенными (+51%; $p < 0,05$); при белково-энергетической недостаточности, характеризующиеся (+51%; $p < 0,05$) III степенью тяжести; при развитии синдрома БЭН в первом полугодии жизни (+29%). Риски инициации атерогенеза у детей младшего возраста при белково-энергетической недостаточности не формируются: у детей женского пола; если состояния БЭН развивается во втором полугодии жизни.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При мониторинге развития здоровых детей следует учитывать гендерные отличия по содержанию триацилглицеринов и холестерина ЛОНП с первого года жизни.
2. Целесообразно определение содержания пирувата крови при нарушениях нутритивного статуса, который коррелирует со степенью дефицита мышечной массы.
3. Рационально включение данных о перенесенном синдроме БЭН в первом полугодии жизни в самостоятельную рубрику амбулаторной карты ребенка и в переводном эпикризе для взрослой поликлиники, как потенциальной группе риска развития атеросклеротического процесса уже в подростковом и юношеском возрасте с необходимостью мониторинга липидного спектра.
4. При наличии предикторов БЭН, целесообразно помимо исследования для выявления риска развития железодефицитной анемии-количество эритроцитов, уровня гемоглобина и трансферрина, рационально исследовать коэффициент насыщения трансферрина, как наиболее тонкого и чувствительного биохимического индикатора возможности развития железодефицитной анемии.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Необходимо изучение легких начальных форм БЭН и предикторов их формирования. Углубленное изучение липидного профиля у детей 1 полугодия жизни с БЭН, особенно у детей мужского пола с целью формирования группы риска и необходимости проспективного исследования в старшем детском, подростковом возрасте и во взрослом состоянии, с целью выявления доклинических форм атерогенеза.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Естественные метаболиты как лиганды межмолекулярных взаимодействий, лежащих в основе лабораторных технологий / О.А.Гусякова, Ф.Н. Гильмиярова, **И.В. Горбачева** [и др.] // Материалы конференции. Всероссийская конференция «Медицинская лабораторная диагностика: будущее и инновации». Санкт-Петербург 6-7 ноября 2014 г. – С. 24-25.
2. Предрасположенность к herpes simplex virus – 1 в зависимости от группы крови и резус-фактора / О.А. Гусякова, Е.А. Шахнович, **И.В. Горбачева** [и др.] // В сборнике: Актуальные проблемы и достижения в медицине. Сборник научных трудов по итогам международной межвузовской научно-практической конференции. Некоммерческое партнерство «Инновационный центр развития образования и науки». – 2014. – С. 64-66.
3. ***Необходимость лабораторного контроля при назначении беременным витаминно-минеральных комплексов** / Ф.Н.Гильмиярова, В.М. Радомская, **И.В. Горбачева** [и др.] // Медицинский альманах. – 2015. – № 2 (37). – С. 138-141.
4. ***Необходимость разработки референтных значений содержания витаминов в крови** / О.А.Гусякова, Ф.Н. Гильмиярова, **И.В. Горбачева** [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. – 2015. – №9 (60). – С. 130-131.

5. Метаболическое зондирование минорными компонентами обмена процессов межмолекулярного взаимодействия / Ф.Н. Гильмиярова, Е.А. Рыскина, **И.В. Горбачева** [и др.] // Зубаировские чтения: новое в коагулологии. Медицинская биохимия: достижения и перспективы. – 2015. – С. 36-40.
6. ***Структурно–регуляторный потенциал лактата** / Ф.Н. Гильмиярова, Н.А. Колотьева, **И.В. Горбачева** [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2016. – №2. – С. 79-89.
7. Интермедиаты в регуляции межмолекулярного взаимодействия в лигандных технологиях / Ф.Н. Гильмиярова, В.М. Радомская, **И.В. Горбачева** [и др.] // Лаборатория. – 2016. – №1. – С. 11-12.
8. ***Регистрация и учет расходных материалов, анализ количества и качества проведенных исследований в отделе ПЦР–диагностики иммунологической лаборатории** / Мельник К.Н., Баишева Г.М., Алпатова Т.А., Шадрина Л.В., Кучеров Д.И., Горбачева И.В., Потехина В.И.), Гуркова Е.А., Гильмиярова Ф.Н. // Свидетельство для государственной регистрации программы для ЭВМ № 201611308; заявка № 2018109670 от 08.12.2015; зарегистрировано в Реестре программ для ЭВМ 29.01.2016.
9. ***База данных для планирования проведения сроков постановок в отделе иммуноферментной диагностики клинической лаборатории** / Мельник К.Н., Баишева Г.М., Алпатова Т.А., Горбачева И.В., Потехина В.И., Гильмиярова Ф.Н. // Свидетельство для государственной регистрации базы данных №2016620583 от 08.12.2015; зарегистрировано в Реестре баз данных 12.05.2016.
10. Role of the metabolic minor components in the regulation of intermolecular interaction / F. Gilmiyarova, N. Kolotyeva, **I. Gorbacheva** [et al.] // Journal of Biosciences and Medicines. – 2016. № 4. – P. 28-35.
11. ***Лактат: есть ли тупик метаболизма?** / Н.А. Колотьева, В.И. Потехина, **И.В. Горбачева** [и др.] // Наука молодых – Eruditio Juvenium. – 2016. – №1. – С. 28–32.
12. ***Энергодефицитное состояние-основа гипотрофии и коморбидной патологии у детей** / Ф.Н. Гильмиярова, Д.В. Печкуров, **И.В. Горбачева** [и др.] // Медицинский альманах. – 2016. – № 2 (42). – С. 60-62.
13. ***Белок-лигандные взаимодействия: влияние минорных компонентов метаболизма** / Ф.Н. Гильмиярова, Е.А. Рыскина, **И.В. Горбачева** [и др.] // Сибирское медицинское обозрение. – 2017. – №6(108). – С. 12-21.
14. Прогнозируемая и экспериментально подтвержденная роль пирувата и лактата в межмолекулярном взаимодействии белковых структур / Ф.Н. Гильмиярова, В.М. Радомская, **И.В. Горбачева** [и др.] // Здоровье, демография, экология финно-угорских народов. – 2017. – №3. – С. 58-60.
15. ***Пат. № 2613366 С1 Российская федерация, С12Q 1/04, С12N 1/20, С12R 1/32. Способ культуральной диагностики инфицированности туберкулезом** / Гильмиярова Ф.Н., Радомская В.М., Родионова Ю.Д., Гусякова О.А., Горбачева И.В., Лямин А.В. ; заявитель и патентообладатель. – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Самарский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации. – №2016100474; заявл. 11.01.2016; опубл. 16.03.2017; Бюл. № 8. – 6 с.

16. Биомолекулы и взаимодействие между ними / Е.А. Рыскина, Ф.Н. Гильмиярова, **И.В. Горбачева** [и др.] // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2017. – №6-1. – С. 97-101.
17. ***Особенности пищевого статуса вегетарианцев** / Д.О. Горбачев, О.В. Сазонова, **И.В. Горбачева** [и др.] // Профилактическая медицина. – 2018. – №3(21). – С. 51-56.
18. ***Программный комплекс, по индивидуальной оценке, пищевого статуса** / Горбачев Д.О., Сазонова О.В., Бородина Л.М., Гаврюшин М.Ю., Горбачева И.В. // Свидетельство для государственной регистрации программы для ЭВМ № 2018615020; заявка № 2018612398 от 02.03.2018. зарегистрировано в Реестре программ для ЭВМ 23.04.2018.
19. **Горбачева, И.В.** Метаболические основы белково-энергетической недостаточности у детей раннего возраста / **И.В. Горбачева**, Ф.Н. Гильмиярова, Д.В. Печкуров // Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей. Материалы XXVI Конгресса детских гастроэнтерологов России и стран СНГ. – М.: Издательство ИД "Медпрактика-М", 2019. – С. 26-29.
20. ***Группа крови как предиктор гликемии и лактатемии у пациентов в критическом состоянии** / В.И. Кузьмичева, Ф.Н. Гильмиярова, **И.В. Горбачева** [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. – 2019. – №64(4). – С. 216-220.
21. **Горбачева, И.В.** Метаболические предпосылки нарушения нутритивного статуса у детей / **И.В. Горбачева**, Ф.Н. Гильмиярова, Д.В. Печкуров // II Объединенный научный форум, VI Съезд физиологов СНГ, VI Съезд биохимиков России, IX Российский симпозиум «Белки и пептиды». Научные труды. Том 2. – М.: Издательство «Перо», 2019. – С.212.
22. **Горбачева, И.В.** Копрологические синдромы у детей первого года жизни с белково-энергетической недостаточностью / **И.В. Горбачева**, О.Ю. Кузнецова, Ф.Н. Гильмиярова [и др.] // Сборник научных трудов XVII Всероссийской научно–практической конференции молодых ученых и специалистов «ЮУНМУ. Медицинская наука и клиническая практика». – Челябинск: Издательство Южно–уральского государственного медицинского университета, 2019. – С. 38–40.
23. ***Характеристика метаболического статуса детей первого года жизни с белково-энергетической недостаточностью в зависимости от гестационного возраста при рождении** / **И.В. Горбачева**, О.Ю. Кузнецова, Ф.Н. Гильмиярова [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. – 2020. – №65(7). – С.405-410.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ:

1. АТФ-аденозинтрифосфат
2. Алат-аланинаминотрансфераза
3. Асат- аспартатаминотрансфераза
4. БЭН- белково-энергетическая недостаточность
5. ЛДГ – лактатдегидрогеназа
6. ЛВП- липопротеин высокой плотности
7. ЛНП-липопротеин низкой плотности
8. ЛОНП- липопротеин очень низкой плотности