

**ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА ПО НАДЗОРУ В СФЕРЕ ЗАЩИТЫ ПРАВ
ПОТРЕБИТЕЛЕЙ И БЛАГОПОЛУЧИЯ ЧЕЛОВЕКА
ФЕДЕРАЛЬНОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ НАУКИ
«ФЕДЕРАЛЬНЫЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР МЕДИКО-ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ
ТЕХНОЛОГИЙ УПРАВЛЕНИЯ РИСКАМИ ЗДОРОВЬЮ НАСЕЛЕНИЯ»**

На правах рукописи

**ТОЛМАЧЕВА
ОЛЬГА ГЕННАДЬЕВНА**

**ОСОБЕННОСТИ ДИСФУНКЦИЙ БИЛИАРНОЙ СИСТЕМЫ И ИХ
МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ КОРРЕКЦИЯ У ДЕТЕЙ, ПРОЖИВАЮЩИХ В
УСЛОВИЯХ ВОЗДЕЙСТВИЯ АНТРОПОГЕННЫХ ФАКТОРОВ (СВИНЕЦ,
ХРОМ, МАРГАНЕЦ, НИКЕЛЬ)**

14.01.08 – Педиатрия

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель
доктор медицинских наук
профессор
Е.С. Голованова
Научный консультант
доктор медицинских наук
И.А. Плотникова

Пермь - 2014

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. АНАЛИТИЧЕСКИЙ ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	11
1.1 Проблемы билиарных дисфункций у детей в условиях воздействия химических факторов техногенного происхождения.....	11
1.2 Современные представления о патогенезе билиарных дисфункций.....	29
1.3 Современные технологии диагностики, профилактики и лечения билиарных дисфункций у детей.....	27
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ, МЕТОДЫ И ОБЪЕМ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	38
ГЛАВА 3. ПАТОЛОГИЯ БИЛИАРНОЙ СИСТЕМЫ В СТРУКТУРЕ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ У ДЕТЕЙ, ПРОЖИВАЮЩИХ В УСЛОВИЯХ ВОЗДЕЙСТВИЯ ТЯЖЕЛЫХ МЕТАЛЛОВ.....	50
3.1 Характеристика среды обитания и особенности заболеваемости патологией билиарной системы у детей на территориях с различным уровнем антропогенной нагрузки.....	50
3.2 Сравнительный анализ содержания тяжелых металлов в биосредах у детей с билиарными дисфункциями в условиях различной антропогенной нагрузки.....	53
ГЛАВА 4. КЛИНИКО-АНАМНЕСТИЧЕСКИЕ, ЛАБОРАТОРНЫЕ, ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ БИЛИАРНОЙ ПАТОЛОГИИ И ДАННЫЕ РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ВЕРХНИХ ОТДЕЛОВ ЖКТ У ДЕТЕЙ С КОНТАМИНАЦИЕЙ БИОСРЕД ТОКСИКАНТАМИ ПРОМЫШЛЕННОГО ПРОИЗВОДСТВА.....	62
4.1 Особенности анамнеза у детей с билиарными дисфункциями и контаминацией биосред токсикантами промышленного производства.....	62
4.2 Физическое и нервно-психическое развитие детей.	65

4.3 Особенности клинической картины билиарных дисфункций у детей с контаминацией биосред токсикантами промышленного производства.....	67
4.4 Данные лабораторного обследования.....	71
4.5 Функциональные особенности билиарной системы и данные рентгенологического исследования верхних отделов желудочно-кишечного тракта у детей с контаминацией биосред токсикантами промышленного производства.....	74
ГЛАВА 5. ОСОБЕННОСТИ ВЕГЕТАТИВНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ ПО ДАННЫМ КАРДИОИНТЕРВАЛОГРАФИИ У ДЕТЕЙ С БИЛИАРНЫМИ ДИСФУНКЦИЯМИ И КОНТАМИНАЦИЕЙ БИОСРЕД ТОКСИКАНТАМИ ПРОМЫШЛЕННОГО ПРОИЗВОДСТВА.....	85
ГЛАВА 6. АНАЛИЗ ВЗАИМОСВЯЗЕЙ МЕЖДУ КЛИНИКО-АНАМНЕСТИЧЕСКИМИ, ЛАБОРАТОРНЫМИ, ФУНКЦИОНАЛЬНЫМИ ПОКАЗАТЕЛЯМИ И УРОВНЕМ КОНТАМИНАЦИИ БИОСРЕД ТЯЖЕЛЫМИ МЕТАЛЛАМИ.....	94
ГЛАВА 7. ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ОПТИМИЗИРОВАННОЙ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ КОРРЕКЦИИ БИЛИАРНЫХ ДИСФУНКЦИЙ У ДЕТЕЙ, ПРОЖИВАЮЩИХ В УСЛОВИЯХ ВОЗДЕЙСТВИЯ АНТРОПОГЕННЫХ ФАКТОРОВ.....	98
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	109
ВЫВОДЫ.....	121
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	124
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	125
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	126
ПРИЛОЖЕНИЕ.....	142

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы Болезни печени и желчевыводящих путей среди всех болезней желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) занимают лидирующие позиции, уровень заболеваемости достигает от 100 до 364‰ (Шашель В.А., 2008). В структуре неинфекционных заболеваний ЖКТ у детей в 30–50% случаев встречается функциональная патология желчевыводящих путей (Урсова Н.И., Римарчук Г.В., Краснова Е.И., 2002, Минушкин О.Н., 2011). Многие авторы рассматривают дисфункции билиарного тракта, как вариант психосоматической патологии, частота регистрации которой в структуре показателей детской заболеваемости увеличилась за последние годы в 2 раза (Белоусов Е.А. и соавт., 2006; Брызгунов И.П., 2010). Повышенный интерес к изучению функциональных расстройств билиарного тракта у детей объясняется не только их широким распространением, но и высоким риском формирования органической патологии (Коровина Н.А., 2005, Захарова И.А., 2003). В настоящее время функциональные нарушения желчевыводящих путей рассматриваются как преморбидное состояние, которое при длительном течении может привести к развитию хронического холецистита, холецистохолангита и желчнокаменной болезни (Ильченко А.А., 2010, Баранов А.А. и соавт., 2005).

Установлено, что в этиологии дисфункций гепатобилиарной системы вклад факторов окружающей среды может составлять от 14% до 36% (Волкова Г.А., Цуканов В.В., 2004). В районах с неблагоприятной санитарно-гигиенической обстановкой билиарная патология встречается у детей в 3-4 раза чаще, чем на условно «чистых» (Кожеватов Е.Д., Савельева Л.Ю., 2002; Шашель В.А., 2008). На территориях экологически неблагополучных регионов РФ приоритетными загрязнителями окружающей среды являются ароматические углеводороды, алифатические спирты, альдегиды, марганец, хром, свинец, никель и фенол. Отсутствие научно обоснованных представлений о механизмах формирования патологии желчного пузыря и печени у детей, проживающих в условиях воздействия неблагоприятных антропогенных факторов, препятствует разработке

высокоэффективных методов лечения и профилактики (Зайцева Н.В., Устинова О.Ю., Аминова А.И., 2011).

Следовательно, выявление особенностей формирования гепатобилиарной патологии, и в первую очередь БД, у детей при воздействии неблагоприятных антропогенных факторов является актуальной задачей, решение которой позволит проводить своевременную диагностику, эффективную профилактику трансформации функциональных нарушений в хронический патологический процесс и снизить распространенность болезней печени и желчного пузыря на территориях санитарно-гигиенического неблагополучия.

Цель работы: выявить особенности билиарных дисфункций у детей в условиях воздействия антропогенных факторов (свинец, марганец, хром, никель) и обосновать их медикаментозную коррекцию и профилактику.

Задачи исследования:

1. Изучить заболеваемость патологией билиарной системы у детей, проживающих на территории воздействия антропогенных факторов (свинец, хром, никель, марганец) и провести сравнительный анализ содержания металлов в биосредах больных с различным уровнем антропогенной нагрузки.

2. Оценить особенности клинико-лабораторных, вегетативных и моторно-тонических нарушений желчевыводящих путей, желчного пузыря, желудка и двенадцатиперстной кишки у детей, проживающих в условиях воздействия антропогенных факторов различной степени интенсивности (свинец, хром, никель, марганец).

3. Доказать, что моторно-тонические и эвакуаторные нарушения желчевыводящей системы у детей, проживающих в условиях воздействия антропогенных факторов, формируются на фоне нарушения функционирования и взаимодействия разных звеньев ВНС.

4. Установить причинно-следственные связи клинико-лабораторных показателей с повышенным уровнем содержания в крови марганца, свинца, хрома и никеля.

5. Обосновать программу медикаментозной коррекции дисфункций билиарной системы и снижения степени токсикантной нагрузки у детей, проживающих в условиях воздействия тяжелых металлов, и оценить клиническую эффективность разработанных лечебных мероприятий.

Научная новизна:

Впервые установлены закономерности повышения в крови у детей с БД уровня металлов (марганца, свинца, хрома и никеля) за счет снижения их активного транспорта в гепатоцитах (марганец, свинец) и нарушения пассивной диффузии в желчь по градиенту концентрации (хром, никель).

Показано, что билиарные дисфункции у детей, проживающих в условиях воздействия антропогенных факторов, формируются на фоне нарушения функционирования и взаимодействия разных звеньев ВНС и проявляются моторно-тоническими и эвакуаторными нарушениями (гипертонус сфинктеров желчевыводящих путей, гипокинез желчного пузыря) на фоне дискинезии ДПК и гепатоцеллюлярной дисфункции (повышение активности АСТ). Отличительными особенностями билиарных дисфункций у детей с доказанной контаминацией марганца, свинца, хрома и никеля в трех биосредах являются: дисбаланс окислительно-восстановительной системы (снижение АОА, повышение МДА), нарушение цитокиновой регуляции (снижение уровня концентрации ИЛ-10) и иммунное воспаление (гипериммуноглобулинемия А, высокая фагоцитарная активность лейкоцитов) на фоне смещения гуморального ответа организма в сторону гиперпродукции общего иммуноглобулина Е.

Выявлены вид и параметры моделей зависимости клинико-лабораторных показателей (повышение активности АСТ, повышение общего иммуноглобулина Е, снижение АОА, повышение МДА, гипериммуноглобулинемия А, высокая фагоцитарная активность лейкоцитов), параметров дисфункции разных звеньев ВНС (ПВ, СВ, ГВ, СИЦ), моторно-тонических и эвакуаторных нарушений желчного пузыря, желчевыводящих путей (объемный расход желчи, время максимального сокращения желчного пузыря, дисхолия) от концентрации свинца, хрома, никеля и марганца в крови. Это позволило отнести дисфункции билиарной

системы, сформированные при участии соединений свинца, марганца, хрома и никеля, к фактору, усиливающему уровень токсикантной нагрузки у пациентов, и определить перспективное направление в лечении детей, проживающих на экологически неблагоприятных территориях.

Впервые предложен комплекс медикаментозной коррекции, направленный на токсикокинетику металлов, способствующий их эскреции с желчью за счет нормализации секреторных и моторно-тонических функций аппарата желчеотделения, путем назначения препарата гиосцина бутилбромида с дальнейшей энтеральной сорбцией (лигнин гидролизный). Применение препаратов, обладающих гепатопротекторным и детоксицирующими свойствами (хофитол, эслидин) направлено на устранение негативных токсикодинамических эффектов металлов на этапе их метаболизма в печени за счет стабилизации клеточных мембран и восстановления сульфгидрильных связей.

Получены доказательства высокой клинической эффективности примененного комплекса лечения у детей с БД и контаминацией биосред металлами: существенное улучшение функционирования всех звеньев и уровней ВНС, нормализация гомеостатических параметров, моторно-тонической и эвакуаторной функции желчного пузыря, ЖВП, 12-ти перстной кишки, наряду с достоверным снижением концентрации свинца, марганца, хрома и никеля в крови после лечения.

Практическая ценность:

Выявлены особенности формирования билиарных дисфункций у детей, проживающих в условиях воздействия тяжелых металлов.

Представлены критерии выбора детей с билиарной дисфункцией и превышением референсных значений содержания свинца, хрома, никеля и марганца в крови для проведения лечебно-профилактических мероприятий.

Разработана схема медикаментозной коррекции, направленная на купирование гомеостатических нарушений, моторно-тонической и эвакуаторной функции желчевыводящих путей, желчного пузыря, желудка и ДПК,

нормализацию функционирования вегетативной нервной системы и снижение степени контаминантной нагрузки.

Внедрение в практику:

Особенности течения билиарных дисфункций у детей, проживающих в экологически неблагоприятных регионах, с повышенным содержанием токсикантов в биосредах организма, изложены в публикациях, докладах на конференциях разного уровня и информационных письмах практическому здравоохранению.

Результаты исследования используются в практической деятельности педиатрического отделения ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения», в педагогическом процессе на кафедре пропедевтики детских болезней Пермской государственной медицинской академии, на кафедрах Пермского государственного педагогического университета и Пермского государственного национального исследовательского университета.

Положения, выносимые на защиту:

1. Для детского населения, проживающего на территориях с нарушением гигиенических нормативов по содержанию в атмосферном воздухе металлов (свинец, марганец, никель и хром), характерно: высокий уровень заболеваемости патологией билиарной системы и неблагоприятные прогнозные показатели; превышение референсных значений содержания в крови марганца, свинца, никеля, хрома на фоне нарушения механизмов экскреции их с желчью.

2. Клинико-лабораторные параметры, моторно-тонические и эвакуаторные нарушения желчного пузыря, желчевыводящих путей, показатели дисфункции регуляторного, адаптационного и гуморально-метаболического звеньев ВНС, отражающие особенности течения дисфункций билиарной системы у детей, находятся в причинно-следственных связях с уровнем содержания марганца, свинца, никеля, хрома в крови.

3. Использование патогенетически обоснованной схемы усиления элиминации из организма соединений тяжелых металлов, путем медикаментозной

коррекции дисфункций билиарной системы у детей, включающей препараты цитопротекторного, метаболического и вегетотропного действия в комбинации с энтеральной сорбцией, способствует достоверному улучшению гомеостатических параметров, нормализации функционирования вегетативной нервной системы и моторно-тонической функции желчного пузыря, верхних отделов желудочно-кишечного тракта на фоне достоверного снижения содержания металлов в крови (свинец, марганец, хром и никель).

Апробация материалов диссертации.

Диссертация апробирована на заседании Ученого Совета ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека 24 мая 2013 года. Результаты исследования доложены и обсуждены на 13-м Международном Славяно-Балтийском форуме «Санкт-Петербург-2011», на 17-ой Российской Гастроэнтерологической Неделе (Москва 2011), на 8-ой Северо-Западно научной гастроэнтерологической сессии (СПб, 2011), 14-м Международном Славяно-Балтийском форуме «Санкт-Петербург-2012», на 4-м Санкт-Петербургском международном научно-медицинском фестивале «Врач – Провизор – Пациент» (СПб, 2012).

Личный вклад автора. Автором лично составлена программа научного исследования, проведен анализ государственных форм статистики заболеваний и первичной медицинской документации. Автор лично осуществляла непосредственный отбор, последующее лечение и наблюдение детей с билиарными дисфункциями, проживающих в различных санитарно-гигиенических условиях. Формирование целей и задач исследования, статистическая обработка, концептуальный анализ фактического материала и обобщение результатов полностью проведены автором работы.

Объем и структура диссертации. Диссертационная работа изложена на 167 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания объема и методов исследования, пяти глав о результатах собственных

исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, приложения и списка литературы, включающего 162 источников, в том числе 117 отечественных и 45 зарубежных авторов. Работа иллюстрирована 30 таблицами и 22 рисунками.

Публикации. По материалам исследования опубликованы 20 печатных работ, в том числе 4 – в изданиях, рекомендованных ВАК РФ.

ГЛАВА 1. АНАЛИТИЧЕСКИЙ ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Проблемы билиарных дисфункций у детей в условиях воздействия химических факторов техногенного происхождения

За последние двадцать лет, несмотря на постоянное развитие современных методов диагностики и лечения, отмечается отчетливый рост числа населения, страдающего патологией пищеварительного тракта. В России заболеваемость болезнями желудочно-кишечного тракта по всем нозологическим формам в 2011 г. составила 8698,7 случаев на 100 тыс. детского, 6841,7 на 100 тыс. подросткового и 2358,3 случаев на 100 тыс. взрослого населения [9, 54]. Распространенность хронических заболеваний органов пищеварения в различных регионах России среди детей и подростков выросла за последние 10 лет на 40% и составляет в среднем 124,2 случая на 1000 детского населения, [9]. По данным научного прогнозирования, в ближайшие 15-20 лет эти показатели могут увеличиться на 30-50% за счет роста числа болезней, в основе которых лежат стрессовые, дискинетические и метаболические механизмы [64, 135].

В структуре общей заболеваемости всех возрастных групп населения болезни органов пищеварения занимают третье место, а у детей и подростков они выходят на второе, уступая только заболеваниям дыхательной системы [6, 100]. Так, за последние годы в структуре показателей детской заболеваемости в два раза увеличилась психосоматическая патология, то есть нарушение адаптации, к которым относится и дисфункция билиарного тракта [3, 13, 18, 101, 125, 137, 141]. Принято считать, что патология билиарного тракта развивается преимущественно у детей школьного возраста. Однако исследования последних лет доказали, что в настоящее время билиарные функциональные расстройства все чаще диагностируются у детей дошкольного возраста, при этом среди заболевших преобладают лица женского пола [12, 25, 85, 99, 104].

Среди всей патологии желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) болезни печени и желчевыводящих путей занимают лидирующие позиции, уровень заболеваемости данной патологией в РФ достигает 20-36% [15, 106]. За

последние пять лет первичная неинфекционная заболеваемость увеличилась с 1,16% до 2,5% [98].

Доказано, что здоровье является показателем качества среды обитания, в связи с этим становится интегральным индикатором медико-экологического благополучия [8, 38, 40]. В последнее десятилетие наблюдается увеличение распространенности болезней, которые связаны с загрязнением окружающей среды. К экозависимым заболеваниям относятся и болезни органов пищеварения [24, 25, 109].

Известно, что ароматические углеводороды, алифатические спирты, альдегиды, марганец, хром, свинец, никель и фенол являются приоритетными загрязнителями окружающей среды на территориях регионов РФ. Данные химические вещества обладают гепатотоксичным действием вследствие своей липофильности и цитотоксичности, в связи с особенностями биотрансформации и элиминации, способствуют формированию, а также усугублению билиарных дисфункций, что приводит к раннему развитию хронического холецистита и желчекаменной болезни у детей [42, 55].

Для формирования хронической патологии ЖКТ патогенетически значимым является хроническое воздействие химических соединений, в том числе тяжелых металлов [38, 93]. В районах с неблагоприятной санитарно-гигиенической обстановкой билиарная патология встречается у детей в 3-4 раза чаще, чем на условно «чистых» территориях [34,37]. Установлено, что в этиологии дисфункций билиарного тракта доля влияния факторов окружающей среды может составлять от 14% до 36% [24, 25, 104].

Недостаточно обоснованы патогенетические и диагностические аспекты дисфункции регуляторно-адаптационных систем у больных с билиарными нарушениями при воздействии неблагоприятных факторов окружающей среды и повышенной концентрации токсикантов в биосредах организма [39].

Человек, проживающий в условиях антропогенного воздействия химических веществ, подвержен постоянному поступлению в организм с воздухом, пищей и водой токсикантов (тяжелых металлов). Основным путем

поступления тяжелых металлов в организм является желудочно-кишечный тракт, который наиболее уязвим к действию техногенных токсикантов.

При нарушении регуляторно-адаптационных систем организма токсиканты могут накапливаться в биосубстратах (биологических жидкостях, тканях организма), вызывать генотоксичное, ферментопатическое, мембранопатологическое действие, нарушать метаболизм клеток, обладать канцерогенным эффектом, изменять патогенетические механизмы различных заболеваний, способствуя возникновению хронической патологии [50, 53].

Согласно литературным данным, уровень токсичных веществ в биосредах организма должен коррелировать с концентрацией загрязняющих веществ в окружающей среде, а гепатобилиарная система принимает активное участие в метаболизме многих химических веществ [50]. Следовательно, можно предположить, что хроническая патология печени и ЖП будет оказывать влияние на кумуляцию одних и выведение других химических веществ, поступающих извне.

Около 95% всех токсических веществ, поступивших в организм, обезвреживаются в печени ее ферментными системами. В результате биотрансформации промышленных токсикантов, как правило, образуются легко растворимые формы, дальнейшая элиминация которых осуществляется почками и ЖКТ [79].

При воздействии токсикантов техногенного происхождения на гепатобилиарную систему развиваются цитотоксические и холестатические повреждения. Первые проявляются некрозом, стеатозом, канцерогенезом печени, другие – нарушением образования и секреции желчи, усилением проницаемости стенки желчевыводящих каналов, дисфункцией микроворсинок эпителия желчных ходов, обеспечивающих ток желчи. Возникающие воспаление или закупорка желчных ходов также приводят к задержке желчи в печени, что в свою очередь, сопровождается развитием желтухи [137].

Контакт с малыми количествами токсикантов не вызывает повреждений печени. Большинство гепатотоксикантов повреждают печень путём прямого

взаимодействия со структурами клеток. В основе действия лежит образование химических связей между токсикантом или продуктами его метаболизма с макромолекулами, сопровождающееся нарушением их физиологических свойств. Холестатические гепатотоксиканты, повреждая желчные ходы, избирательно нарушая механизмы экскреции желчи, угнетают захват гепатоцитами из плазмы крови веществ, подлежащих выведению. Чувствительность к этим веществам у различных людей варьирует в широких пределах, однако эффект носит дозозависимый характер [45].

Постоянное негативное воздействие химических веществ и длительное напряжение биотрансформационных механизмов печени может с течением времени создать благоприятную почву для срыва компенсаторно-приспособительных процессов в печени и развития патологических реакций [55].

Согласно результатам исследований в патогенезе гепатобилиарных нарушений, обусловленных воздействием химических факторов техногенного происхождения являются нарушения свободно-радикального окисления с активацией антиоксидантной системы и ее последующей декомпенсацией в результате истощения антиокислительных резервов, стимуляция нейро-гуморальной регуляции с развитием нейроэндокринного синдрома, нарушения гуморального иммунитета и системы неспецифической защиты организма [55].

Моторно-эвакуаторные нарушения желчного пузыря на ранних стадиях развития билиарной патологии не идентифицируются клинико-лабораторными методами и обнаруживаются только при проведении ультразвукового исследования гепатобилиарной системы [84].

Метаболизм токсикантов в печени обычно протекает в две фазы. Первая фаза включает окислительно-восстановительные реакции с участием цитохрома P450 и гидролиз веществ [28, 123, 126]. С их помощью достигается водорастворимость преимущественно липофильных токсикантов путем образования гидроксильных, карбоксильных или эпоксидных функциональных групп в исходном веществе. На этом этапе могут образовываться вторичные гепатотоксичные метаболиты (биоактивация токсикантов). Данные

функциональные группы участвуют во второй фазе метаболизма – конъюгации с глутатионом, глюкуронидом, сульфатными и ацетатными группами. Этот процесс осуществляется для обезвреживания токсинов и достижения большей растворимости в воде для последующей почечной экскреции. Нарушение второй фазы метаболизма может способствовать накоплению большого количества токсичных продуктов первой фазы [153,160].

В связи с тем, что большинство липофильных гепатотропных токсикантов имеют преимущественно билиарный путь выведения, они повреждают и желчные пути [151, 155]. Воспаление желчного пузыря вызывается как прямым воздействием химических веществ, так и раздражением его слизистой оболочки химически измененной желчью при хроническом холестазе. В большинстве случаев воспалительный процесс в желчном пузыре сочетается с воспалением желчных протоков – холангитом [101].

Доказано, что хром и никель обладают выраженным канцерогенным действием, реализация которого происходит на уровне желудочно-кишечного тракта [2, 75].

Следует отметить, что живые организмы имеют разные механизмы дезинтоксикации в отношении тяжелых металлов. Так, в ответ на токсическое действие ионов свинца, никеля, печень и почки человека увеличивают синтез металлотионинов - низкомолекулярных белков, в состав которых входит цистеин. Высокое содержание в последнем SH-групп обеспечивает связывание ионов металлов в прочные комплексные нетоксичные соединения. Нарушение функции органов детоксикации и экскреции может поддерживать высокие концентрации металлов в организме [28].

В современной научной литературе указаны основные особенности действия техногенных химических веществ и их соединений.

Поступление *хрома* в окружающую среду происходит как из естественных источников (всасывание растениями из почвы, эрозия горных пород и почв, а также, в весьма небольших масштабах, с вулканическими выбросами), так и, главным образом, в результате антропогенной деятельности (использование

хрома, сжигание угля, и, в меньшей степени, добыча руды и производство металла). Токсическое действие хрома зависит от его валентности, чем выше валентность, тем он токсичнее [26, 27]. Имеются убедительные доказательства влияния хрома на липидный обмен, он способен усиливать действие инсулина во всех метаболических процессах, наличие прочных связей хрома с нуклеиновыми кислотами препятствует их денатурации [26]. В основе патогенетического действия хрома лежит способность угнетать тканевое дыхание и изменять активность ферментов. В кровяном русле хром специфически связывается с трансферрином, который служит переносчиком не только железа, но и хрома, что приводит к развитию анемии у пациентов [36, 84]. Хром накапливается в ретикуло-эндотелиальной системе печени, оказывая канцерогенное действие на гепатоциты, что может приводить к активации цитолитических процессов и нарушать реологию желчи [26].

Всосавшийся хром выделяется в основном с мочой и с желчью. Хроническое поражение органов пищеварения заключается в развитии гастрита различной степени выраженности (вплоть до формирования язвенной болезни), а также нарушении функции и структуры ткани печени (от нарушения антитоксической, белковосинтетической, реже пигментной функции до стойких изменений, трактуемых как хронический гепатит). При длительном воздействии хром обладает канцерогенным, нейротоксическим действием, влияет на репродуктивную функцию.

Важнейшими источниками загрязнения *никелем* являются предприятия горнорудной промышленности, цветной металлургии, транспорт. Никель в организме участвует в обмене ДНК, в окислительных реакциях, в обмене жиров и кроветворении. При повышенных концентрациях обладает тропностью к РНК, нарушая внутриклеточный синтез белков, приводя к сенсibilизации желудочно-кишечного тракта и усилению апоптоза клеток билиарной системы [20]. При изучении функционального состояния печени у больных никелевым пневмокониозом были обнаружены нарушения углеводной, белковой и

антитоксической функции печени, а также снижение содержания SH-групп в сыворотке крови [2, 26, 27, 67].

Свинец характеризуется широким спектром вызываемых им токсических эффектов. Основными путями его поступления и элиминации является пищеварительный тракт. Также известен и аэрогенный путь поступления свинца в организм. Наиболее высокие концентрации его обнаруживаются в печени, почках, костной ткани. При персистенции свинца в организме угнетаются процессы дыхания, фосфорилирования и активного транспорта, возникают функциональные и морфологические изменения в митохондриях [4, 11, 71, 145]. Связывание свинца с митохондриями приводит к подавлению их энергетизации, нарушая энергообеспечение гепатоцитов и эпителиальных клеток билиарного тракта [82]. Результатом мембрано- и ферментопатологического действия свинца является нарушение функции митохондрий, приводящее к снижению продукции макроэргов, уменьшению соотношения АТФ/АДФ, падению активности АТФ-зависимых ферментных систем и прежде всего К-Na-АТФазы, на долю которой приходится около 1/3 всей клеточной АТФ, а также Са-Mg-АТФазы. Изменение активности АТФаз ведет к электролитным нарушениям и, в конечном итоге, к изменению мембранного потенциала клетки, в том числе клеток слизистой кишечника и желчевыводящих путей [46, 133, 157].

Такие эссенциальные микроэлементы, как марганец, в повышенных концентрациях, при определенной экспозиции могут вызывать токсический эффект (в норме в организме человека имеется 10-20 мг марганца). **Марганец** обладает выраженными кумулятивными свойствами, накапливаясь, преимущественно, в печени, железах внутренней секреции. Этот микроэлемент принимает участие в окислительно-восстановительных процессах, в фосфорилировании, входит в состав аргиназы, карбоксилазы, оксидаз, щелочной фосфатазы, участвует в синтезе витаминов С и В₁, усиливает обмен белков и обладает симпатотропным действием [2]. Избыток марганца повышает активность печеночных ферментов – аргиназы, пируваткарбоксилазы, супероксиддисмутаза, приводит к нарушению регуляции углеводного и

липидного обменов, биосинтеза холестерина, обладает литогенным действием, нарушает нейровегетативную регуляцию сфинктерного аппарата билиарной системы [42]. Марганец влияет на процессы синтеза белка и нуклеиновых кислот. Он входит в состав активного центра многих ферментов, в частности, является кофактором Mn-супероксиддисмутазы – фермента, обеспечивающего инактивацию супероксид-аниона (важного генотоксичного радикала), а также потенциального ингибитора апоптоза [2, 42, 77]. Основной путь выведения – с желчью, часть которой реабсорбируется в процессе энтерогепатической циркуляции [2].

Таким образом, общими механизмами повреждающего действия металлов на билиарную систему являются:

- угнетение процессов дыхания, фосфорилирования, активного транспорта, что ведет к нарушению энергетического обеспечения эпителиоцитов билиарного тракта;

- прямое повреждение билипидного слоя клеточных мембран с усилением образования свободных перекисных радикалов, что ведет к дистрофическим изменениям билиарного тракта;

- деструкция мембран митохондрий клеточного эпителия с нарушением секреторного аппарата гепатоцитов, что способствует нарушению реологии и синтеза желчи.

Таким образом, антропогенные факторы (марганец, свинец, никель, хром), действуют с одной стороны непосредственно на уровне гепатоцита, вызывая повреждение билипидного слоя клеточных мембран и способствуя изменению активности многих ферментов, а с другой стороны опосредованно через нарушение нейрогуморальной регуляции ДПК, желчного пузыря, сфинктеров и желчевыводящих путей, вызывая моторно-тонические дисфункции и формирование холестаза [2].

До настоящего времени остаются еще мало изученными закономерности формирования билиарных дисфункций в условиях контаминантной нагрузки биосред детского организма.

Следовательно, выявление особенностей формирования билиарной патологии у детей при воздействии антропогенных факторов является актуальной задачей, решение которой позволяет проводить эффективную диагностику и профилактику трансформации функциональных нарушений в хронический патологический процесс.

1.2 Современные представления о патогенезе билиарных дисфункций

В основе патогенеза билиарных дисфункций лежит широкий спектр взаимосвязанных биохимических, метаболических, иммунологических, функциональных и морфологических нарушений, реализующихся на уровне всех регуляторных и адаптационных систем организма [39].

Билиарный тракт представляет собой сложную систему, которая обеспечивает пассаж желчи, принимает участие в формировании окончательного состава желчи, поскольку слизистая оболочка желчного пузыря и желчевыводящих путей отвечает за процессы всасывания и секреции воды, хлоридов, бикарбонатов.

Процесс желчеобразования идет непрерывно, а поступление желчи происходит только в период приема пищи. Отсюда очевидна важная роль желчного пузыря и всего сфинктерного аппарата желчных путей в обеспечении нормального функционирования процессов пищеварения.

По своему составу желчь является поликомпонентным биохимическим субстратом, включающим желчные кислоты (67%), фосфолипиды (22%), белки (4,5%), холестерин (4%), билирубин (0,3%), глутатион и растительные стероиды. Поступая в просвет кишечника, она обеспечивает целый ряд функциональных процессов таких, как нейтрализация соляной кислоты и пепсина, эмульгирование жиров и тем самым участие в их гидролизе, активизация кишечных и панкреатических ферментов, усиление всасывания жирорастворимых витаминов А, Д, К, Е, фиксация ферментов на ворсинах, поддержка перистальтики и тонуса кишечника, антибактериальное и противопрозоидное действие, с желчью в просвет кишки выводятся метаболиты лекарственных и токсических веществ [32, 48, 76, 105].

Физиология желчеотделения в общих чертах сводится к следующему: желчь, вырабатываемая в печени, оттекает во внепеченочные, желчные протоки и желчный пузырь, откуда она попадает в кишечник. В желчном пузыре происходит концентрация желчи за счет всасывания воды его слизистой оболочкой [14, 22, 23]. При этом плотность пузырной желчи возрастает с 1,010 до 1,026. Поступление желчи в ДПК совершается не пассивно, а регулируется с помощью нервно-рефлекторных механизмов.

Величину давления желчи в протоках поддерживают гладкомышечные образования системы желчеотделения и, так называемое, секреторное давление печени. Данное давление, главным образом, и создает ту движущую силу, которая продвигает желчь от печени до ДПК. Точнее, движение желчи обусловлено перепадом давления между внутрипротоковым (внутрипузырным) давлением и внутрисветным давлением в ДПК [62].

В межпищеварительный период градиент давления минимальный, а сфинктер Одди больше работает как заслонка, чем как насос. Периодический сброс желчи в ДПК необходим для нормального функционирования печени и системы желчевыделения. При застое желчи в желчных путях, вследствие различных патологических причин, желчь продолжает вырабатываться печеночными клетками, но она поступает в кровь и лимфу печени и, далее, в системный кровоток.

В течение 7-10 минут после начала приема пищи происходит перестройка базальной активности желчевыводящей системы на пищеварительную моторику. Данная перестройка системы желчевыделения происходит в строгой корреляции с моторикой желудка и ДПК, а ее характер зависит от фаз моторики кишки в период, когда начался прием пищи.

Период опорожнения желчного пузыря также неоднороден и осуществляется несколькими чередующимися фазами сокращений и расслаблений. Следует отметить, что активность желчевыводящей системы в ответ на прием пищи, зависит от ее характера. Опорожнение желчного пузыря проходит за период от 15 до 25 минут в зависимости от объема и качества пищи.

Затухание сократительной деятельности пузыря сопровождается выходом печеночной желчи в ДПК. По окончании пищеварения желчь вновь заполняет желчный пузырь.

В фазу сокращения желчного пузыря в его полости развивается давление в пределах 20-30 см водного столба, в холедохе –10-15 см водного столба, причем холедох сокращается одновременно с желчным пузырем. Особую роль играет пузырный проток и клапанный аппарат Хайстера, который вместе со сфинктером Люткенса регулируют направление тока печеночной желчи. Активно участвует в регуляции тока желчи через холедох и сфинктер Мирицци, препятствующий регургитации желчи при сокращении желчного пузыря в желчные внутripеченочные протоки.

Сфинктер Одди, в период сокращения желчного пузыря, под действием различных регуляторных влияний, в том числе и под давлением поступающей желчи, активно перекачивает ее в ДПК, работая как насос, причем деятельность этого насоса настолько эффективна, что даже при энергичном сокращении желчного пузыря не наблюдается расширения общего желчного протока. В паузе между сокращениями желчного пузыря сфинктер Одди уменьшает свою работу. Одновременно усиливается выход печеночной желчи в кишку из внутripеченочных протоков.

Регуляция работы желчевыводящей системы координируется и контролируется вегетативной нервной системой (plexus hepaticus, симпатическим и парасимпатическим отделом) и нейрогуморальными факторами (холецистокинином, гастрином, секретинном), среди которых наиболее значимым влиянием обладает холецистокинин [115, 128, 139, 141]. Умеренное раздражение блуждающего нерва вызывает координированную активность желчного пузыря и сфинктеров, сильное раздражение — спастическое его сокращение, повышение тонуса симпатического звена — расслабление сфинктеров и снижение тонуса желчного пузыря [141]. Необходимо отметить, что у большинства детей, особенно с заболеваниями верхних отделов желудочно-кишечного тракта, преобладает

парасимпатическая вегетативная нервная система, что обуславливает гипертонический тип дисфункции желчевыводящей системы [98, 128].

При преобладании тонуса симпатического отдела нервной системы у больного характерны гипотонические дискинезии (80% всех дискинезий), при парасимпатикотонии – гипертонические [7, 44, 85]. Эти изменения нервной регуляции провоцируются обычно психоэмоциональными и стрессорными факторами и обусловлены вегетативными нарушениями или органическим поражением ЦНС с последующим развитием вегетативной дисфункции [52, 81]. Причина избирательности поражения функции билиарного тракта в ответ на стресс, возможно, связана с наследственно-конституциональными факторами, определяющими восприимчивость некоторых органов и систем, а также с патологическими установками в пищевом поведении, формирующимися с детского возраста [13, 18, 64].

В настоящее время не вызывает сомнения, что желчный пузырь, являясь висцеральным органом, находится под контролем многочисленных регулирующих влияний со стороны центральной и периферической нервной системы, в частности ее энтерального отдела, гормонов и желудочно–кишечных пептидов, которые обеспечивают синхронизацию последовательных физиологических процессов желчевыделения. Наиболее изучено звено гуморальной регуляции, где ведущую роль в реализации скоординированного сокращения желчного пузыря и расслабления сфинктеров принадлежит, прежде всего холецистокинину. Выявлено, что на чувствительность гладкой мускулатуры к холецистокинину может влиять функциональное состояние вегетативной нервной системы [101, 115].

В регуляции сокращения гладкой мускулатуры желчного пузыря установлена значительная роль норадреналина, который выделяется симпатическими постганглионарными волокнами и, действуя пресинаптически на вагусные нервные окончания в ганглиях желчного пузыря, уменьшает выделение ацетилхолина из вагусных нервных окончаний [111, 128, 151], тем самым

нарушает моторную функцию желчного пузыря, желчных протоков и сфинктерного аппарата.

Главной рецепторной зоной, обеспечивающей регуляцию деятельности желчевыделительного аппарата, является ДПК [72]. Ритм колебаний давления в полости ДПК полностью коррелирует с ритмом желчеотделения, т.е. периодика желчеотделения модулируется ДПК. Имеются данные и о влиянии сокращений антрального отдела желудка на насосную функцию сфинктера Одди, приводя к ее усилению [72, 74]. Колебания внутриполостного давления желчного пузыря, как и появление пиковых потенциалов на электрохолецистограмме, синхронны пиковым потенциалам на комплексах основного электрического ритма желудка.

Кроме того, существуют и обратные рефлекторные влияния с желчевыводящих путей на двенадцатиперстную, тощую кишку и желудок. В частности раздражение внепеченочных желчных протоков вызывало в эксперименте расслабление двенадцатиперстной и тощей кишок и кардиального отдела желудка. Рефлекторный путь тормозного рефлекса проходит по симпатическим нервам.

Необходимо также учитывать, что на желчеотделение оказывает влияние и автономный нервный аппарат, деятельность водителей ритма, расположенных непосредственно в системе желчеотделения. Воздействие оказывают и рефлекторные центры брюшной полости, кора головного мозга и подкорковые образования, общий гормональный фон. Причем, существуют дублирующие механизмы, каналы регуляции, способные компенсировать друг друга при патологии, оперативных вмешательствах и пр.

Нарушение процесса желчеотделения неизбежно приводит к развитию серьезных органических изменений. Так, спазм сфинктеров Люткенса, сфинктера Одди, гипотония желчного пузыря, способствуют застою желчи и камнеобразованию в желчном пузыре, а атония сфинктера Одди – возникновению хронического холангита, гепатита, панкреатита в результате рефлюкса (заброса) инфицированного дуоденального содержимого в желчные и панкреатические протоки [95].

На основании исследований Н.И. Урсовой и Г.В. Римарчук было сделано заключение, что чаще всего хронический дуоденит с моторными нарушениями, энтерит с моторными нарушениями, синдром раздраженного кишечника с дисбактериозом толстой кишки, холецистэктомия, стенозирующий дуоденальный папиллит, различные психогенные факторы приводят к нарушению продукции нейропептидов и гастроинтестинальных гормонов (прежде всего холецистокинина), к недостаточному образованию тиреоидина, окситоцина, кортикостероидных и половых гормонов, что, в свою очередь, изменяет тонус желчного пузыря и сфинктеров билиарного тракта [100].

Явления холестаза и дисхолии, возникающие при билиарной дискинезии, способствуют развитию органических изменений желчного пузыря и желчевыводящих путей, в том числе и на уровне гепатоцита [46, 65].

По данным ряда исследователей важную роль в развитии функциональных расстройств билиарного тракта играют психосоциальные факторы и социальная дезадаптация [13, 18, 110, 111, 131]. Полагают, что они могут быть первичными в развитии функциональных расстройств и в сочетании с генетической предрасположенностью определяют формирование моторных нарушений и висцеральную гиперчувствительность [20].

Поскольку билиарная система представляет собой единый сложный механизм, изолированные нарушения кинетики желчного пузыря или тонуса сфинктера Одди встречаются редко. В большинстве случаев нарушения моторики желчевыводящей системы связаны с тоническими расстройствами, что обусловлено нарушениями регуляции желчеобразования и желчевыделения, имеющего свои особенности в детском возрасте [160]. Каждый вариант нарушения пассажа желчи по билиарному тракту имеет особые клинические проявления [12, 59].

Дисфункции билиарного тракта сопровождаются нарушением процессов переваривания и всасывания, развитием избыточного бактериального роста в кишечнике, а так же нарушением моторной функции желудочно-кишечного тракта. Дискинезии верхних отделов желудочно-кишечного тракта, особенно

двенадцатиперстной кишки (ДПК) играют существенную роль в патологии органов пищеварения. Двенадцатиперстная кишка (ДПК) – выполняет ключевую роль в регуляции функций органов пищеварения [10, 100, 122].

Одни авторы называют ее «гипофизом брюшной полости», а другие – «гипоталамо-гипофизарной системой брюшной полости» [10].

Высокая частота дискинезий ДПК связывается со сложностью морфофункциональной организацией гастродуодено-билиарной и билиарно-панкреатической зон, имеющей множественные центральные и местные нейрогуморальные регуляторные механизмы [122].

Важное значение в патогенезе желудочно-кишечных заболеваний принадлежит анатомо-функциональным особенностям сфинктерного аппарата, назначение которого не допускать рефлюксов содержимого дистальных отделов пищеварительного тракта в проксимальные [92].

Нарушение ритмики поступления желчи в кишечник уменьшает бактерицидные свойства верхних отделов желудочно-кишечного тракта, ведет к дисбактериозам, дискинезиям кишечника [158]. Длительно текущая дискинезия, вызывая застой и инфицирование желчи, заброс кишечного содержимого в желчный пузырь (рефлюкс), приводит к холециститу [59, 122, 157].

В патогенезе заболеваний гепатобилиарной системы все большее значение придается микробиологическим нарушениям в кишечнике. Микробная флора пищеварительного тракта осуществляет комплекс гидролитических, восстановительных анаэробных процессов [135]. Под влиянием токсикантов промышленного происхождения, вирусов, бактериальных патогенов, нарушается детоксикационная функция микробной флоры, возникают микробиологические нарушения в кишечнике. Это приводит не только к метаболическим, но также структурным повреждениям органелл гепатоцитов, сопровождающихся нарушением синтеза желчных кислот. Количественное снижение кишечной микрофлоры также нарушает метаболизм токсичных первичных (холевая) и вторичных (дезоксихолевая) желчных кислот. Нарушается энтерогепатическая

циркуляция желчных кислот. Желчь приобретает литогенные свойства [65, 85, 104].

При дискинезиях верхних отделов ЖКТ вследствие нарушения гомеостатического равновесия в организме у больных могут развиваться функциональные изменения со стороны дыхательной, сердечно-сосудистой, нервной и других систем. Снижается концентрация липопротеидного комплекса желчи, значение которого в процессах переваривания и всасывания жиров достаточно велико. Невсосавшиеся жиры обволакивают пищевую кашницу, препятствуют действию на нее кишечного сока, что затрудняет в последующем процессы переваривания. Нарушения пищеварения вместе с дисбиозом кишечника снижают синтез витаминов и изменяют перистальтику кишечника. Вследствие этого у ребенка может наблюдаться отставание в массе тела, физическом и половом развитии [2].

Холестаз (гипокинезия-гипертония и гипокинезия-гипотония) – один из важных механизмов развития физико-химической стадии холелитиаза. Застой желчи способствует усилению всасывания жидкости и водорастворимых эмульгированных веществ, в результате чего концентрация холестерина и билирубина в желчи повышается, а желчных кислот – снижается (холецистогенная дисхолия). Клинические проявления этой стадии не имеют специфических проявлений и определяются типом дискинезии (гипокинезией) [65, 83, 118]. Эти и многие другие факторы в совокупности прямо или косвенно обуславливают высокий риск развития желчнокаменной болезни уже в детском возрасте.

Таким образом, в основе патогенеза билиарных дисфункций лежит изменение нейрогуморальной регуляции ДПК, желчного пузыря, сфинктеров и желчевыводящих путей, повышение внутриполостного давления в билиарной системе, формирование холестаза и, как следствие нарушение экскреторной и поглотительной функции гепатоцитов, вызывая морфологические нарушения гепатобилиарной системы.

1.3 Современные технологии диагностики, профилактики и лечения билиарных дисфункций у детей

В России в последнее время используется термин: «Дискинезия желчевыводящих путей – расстройство моторно-тонической функции желчевыводящей системы, в основе которого лежит несогласованное (чрезмерное или недостаточное) сокращение желчного пузыря, сфинктеров Одди, Люткенса, Мирици, вследствие нарушения взаимодействия иннервационной и паракринной систем, координирующих последовательность их сокращения и расслабления» (А.Л. Гребеневым и А.А. Шептулиным, 1997 г.).

Согласно последней международной классификации, вместо термина «функциональные заболевания билиарного тракта» (Римский консенсус, 1999) принят термин «дисфункциональные расстройства билиарного тракта».

Дисфункции билиарного тракта в зависимости от вызвавшей их причины делят на первичные и вторичные (таблица 1). Первичные дисфункции желчного пузыря и сфинктера Одди, протекающие самостоятельно, встречаются относительно редко - в среднем в 10 - 15% случаев. Вторичные дисфункциональные нарушения билиарного тракта являются сопутствующим признаком других заболеваний органов пищеварения (поджелудочной железы, желудка и двенадцатиперстной кишки или кишечника) и аномалий развития. Чаще вторичные дисфункции билиарного тракта могут наблюдаться при гормональных расстройствах, лечении соматостатином, при системных заболеваниях: диабете, глютеновой энтеропатии, гепатите и циррозе печени, а также при наличии воспаления и камней в желчном пузыре.

Таблица 1

Классификация дисфункциональных нарушений билиарного тракта

По локализации	А. Дисфункция желчного пузыря Б. Дисфункция сфинктера Одди
По этиологии	А. Первичные Б. Вторичные
По функциональному состоянию	А. Гиперфункция Б. Гипофункция

Независимо от этиологии выделяют два типа расстройств: дисфункцию желчного пузыря и дисфункцию сфинктера Одди. В Международной классификации болезней (МКБ-10) в рубрику K82.8 включена «Дискинезия пузырного протока или желчного пузыря», а в рубрику K83.4 – «спазм сфинктера Одди».

Согласно Римскому консенсусу III (Лос-Анжелес, 2006 г.) выделяют следующие формы дискинетических расстройств [59, 80]: E₁ — функциональные нарушения желчного пузыря, E₂ — функциональное билиарное нарушение сфинктера Одди, E₃ — функциональное панкреатическое нарушение сфинктера Одди. Нарушение синхронности в работе желчного пузыря и сфинктерного аппарата является причиной формирования клинической симптоматики [65, 69, 157].

Функциональные заболевания желчных путей как комплекс клинических симптомов, развивающихся в результате моторно-тонических дисфункций желчного пузыря, желчных протоков и сфинктерного аппарата желчных путей, имеет полиморфные, неоднотипные проявления.

В соответствии с Римскими критериями (2006 г.) [59] можно выделить несколько общих признаков для функциональных расстройств билиарного тракта независимо от уровня поражения:

1. Продолжительность основных симптомов не менее 3 месяцев в течение последнего полугодия (речь идет о хронических симптомах, включая боль);
2. Отсутствие при инструментальном обследовании органической патологии и отсутствие видимого (или значительно выраженного) морфологического субстрата;
3. Множественный характер жалоб со стороны разных органов не только пищеварительной системы при общем хорошем соматическом состоянии. Часть этих жалоб (головные боли, повышенная утомляемость, слабость, бессонница, раздражительность, парестезии) связана с неадекватными нервно-вегетативными реакциями, свойственными этим больным;

4. Благоприятное течение заболевания без заметного прогрессирования, несмотря на обилие жалоб;

5. Участие психосоциальных факторов и нарушений нейрогуморальной регуляции в формировании основных симптомов;

6. Как следствие указанных влияний, при функциональных расстройствах отмечается высокая частота психоневротических отклонений (чувство тревоги и страха, депрессия, истерические реакции, навязчивые состояния), диктующих необходимость включения в лечебный спектр методов психокоррекции и психотропных препаратов.

Для всех типов дисфункций билиарного тракта характерен абдоминальный синдром: боли в животе с локализацией в правом или левом подреберье и иррадиацией в правую подлопаточную и подложечную области, ноющего или колющего характера, усиливающиеся после употребления жирной, жареной, острой пищи, психоэмоциональной или физической нагрузки. Болевой синдром характеризуется многообразием проявлений: от постоянных, длительных до приступообразных, спазматических. Абдоминалгии часто сочетаются с диспептическим синдромом – тошнотой, рвотой, метеоризмом, расстройством стула [8, 30, 31, 73, 98].

Характерным для этой патологии является болезненность при пальпации в правом подреберье, области проекции желчного пузыря, холедохопанкреатической зоне, иногда по всему животу, нередко отмечается защитное напряжение мышц в правом подреберье, умеренное вздутие живота, увеличение и болезненность печени при пальпации [16, 43, 76].

Характер болевого синдрома зависит от типа дисфункциональных нарушений [80, 115, 152]. При гиперкинетической форме дисфункции желчного пузыря и/или гипертонической форме дисфункции сфинктера Одди периодически в правом подреберье появляются коликоподобные боли с иррадиацией в спину, под правую лопатку, в правое плечо, реже в область эпигастрия, сердца. Боли усиливаются при глубоком вдохе, кратковременно и возникают обычно после погрешности в диете, приеме холодных напитков, физической нагрузке,

стрессовых ситуациях, иногда ночью [76, 80, 155]. В отдельных случаях причину появления болей установить не удастся.

При гипокинетической и гипотонической дисфункциях билиарного тракта появляются тупые боли в правом подреберье, чувство давления, распирания, усиливающиеся после еды, при наклоне туловища. Частыми симптомами являются диспепсические расстройства в виде тошноты, горечи во рту, а также вздутие живота и запоры. При пальпации можно выявить умеренную болезненность в проекции желчного пузыря (место пересечения наружного края правой прямой мышцы живота с нижним краем печени).

Следует отметить, что первичные дисфункции билиарного тракта могут протекать с невыраженной симптоматикой, а вторичные дисфункции желчного пузыря или сфинктера Одди обычно имеют клинические признаки основного заболевания.

Наряду с локальными жалобами и симптомами, обусловленными поражением желчного пузыря и желчных протоков и сопряженных органов пищеварительной системы, наблюдаются разнообразные общие реакции, являющиеся проявлением общетоксического синдрома и разбалансированности функционального состояния других органов и систем. Клиника функциональных расстройств билиарного тракта сопровождается разнообразной неврологической симптоматикой, признаками интоксикации в виде бледности кожных покровов, периорбитальных теней, повышенной утомляемости, слабости, потливости, частых головных болей, головокружениями.

Нередко отмечается вялость, апатия, снижение умственной и физической работоспособности, успеваемости, ухудшение памяти, эмоциональная лабильность, раздражительность, склонность к депрессии [15]. Большинство детей с билиарными расстройствами имеют низкую массу тела и задержку физического развития. У некоторых пациентов отмечаются субиктеричность склер, сухость кожных покровов, высыпания. В период обострения заболевания у многих детей появляется неприятный запах изо рта [30].

Функциональные нарушения желчевыводящих путей (дискинезии) в настоящее время рассматриваются как преморбидное состояние, которое при длительном течении может привести к развитию хронического холецистита, холецистохолангита и желчнокаменной болезни [44, 83, 94, 104].

Полиморфизм клинической симптоматики функциональных нарушений билиарного тракта бывает настолько выражен, особенно у лиц с преобладанием невротических симптомов, что постановка диагноза этого заболевания на основании жалоб, анамнеза и данных объективного исследования, часто представляет достаточно сложную задачу [97, 103, 148, 149]. В большинстве случаев диагноз устанавливается на основании исключения других заболеваний желчного пузыря и желчных путей с привлечением различных лабораторных и инструментальных методов исследования.

В плане **диагностики** важно отметить, что, функциональные расстройства билиарной системы являются диагнозом исключения. В настоящее время, в мировой практике используются рекомендации по выполнению ряда исследований, включающих **скрининговые** (биохимия крови по печеночному комплексу, панкреатические ферменты в крови и моче, фекальная эластаза, трансабдоминальное УЗИ и эзофагогастродуоденоскопия с прицельным осмотром фатерова сосочка) и уточняющие тесты (УЗИ с оценкой моторной функции желчного пузыря и сфинктера Одди, УЗИ постпрандиального состояния поджелудочной железы, гепатобилисцинтиграфия, дуоденальное зондирование и ретроградная холангиопанкреатография, трансэндоскопическая манометрия) [5, 33, 61, 100, 113, 127, 130, 135, 147].

В условиях поликлиники, как правило, достаточно применения скрининговых методов исследования. Помогает диагностике этапное хроматическое дуоденальное зондирование (ЭХДЗ), которое дает достаточную информацию о моторике билиарного тракта и проведение которого выполнимо в поликлинических условиях [70].

У больных с первичной дисфункцией желчного пузыря клинический анализ крови, функциональные пробы печени, содержание панкреатических ферментов в

крови и моче и данные ЭГДС, как правило, не имеют существенных отклонений от нормы [32, 69]. При дисфункции сфинктера Одди во время или после приступа отмечается транзиторное повышение уровня трансаминаз и панкреатических ферментов.

Среди инструментальных методов исследования ведущее место в диагностике БД принадлежит ультразвуковому методу исследования. Трансабдоминальная ультрасонография (ТУС) позволяет изучить расположение и форму желчного пузыря, толщину и структуру его стенок, характер внутрипросветного содержимого [147, 150]. При билиарных нарушениях желчный пузырь обычно хорошо визуализируется, контуры его четкие, толщина стенок не превышает 2,5-3,0 мм, а содержимое эхооднородное [74, 89, 90, 114, 120, 121, 124].

Для уточнения характера функциональных расстройств желчного пузыря с помощью УЗИ исследуют его объем натощак и после желчегонного завтрака. Моторно-эвакуаторная функция желчного пузыря считается нормальной, если его объем к 30-40 минутам уменьшился на 50% и более от первоначального, а коэффициент опорожнения равняется 50-70% [21, 32].

Оценку сократительной функции желчного пузыря нельзя проводить в отрыве от оценки функционального состояния сфинктера Одди, так как гипертонус последнего может создавать существенное препятствие для опорожнения пузыря, что сказывается на результатах исследования [21].

Косвенными признаками гипертонуса сфинтера Одди является увеличение длительности латентного периода (более 10 мин после приема желчегонного завтрака) и увеличение диаметра общего желчного протока более чем на 1 мм, а также прекращение опорожнения желчного пузыря через 10-15 минут в сочетании с увеличением просвета холедоха.

Широкая доступность ТУС, отсутствие лучевой нагрузки, противопоказаний, достаточно высокая воспроизводимость результатов дают этому методу неоспоримые преимущества в поликлинической практике.

Несомненным достоинством метода является и возможность объективной оценки эффективности терапии билиарных дисфункций [69].

В современной лучевой диагностике одним из акцентирующих моментов на перспективу дальнейшего ее развития в XXI веке является замена инвазивных методов на неинвазивные [132, 143, 161]. Зачастую эта проблема решается за счет появления новых технологий, причем дорогостоящих. Практическая ценность рентгенологического исследования верхних отделов ЖКТ обусловлена способностью раннего выявления заболеваний органов пищеварения, в том числе функциональных, оценки структурных особенностей разных частей пищеварительной трубки, возможностью изучения механизмов действия различных фармакологических средств на моторно-тонические и эвакуаторные нарушения ЖКТ [11].

У детей использование радиоизотопной гепатобилисцинтиграфии возможно только с 12 лет [117, 119, 129, 138, 146].

Трансэндоскопическая манометрия может служить «золотым стандартом» в диагностике двигательных расстройств сфинктера Одди [34, 41]. Выполняется манометрия во время РХПГ с помощью специального баллона. Определяется базовый тонус сфинктера и его фазовые сокращения. Патологическим считается давление выше 40 мм водного столба. К другим патологическим признакам относят повышенную частоту волновых сокращений, увеличения числа ретроградных перистальтических волн [21]. Используют одно- или трёхпросветный водно-перфузионный катетер диаметром примерно 1,7 мм, имеющий один или три капиллярных канала, каждый из которых открываются в определённых точках (портах) на поверхности катетера. Каждый капилляр со второй стороны катетера соединён с внешним датчиком давления и водяной помпой, которая подает внутрь капилляра стерильную воду. Изменение давления в районе выхода капилляра на поверхность катетера (портах) через столб воды передается на датчик давления и далее в регистрирующую аппаратуру. Вне зависимости от применяемого прибора, в качестве катетеров используются специальные одноразовые катетеры. Для регистрации и обработки измеренных

результатов может использоваться один из следующих приборов: «Полиграф» фирмы Medtronic (США), MMS (Нидерланды), Гастроскан-Д (Россия). Процедура манометрии сфинктера Одди предполагает запись и последующий анализ следующих характеристик: давление в общем желчном протоке, базальное давление сфинктера Одди, фазовые волны давления, давление в двенадцатиперстной кишке [70].

Однако, метод манометрии в нашей стране малодоступен, дорог и кроме того, его выполнение связано с определенным риском развития панкреатита [53,60].

Таким образом, диагностика первичных дисфункций билиарного тракта должна основываться на исключении органической патологии, а вторичных дисфункций на выявлении причин, ее объясняющих. Следует отметить, что для диагностики как первичных, так и вторичных БД часто бывает недостаточно применение только одного метода [5]. В связи с этим для уточнения диагноза следует применять методы наиболее информативные для данной патологии, а при необходимости проводить дополнительное обследование согласно диагностической концепции.

Диагноз первичной дисфункции желчного пузыря и/или сфинктера Одди устанавливается на основании тщательного обследования и исключения других заболеваний функционального или органического генеза, которые могут сопровождаться функциональными нарушениями билиарного тракта.

Как следует из представленных методов дифференциальной диагностики, в отношении функциональных расстройств билиарного тракта нельзя выделить один специфический тест, который можно считать критерием постановки диагноза. Именно поэтому для повышения качества диагностики рекомендуется комплексное обследование. Сочетание клинических и лабораторных данных с результатами инструментального исследования органов брюшной полости позволит с большей вероятностью исключить органическое заболевание [108, 115]. В тоже время в каждом конкретном случае необходимо установить характер

моторных нарушений и проводить их коррекцию, независимо от того, являются ли они первичными или вторичными.

Лечение функциональных расстройств билиарного тракта остается непростой задачей. При дисфункции с повышением тонуса сфинктеров назначается диета с низким содержанием растительного жира, исключением жареных, острых, кислых продуктов. Соответствующая коррекция диеты проводится и при дисфункции, обусловленной гипомоторной дискинезией. В рационе ребенка обязательно должны присутствовать овощи и фрукты, богатые пищевыми волокнами (курага, клубника, малина, овсяная мука, сушеный шиповник и др.), которые снижают уровень холестерина и триглицеридов в организме, уменьшают литогенность желчи, потенцируют эффект лечебных мероприятий при ожирении, диабете, предотвращают возникновение запоров.

Патогенетически обосновано применение пшеничных отрубей, механизм действия которых заключается в сокращении времени пассажа пищи по кишечнику, что приводит к уменьшению взаимодействия кишечных бактерий и желчных кислот. Снижается конъюгация холевой и хенодезоксихолевой кислот. Изменяется метаболизм желчных кислот: уменьшается образование дезоксихолатов, увеличивается пул хенодезоксихолатов. Рекомендуется пища, насыщенная коротко- и среднецепочечными триглицеридами. Растительное масло в сочетании с витамином В₆ способствует уменьшению холестерина в желчи, что обуславливается уменьшением всасывания холестерина в кишечнике [1, 51, 70]. Несмотря на такое разнообразие диетической коррекции, у многих детей сохраняются жалобы, поэтому таким детям показано проведение медикаментозной терапии.

Одним из основных шагов в терапии функциональных нарушений билиарной системы является назначение лекарственных средств, устраняющих абдоминальную боль. К числу широко применяемых препаратов относятся **спазмолитики**. Они устраняют патологический спазм гладкомышечных клеток стенок желчного пузыря и желчных протоков [112]. Из холинолитических средств, обладающих наибольшим спазмолитическим эффектом, выделяют

атропин и экстракт белладонны, содержащий атропин. Они же имеют множество нежелательных системных эффектов со стороны различных органов, что, бесспорно, ограничивает их широкое применение в курсовой терапии функциональных нарушений билиарной системы у детей [69, 70, 86]. Следующая группа – это миотропные спазмолитики, которые непосредственно влияют на гладкомышечные клетки. В настоящее время на основании результатов многочисленных исследований приоритетную роль среди лекарственных средств, обладающих антиспастическими свойствами, следует отдать мебеверину гидрохлориду. Дротаверин хлорид блокирует фосфодиэстеразу IV типа, т.е. доказана селективность действия на гладкие миоциты желудочно–кишечного тракта, причем она в 5 раз выше, чем у другого препарата этой группы – папаверина.

Среди группы других препаратов спазмолитического действия обращает на себя внимание гимекромон, действие которого напоминает эффект холецистокинина. Его фармакологическое действие заключается в сочетании селективного спазмолитического и выраженного желчегонного эффекта.

Многочисленные клинические исследования доказали эффективность и хорошую переносимость комбинированного гомеопатического препарата – Галстена. Убедительно доказано его спазмолитическое, желчегонное и холеретическое, противовоспалительное действие [68].

Обсуждая проблемы применения растительных препаратов в коррекции имеющихся дискинетических нарушений, нельзя ни обратить внимание на экстракт сока свежих листьев артишока полевого. Он тормозит синтез холестерина, обладает антиоксидантным действием, усиливает образование желчи и защищает клеточные мембраны от разрушения.

Профилактика функциональных нарушений билиарного тракта делится на первичную и вторичную.

Первичная направлена как на предупреждение самого заболевания, так и на устранение причин, его вызвавших. Одним из профилактических факторов гастроэнтерологических заболеваний, в том числе билиарной дисфункции,

является формирование и сохранение здорового образа жизни. Первый контакт матери и ребенка, первое прикладывание к груди матери - это и есть начало формирования жизненного уклада, воспитания и дальнейшего становления в обществе. Концепция сбалансированного питания, сформулированная А.А. Покровским, предусматривает определение определенного количества каждого ингредиента и его строгое соответствие при учете физиологической зрелости и особенностей метаболического статуса ребенка данного возраста [78].

Вторичная - это мероприятия по обнаружению билиарного сладжа и нарушений моторно-эвакуаторной функции ЖП на ранних стадиях, даже при бессимптомном течении и проведению необходимого лечения.

По сравнению с первичной профилактикой, нередко воспринимаемой как уклад или образ жизни, вторичная профилактика - дорогостоящее мероприятие, т.к. требует массовых исследований населения, включая скрининг [32, 44].

Таким образом, до настоящего времени функциональные болезни органов пищеварения стабильно остаются актуальными и недостаточно изученными. Несмотря на внедрение новейших диагностических технологий, и высокоэффективных методов лечения, заболеваемость по данному классу патологии продолжает увеличиваться, в особенности, на территориях техногенного загрязнения объектов окружающей среды. Поэтому одним из важных вопросов является выявление патогенетических механизмов формирования билиарных нарушений у детей с контаминацией биосред токсикантами промышленного производства.

Следовательно, необходимо расширить алгоритм диагностики билиарных дисфункций у детей, проживающих в условиях воздействия антропогенных факторов (свинец, марганец, никель, хром), и патогенетически обосновать программу лечебно-профилактических мероприятий, направленных на снижение общей детской заболеваемости. Решение данной проблемы представлено в главах диссертации.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ, МЕТОДЫ И ОБЪЕМ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа выполнена в соответствии с планом отраслевой научно-исследовательской программы «Разработка и обоснование протокола диагностики билиарных нарушений у детей, ассоциированных с воздействием химических факторов среды обитания» в рамках Федеральной целевой программы «Национальная система химической и биологической безопасности РФ в 2009-2013 г.г.»

Объектом настоящего исследования являлись дети Пермского края, находящиеся в стационаре «Федерального научного центра медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения» с функциональными нарушениями билиарной сферы, проживающие в условиях неблагоприятного воздействия химических факторов среды обитания и сравнительно, в условиях относительно благополучной санитарно-гигиенической ситуации – всего 303 человека.

Предметом исследований являлись данные клинического обследования, анкеты медико-социального исследования, первичная медицинская документация (формы 003/у, 112/у), биосубстраты (пробы крови, мочи, желчи), клинико-лабораторные показатели и результаты функциональных исследований (фракционного дуоденального зондирования, ультразвукового исследования, кардиоинтервалографии и R-графии верхних отделов ЖКТ с барием) и их межсистемные патогенетически значимые связи, базы данных по заболеваемости населения.

Применялись санитарно-гигиенические, эпидемиологические и статистические методы, методы математического моделирования причинно-следственных связей. Основные направления, объекты и объем исследований представлены в таблице 2.

Гигиеническая оценка качества атмосферного воздуха, питьевой воды (по 4 металлам – Mn, Ni, Cr, Pb) на территориях исследования за период 2008-2011 гг. выполнена по материалам мониторинговых наблюдений Управления Роспотребнадзора по Пермскому краю, ГУ «Пермский ЦГМС» по данным натуральных исследований ФБУН «ФНЦ медико-профилактических технологий

управления рисками здоровью населения», выполненных согласно РД 52.04.186-89 «Руководство по контролю загрязнения атмосферы» за период 2009-2011 гг. Информация обобщена в соответствии с ГН 2.1.6.1338-03, СанПиН 2.1.4.1074-01.

Таблица 2

Дизайн исследования

Направления исследований	Объекты и материалы	Методы анализа	Объем исследований
Комплексная сравнительная гигиеническая оценка ситуации. Анализ состояния, динамики и прогноз показателей популяционных уровней заболеваемости населения патологией гепатобилиарной системы	Базы данных Госкомстата: формы 12, 30, 63 здрав., Роспотренадзора, Росгидромета	Санитарно-гигиеническая оценка территорий. Эпидемиологический анализ, прогноз заболеваемости	18561 единиц информации; 10 городов, 2 – углубленно, 21 район, данные 2 стац. постов наблюдения; 11 информационных баз данных по заболеваемости детей за 1995-2011 гг.
Углубленная оценка состояния здоровья детей, выявление клинико-лабораторных особенностей и параметров контаминации биосред (функционально о состоянии билиарной системы, функционально о состоянии ВНС), установление связи с биомаркерами техногенной химической нагрузки.	Дети от 6 до 12 лет, проживающие на территории с высоким уровнем токсикантной нагрузки; дети, проживающие на условно чистых территориях; биосреды (кровь, моча, желчь)	Химико-аналитическое обследование биосред. Клинико-лабораторные: общеклинические (общий анализ крови), биохимические (спектр крови по 32 позициям), иммуноаллергологические (клеточное звено, IgA, фагоцитарная активность, IgE общий), дуоденальное зондирование, R-логическое исследование верхних отделов ЖКТ, ультразвуковое исследование с проведением желчегонного завтрака, определение функционального состояния ВНС по данным КИГ). Химико-аналитические исследования биосред по 4 металлам. Математическое моделирование (анализ вероятностных логистических моделей и	303 ребенка с различных территорий Пермского края: 204 ребенка - группа наблюдения, проживающие на территориях с высокой токсикантной нагрузкой и 99 детей – группа сравнения, проживающие на условно чистых территориях; 50 ед.дуоденального зондирования; 60 ед. R-логического исследования ВО ЖКТ по модифицированной методике; 303 ед.ультразвукового исследования по по стандартной методике с оценкой топографо-анатомических отношений, макроструктуры печени,

		достоверности различий по двухвыборочному критерию Стьюдента и Фишера)	желчевыводящих путей. 1500 математических моделей; 2300 клинико-лабораторных, функциональных и химико-аналитических единиц информации
Клиническая апробация разработанной схемы патогенетической коррекции БД у детей в условиях антропогенного воздействия тяжелых металлов.	Дети от 6 до 12 лет, проживающие на территориях с комбинированной нагрузкой	Сравнительный анализ клинико-лабораторных и катamnестических показателей	72 ребенка (30 – группа наблюдения, 42 – группа сравнения); 1847 клинико-лабораторных и химико-аналитических ед. информации; 2 схемы лечения

Эпидемиологическая оценка заболеваемости детей выполнена по деперсонифицированным данным ФОМС. Использовали метод сплошной выборки обращений детей 6-12 лет, постоянно проживающих в зонах экспозиции и на территории сравнения. Анализ распространенности заболеваний у детского населения исследуемых территорий выполнен по данным государственной статистической отчетности за 19-летний период (1992-2011 гг.). Прогнозирование заболеваемости выполнено построением трендовой модели с динамическим экспоненциальным сглаживанием (Е.М. Четыркин, 1977) [107].

Иммунологические, гематологические, биохимические показатели исследованы унифицированными методами (В.В.Меньшиков, 2003, В.С. Камышников, 2004; В.А. Ткачук, 2008 и др.). Оценка клеточного иммунитета выполнена по показателям субпопуляций CD4⁺-лимфоцитов, фагоцитарной активности нейтрофилов крови; гуморального иммунитета – по содержанию IgG, IgA в сыворотке крови. Активность окислительного метаболизма оценена по содержанию МДА в плазме крови и антиоксидантной защиты – по показателю общей АОА плазмы крови.

Для проведения углубленного обследования детей, унификации данных и последующего математического анализа разработана и использована

индивидуальная анкета для родителей и карта специализированного клинического обследования детей [96]. Интервьюирование родителей проводилось с целью оценки перинатальных факторов риска, наследственной предрасположенности к заболеваниям, особенностей физического и нервно-психического развития, состояния здоровья ребенка с рождения до момента обследования. Изучался анамнез жизни ребенка, социально-экономический статус семьи, характер питания, режим и характер двигательной активности ребенка.

Проведено углубленное клиническое обследование детей с диагнозом по МКБ10 K82.8 – «Дискинезия пузыря протока или желчного пузыря» и K83.4 – «спазм сфинктера Одди». Дети рандомизированы на две группы: основная – 204 ребенка от 6 до 12 лет (из них 106 девочек и 98 мальчиков) с билиарными дисфункциями, проживающих в условиях неблагоприятного воздействия химических токсикантов промышленного производства и группа сравнения – 99 детей с билиарными дисфункциями, проживающих в относительно «чистых» районах и не имевших повышенного уровня содержания токсикантов в биосредах организма. Группа была сопоставима по возрасту и полу с группой наблюдения.

Критерии включения пациентов в выборку:

- возраст от 6 до 12 лет;
- наличие билиарной дисфункции;
- отсутствие органической патологии;
- отсутствие вирусных гепатитов;
- отсутствие гельминтоза, протозооза.

Критерии исключения пациентов из выборки:

- возраст менее 6 лет и старше 12 лет;
- отсутствие билиарной дисфункции;
- наличие органической патологии;
- наличие вирусных гепатитов;
- наличие гельминтоза, протозооза.

Обследование проводилось на базе педиатрического стационара ФБУН «ФНЦ МПТ УРЗН» в период 2009-2012 гг.

Объективное обследование осуществлялось посредством традиционных клинических методов. Дети были проконсультированы узкими специалистами: аллергологом, отоларингологом, эндокринологом, невропатологом, гастроэнтерологом.

Клинико-лабораторная диагностика выполнялась с помощью автоматического гематологического анализатора «AcT5diff AL» (США) (МЗРФ № 2004/433, РОСС FR. UM04.H07284, ГОСТ Р 50444-92, ГОСТ Р 51350-99), автоматического биохимического анализатора «Konelab» (Финляндия) (зав. № 21923, ФС № 2006/2924, РОСС FI.ME20. HO 1902, ГОСТ Р 50444-92, ГОСТ Р 51350-99). Фенотипирование лимфоцитов проводилось на проточном цитометре FACS Calibur фирмы «Becton Dickinson» с использованием универсальной программы CellQuestPro с помощью компьютера Macintosh. Определение популяций и субпопуляций CD-лимфоцитов выполняется методом мембранной иммуофлюоресценции с использованием меченых моноклональных антител к CD-рецепторам («Becton Dickinson», USA).

Клинико-лабораторное обследование включало общеклинические, иммунологические, биохимические, гематологические показатели, выполненные унифицированными методами [17, 47, 56, 66]. Активность окислительных процессов и антиоксидантной системы определяли по уровню АОА в сыворотке крови и МДА в сыворотке крови [66]. Ферментативную функцию печени оценивали по уровню активности АЛТ, АСТ, щелочной фосфатазы; белковосинтетическую – по уровню общего белка и альбумина в сыворотке крови. Состояние гуморального иммунитета оценивали по содержанию сывороточных иммуноглобулинов А, М, G (Mancini et al., 1965); системы неспецифической защиты организма – по показателям фагоцитоза (метод Дугласа, 1983). Фагоцитарную активность клеток крови (фагоцитарное число) исследовали с помощью формализированных эритроцитов барана.

Химико-аналитические исследования включают в себя определение содержания в биосредах (крови, моче, желчи) металлов (марганец, хром, свинец, никель) с помощью атомно-абсорбционной спектрофотометрии на атомно-

абсорбционном спектрофотометре Perkin Elmer 3110 с использованием в качестве окислителя ацетилено-воздушной смеси с детектированием в режиме пламенной атомизации, согласно методическим указаниям [91] (аккредитация испытательного лабораторного центра в системе Росаккредитации ГОСТ ИСО/МЭК 17025-2009).

В качестве критериев оценки уровня контаминантной нагрузки биосред использованы уровни содержания металлов в цельной крови, желчи и моче практически здоровых детей (50 человек), проживающих в условиях относительного санитарно-гигиенического благополучия (фоновый региональный уровень), и референсные уровни (интервал между двумя значениями, в котором располагается 95% всех референтных значений, принятый за нормальный уровень в биологической среде микро- и макроэлементов) [49].

Желчеобразовательная и желчевыделительная функции печени и моторная функция билиарного тракта оценивались методом многофракционного дуоденального зондирования по традиционной методике. В качестве раздражителя использовали 30-50 мл теплого 25 % раствор магния сульфата. Зонд для дуоденального зондирования имел диаметр 3-5 мм и длину 1,5 м, размеры оливы 2 x 0,5 см с метками на расстоянии 40-45 см; 70 см; 80 см от оливы. Последняя метка, ориентировочно, соответствует расстоянию от зубов исследуемого до фатерова соска. Дополнительное оборудование для проведения исследования: зажим для зонда, штатив с пробирками, шприц вместимостью 20 мл, стерильные пробирки для посева, лоток. Подготовка пациента к исследованию включала: накануне исследования лёгкий ужин с исключением газообразующих продуктов, таких как картофель, молоко, черный хлеб. Выделившаяся желчь аспирировалась через введённый в двенадцатиперстную кишку зонд. Для исследования использовали порцию А, выделившуюся после попадания оливы в кишку; порцию В, полученную на введение раздражителя, и порцию С, выделившуюся после полного опорожнения желчного пузыря (включение в исследование данной методики одобрено этическим комитетом ФБУН

«Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения», протокол № 14 от 30.10.2009г.).

Ультразвуковое исследование органов гепатобилиарной зоны проведено ультразвуковым сканером Toshiba «APLIO XG» и Toshiba «Viamo SSA-640A» с использованием линейных датчиков частотой от 7,5 до 13 МГц по стандартной методике с оценкой топографо-анатомических отношений, макроструктуры печени, желчевыводящих путей. Полипозиционное сканирование печени и желчевыводящих путей проводили натошак в различных положениях (горизонтально, вертикально, на боку) путем множественных последовательных сканирований.

Для оценки функционального состояния после дачи пищевого желчегонного завтрак (15 г. молочного шоколада) ежеминутно наблюдали за увеличением размеров желчного пузыря (процесс притока печеночной желчи на фоне спазма сфинктера Одди). В момент начала сокращения желчного пузыря и уменьшения его объема измерение размеров фиксировалось последовательно через 10, 20 минут после приема желчегонного завтрака, и далее каждые 5 минут до момента максимального сокращения и начала увеличения объема [65]. Оценка сокращения желчного пузыря проводилась по следующим показателям:

- Времени латентной фазы, т.е. максимального увеличения объема, после желчегонного раздражителя (t_1 , минут);
- Времени максимального сокращения желчного пузыря, (t , минут)
- Объемного расхода (Q , мл/мин) – объем желчи, выделенный в течение времени сокращения (t): $Q = V_2/t$,

где V_2 - объем выделенной желчи, t - время, в течение которого желчный пузырь сокращался;

- Объема выделенной желчи V_2 , равного разнице максимального и минимального объема желчного пузыря;

- % сокращения желчного пузыря, равного отношению объема выделенной желчи V_2 , умноженного на 100% к максимальному объему желчного пузыря V_1 :

$$\% \text{ сокращения желчного пузыря} = V_2 \times 100\% / V_1.$$

На основании вышеперечисленных ультразвуковых критериев, определяется тип функционального состояния желчного пузыря (таблица 3):

Таблица 3

Ультразвуковые критерии типов функционального состояния желчного пузыря (Пыков М.И., Иззатдуст Ф.Н., Коровина Н.А., Захарова И.Н., 2006 г.)

	Нормокинетический тип желчного пузыря	Гиперкинетический тип желчного пузыря	Гипокинетический тип желчного пузыря
Объемный расход желчи, мл/мин	0,13-0,24	более 0,24	менее 0,13
Объем выделенной желчи, мл	4-12	более 12	менее 4
Доля, выделенной желчи, %	40-60	более 60	менее 40
Время максимального сокращения, мин	20-30	менее 20	более 30
Время латентной фазы, мин	1-4	менее 1	более 4

Состояние вегетативной нервной системы (ВНС) оценивали по базовому критерию активности симпатического и парасимпатического тонуса вегетативной нервной системы (Р.М. Баевский, 1984) [7] методом стандартной кардиоинтервалографии с помощью программно-аппаратного кардиоинтервалографа «Нейро-МВН-Нейро-Софт» (А.Н. Флейшман, 1999). Состояние функционирования разных звеньев вегетативной нервной системы (ВНС) исследовалось по модифицированной методике с оценкой результатов спектрального анализа мощности волн: быстрых (парасимпатических), средних (симпатических) и медленных (гуморально-метаболических) в покое (после 10 минут адаптации лежа) и после проведения функциональных проб для последовательной избирательной стимуляции каждого из звеньев ВНС: ортостатической пробы – для симпатического (адаптационного), пробы с задержкой дыхания – парасимпатического (регуляторного) и глазосердечной пробы – для гуморально-метаболического звеньев ВНС.

«Способ определения состояния регуляции парасимпатического отдела вегетативной нервной системы», патент на изобретение № 2214788 от 27.10.2003 г.

«Способ определения состояния гуморально-метаболической регуляции ВНС», патент на изобретение № 2195167 от 21.12.2002 г.. По данным спектрального анализа КИГ вычислялись: индекс вагосимпатического равновесия (ИВСП), равный отношению СВ/ПВ; индекс централизации (ИЦ), равный отношению ГВ/ПВ, и суммарный индекс централизации, равный $(СВ \pm ГВ)/ПВ$.

Для анализа полученных данных использовали показатели, представленные в таблице 4.

Таблица 4

Показатели кардиоинтервалографии

Показатели анализа ВНС	Условные обозначения	Функциональное значение
Показатели временного анализа		
Вариационный размах (RRmax-RRmin)	ВАР, ВР, Дх	Парасимпатический показатель.
Амплитуда моды. Число кардиоинтервалов в %, соответствующих диапазону моды.	АМо	Симпатический показатель
pNN50-% эпизодов различия последовательных интервалов RR более чем на 50 мс.	pNN50	Парасимпатический показатель
Индекс напряжения $(АМо/2 * Мо * ВР)$	ИН,SI	Симпатический показатель
Показатели спектрального анализа		
Высокочастотные колебания Колебания в диапазоне 0,15-0,40Гц дыхательные волны, парасимпатические	ДВ, ПВ, ВЧ, HF	Парасимпатический показатель
Низкочастотные колебания Колебания в диапазоне 0,04-0,15Гц, медленные волны 1 порядка, вазомоторные волны, симпатические волны.	СВ, НЧ, LF	Симпатический показатель
Очень низкочастотные колебания Колебания в диапазоне 0,003-0,04Гц, гуморально-метаболические волны, медленные волны 2 порядка.	ГВ, НЧ, VLF	Гуморально-метаболический показатель
Индекс централизации ГВ/ПВ	ИЦ	Баланс между центральным и автономным контурами регуляции.
Суммарный индекс централизации $(СВ+ГВ)/ПВ$	СИЦ	Баланс между центральным и автономным контурами регуляции.

Для оценки моторно - тонических нарушений верхних отделов ЖКТ (пищевода, желудка и ДПК) применялась модифицированная методика

рентгенологического исследования (патент на изобретение №2220659 «Способ рентгенодиагностики дискинезий ДПК» от 13.05.2002) с использованием специальных приёмов (покашливания, сглатывания слюны, форсированного дыхания). Оценивались скорость и характер продвижения сульфата бария по пищеводу, желудку, двенадцатиперстной и тощей кишке, структурно-функциональное состояние 7 сфинктеров: пилорического, бульбодуоденального (БДС), супрапапиллярного (СПС), препапиллярного (ППС), инфрапапиллярного (ИПС), сфинктеров Окснера и дуоденоеюнального перехода (СДЕП) (рис.2.1)

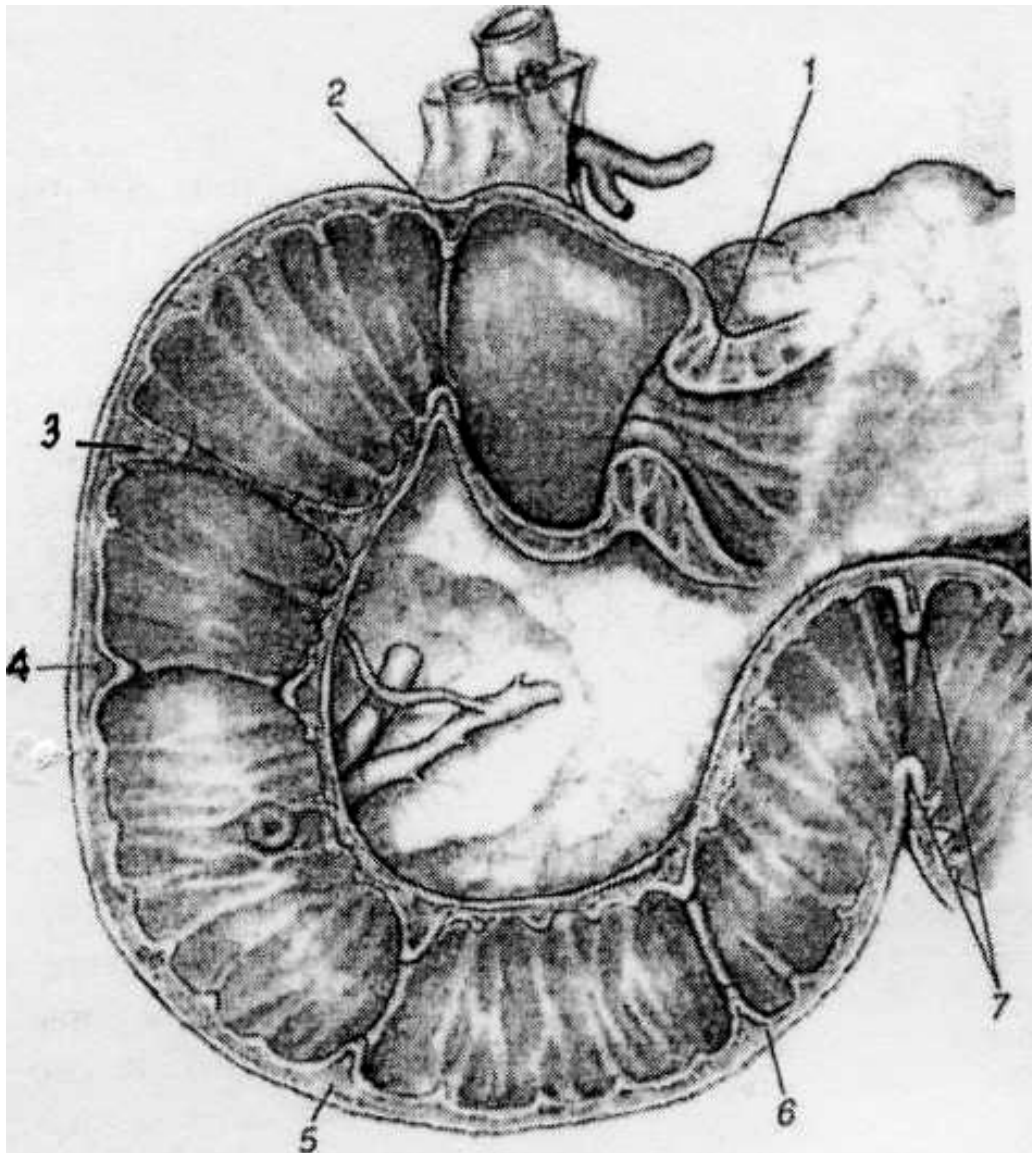


Рис.2.1 1.Сфинктер привратника 2.Бульбодуоденальный сфинктер 3.Супрапапиллярный сфинктер 4.Препапиллярный сфинктер 5.Инфрапапиллярный сфинктер 6.Сфинктер Окснера 7.Сфинктер дуоденоеюнального перехода

Выявлялись рефлюксы: дуоденогастральный (ДГР), бульбогастральный (БГР), дуоденобульбарный (ДБР), дуоденодуоденальный (ДДР), кратность их в минуту и продолжительность. Характеризовались временные показатели продолжительности спазмов сфинктеров и межсфинктерных участков пищеварительного тракта.

Для оценки эффективности медикаментозной коррекции дети были рандомизированы на две подгруппы: группа 1 (30 детей), получавших оптимизированную схему терапии, в состав которой входили эслидин по 1 капс. х 2 раза в день (14 дней), хофитол по 1 табл. х 3 раза в день (14 дней), бускопан по 1 табл. х 2 раз в день (14 дней), фильтрум®-СТИ по 1 таб. х 3 раза в день (7 дней) и группа 2 (42 ребенка), получавшие стандартную терапию: хофитол по 1 табл. х 3 раза в день (14 дней).

Клиническая эффективность оценивалась по динамике жалоб, данных объективного врачебного осмотра, результатов лабораторных, инструментальных методов обследования и по уровню контаминации биосред в течение 21 дня курации и в катамнезе через 3 месяца.

Анализ информации проводился в пакете статистического анализа Statistica 6.0 и специально разработанных программных продуктов, сопряженных с приложениями MS-Office [5]. Сопоставление качественных бинарных признаков в двух сравниваемых группах проводили методами непараметрической статистики с построением и анализом двумерных таблиц сопряженности с использованием критерия хи-квадрат (χ^2). Сравнение групп по количественным признакам проводили с использованием двухвыборочного критерия Стьюдента. Оценку зависимостей между признаками проводили методом однофакторного дисперсионного анализа для качественных признаков и методами корреляционно-регрессионного анализа для количественных переменных. Различия считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$ [29].

Обоснование маркеров неканцерогенных эффектов выполнено по расчету показателя отношения шансов (OR), характеризующего связь концентрации металлов в крови с показателями ответных реакций у детей.

Накопление, обработку и анализ накопленной информации проводили в рамках программных продуктов, разработанных в ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения».

ГЛАВА 3. ПАТОЛОГИЯ БИЛИАРНОЙ СИСТЕМЫ В СТРУКТУРЕ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ У ДЕТЕЙ, ПРОЖИВАЮЩИХ В УСЛОВИЯХ ВОЗДЕЙСТВИЯ ТЯЖЕЛЫХ МЕТАЛЛОВ

3.1 Характеристика среды обитания и особенности заболеваемости патологией билиарной системы у детей, проживающих на территориях с различным уровнем антропогенной нагрузки

По данным краевого комитета государственной статистики, показатель заболеваемости всего населения Пермского края патологией органов пищеварения в 2011 г. достиг 213,75‰, что превысило среднероссийский уровень в 2,3 раза. Анализ динамических тенденций позволил установить, что показатель заболеваемости патологией билиарной системы среди детей и подростков Пермского края, начиная с 2001 года, неуклонно растет и составляет на 1 января 2011 года 23,64‰, превышая аналогичный показатель по Российской Федерации – 20,09‰.

В Пермском крае за период 1992-2011 гг. темпы роста и прироста заболеваемости патологией билиарной системы у детей и подростков (150,06% и 50,06%, соответственно) более высокие по сравнению со взрослым населением (117,29% и 17,29%). Темпы роста заболеваемости у детей были выше в 1,4 раза, чем у взрослых, а темпы прироста заболеваемости детей болезнями билиарного тракта превышали показатель взрослых в 3,0 раза (табл. 5).

Таблица 5

Темпы роста и прироста заболеваемости населения Пермского края болезнями билиарного тракта за период 1995-2011 гг.

Территория	Заболеваемость (‰)		Темпы роста %	Темпы прироста %
	1995 год	2011 год		
Пермский край	15,49	20,64	133,26	33,26
Взрослые	18,20	21,35	117,29	17,29
Дети и подростки	7,81	18,17	150,06	50,06
Дети	6,92	18,44	166,24	66,24
Подростки	11,96	17,45	145,91	45,91

Сравнительный анализ темпов роста заболеваемости на индустриально развитых и сельских территориях Пермского края у детей и подростков по сравнению с взрослым населением выявил такие же закономерности (таблица 6).

Таблица 6

Темпы роста заболеваемости патологией билиарной зоны на территориях Пермского края с различным уровнем техногенной нагрузки за период 1995-2011 гг.

Категория населения	Динамика заболеваемости	Промышленные города	Районы
Дети и подростки	Темпы роста (%)	166,24	79,90
	Темпы прироста (%)	66,24	7,90
Взрослое население	Темпы роста (%)	117,29	103,88
	Темпы прироста (%)	17,29	10,38

Прогнозный уровень заболеваемости детей и подростков болезнями билиарного тракта на 2015 год – может составить 27,63%, а неблагоприятный прогноз указывает на возможный еще более значительный рост заболеваемости до 39,24 %.

При ранжировании территорий Пермского края по распространенности болезней желчного пузыря и желчевыводящих путей среди детей и подростков в 2011 году установлено, что заболеваемость выше средне краевого (23,64%) и среднероссийского показателя (20,09%) была зарегистрирована в городах с высокоразвитой металлургической промышленностью – г. Чусовой 31,98%, темпы роста за последние 19 лет составили в г.Чусовой – 176,67% и прироста – 76,67%, при этом прогнозный уровень заболеваемости на 2015 год составил 35,00%.

Территория с наиболее актуальными проблемами заболеваемости патологией билиарной системы характеризуется высоким валовым выбросом (более 80 наименований) в атмосферу от стационарных источников промышленных предприятий г. Чусового в 2010 году (25 тыс. т.), химических

веществ, в том числе I-II классов опасности (чрезвычайно и высоко опасные примеси) – соединения свинца, хрома, марганца.

В зонах выбросов стационарных предприятий г. Чусовой формируются участки селитебной территории, на которых кратность превышения ПДК_{м.р.} по хрому, никелю, марганцу составляет 2,1-3,5 раза.

Результаты натурных исследований атмосферного воздуха г. Чусовой свидетельствуют о сохранении неблагоприятных тенденций по содержанию свинца – превышение ПДК_{м.р.} и ПДК_{с.с.} до 3-5 раз зарегистрировано в 12,3% проб. Превышение ПДК_{м.р.} по содержанию марганца установлено в 2,2 раза.

Питьевая вода в г. Чусовой также имеет неблагоприятные санитарно-гигиенические характеристики. В отдельных пробах отмечались концентрации выше ПДК от 2 до 6 раз по марганцу и хрому. Анализ содержания химических компонентов выявил наличие в питьевой воде железа (0,03-0,07 мг/дм³), марганца (0,01-0,03 мг/дм³) и других компонентов.

Низкие показатели распространенности, темпов роста и прироста патологии желчного пузыря и желчевыводящих путей, отмечаются на территории относительного санитарно-гигиенического благополучия (пгт. Ильинский). На данной территории уровень заболеваемости среди детей и подростков на 1 января 2011 года составлял 9,54‰, что было ниже показателя по Пермскому краю в 1,9 раза, по РФ в 2 раза. Темпы роста и прироста не превышали за отчетный период 79,62% и -20,38%, при этом прогнозный уровень заболеваемости на 2015 год составил 11,09‰ (рис.3.1.1).

Санитарно-гигиеническая ситуация в пгт. Ильинский по качеству атмосферного воздуха и питьевого водоснабжения характеризуется, как удовлетворительная. Анализ металлов в атмосферном воздухе и питьевой воде пгт. Ильинский показал их присутствие в среднем ниже допустимых нормативных значений (марганца оксида, хрома и никеля).

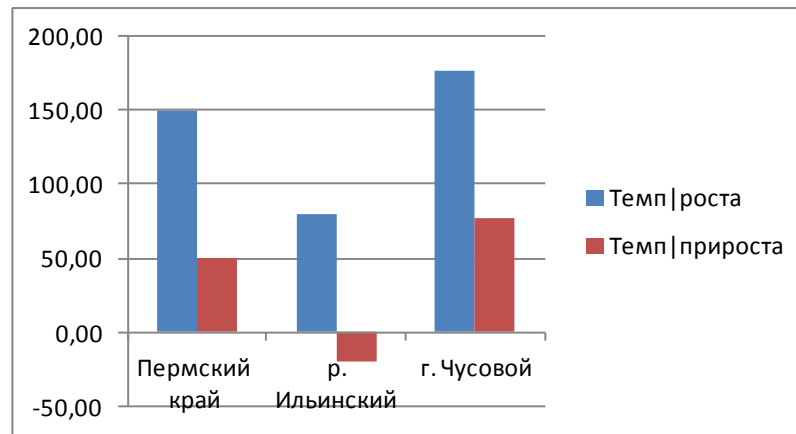


Рис.3.1.1. Сравнительная оценка показателей темпов роста и прироста заболеваемости детей и подростков на территориях с различным уровнем загрязнения окружающей среды.

Таким образом, на территории промышленно развитого региона (г.Чусовой, Пермский край), характеризующейся превышением гигиенических нормативов (ПДК=2,2-3,0) содержания в атмосферном воздухе свинца, марганца, хрома, никеля заболеваемость патологией печени и желчного пузыря у детей превышает среднекраевой и среднероссийский уровень в 1,7 раза и 1,6 раза и аналогичный показатель на территории относительного санитарно-гигиенического благополучия в 3,34 раза ($p=0,05$). Это указывает на необходимость определения механизмов приоритетных загрязнителей, поступающих в организм детей, в патогенезе билиарных дисфункций, с целью совершенствования методов диагностики и медикаментозной коррекции.

3.2 Сравнительный анализ содержания тяжелых металлов в биосредах организма у детей с билиарными дисфункциями в условиях различной антропогенной нагрузки

Проживание детей в условиях длительной экспозиции химических веществ техногенного происхождения способствует накоплению их в биосредах организма. Распределение экзогенно поступающих химических веществ в организм зависит от особенностей их метаболизма. У детей, проживающих на территории, где зарегистрированы высокие показатели заболеваемости, темпов роста и прироста, а также неблагоприятный прогноз роста болезней желчного пузыря и желчевыводящих путей, обнаруживается превышение содержания металлов (свинца, марганца, хрома и никеля) в крови.

Большинство тяжелых металлов и некоторые токсичные органические соединения (бензол, толуол, альдегиды и др.) метаболизируются в печени и в большей или меньшей степени выводятся желудочно-кишечным трактом. Учитывая, что объем секреции желчи в сутки составляет 500-1200 мл, то металлы, по-видимому, не только выводятся через кишечник, но и участвуют в энтерогепатической циркуляции желчных кислот. С желчью в наибольших количествах выводится свинец, хром и марганец. Следовательно, нарушение элиминации токсикантов с желчью может оказывать существенное влияние на их накопление в биосредах организма.

С целью выяснения особенностей накопления токсикантов в организме детей с билиарными нарушениями в условиях различного антропогенного воздействия химических веществ нами определялось содержание тяжелых металлов (марганец, хром, никель и свинец) в биосредах организма (кровь, моча, желчь).

Обследованы 204 ребенка с БД, проживающие в условиях антропогенного воздействия химических веществ (группа наблюдения) и 99 детей с БД (группа сравнения), проживающие в условиях санитарно-гигиенического благополучия. Дуоденальное зондирование было проведено 25 детям из группы наблюдения и 25 из группы сравнения.

Было установлено, что в крови детей с билиарными нарушениями, проживающих на экологически неблагоприятных территориях концентрация металлов в крови превышала референсные показатели: марганца в 3,0 раза ($p < 0,02$), свинца – в 1,4 раза ($p < 0,001$), хрома в 1,9 раза ($p < 0,001$), никеля – в 4,1 раза ($p < 0,001$). При этом концентрация марганца в крови у детей, проживающих в экологически неблагополучных районах, в отличие от детей группы сравнения, была достоверно выше в 2,7 раза ($p < 0,001$), свинца – в 1,5 раза ($p < 0,001$), хрома в 2,07 раза ($p < 0,001$), никеля – в 3,8 раза ($p < 0,05$) (табл. 7).

Таблица 7

Содержание тяжелых металлов в крови у больных с билиарными дисфункциями исследуемых групп (мг/дм³)

Показатели	Группа наблюдения (n=204)	Группа сравнения (n=99)	Референсный/ фоновый уровень	% проб выше группы сравнения	p	p ₁
Марганец	0,030±0,006	0,011±0,003	0,0109	58,7	0,02	0,001
Свинец	0,140±0,022	0,091±0,012	0,110	56,0	0,001	0,001
Хром	0,027±0,017	0,013±0,003	0,014	55,9	0,001	0,001
Никель	0,574±0,050	0,140±0,02	0,14	51,5	0,001	0,05

p<0,05 – достоверность различий по сравнению с референсным уровнем

p₁<0,05 – достоверность различий по отношению к группе сравнения

В тоже время у детей группы наблюдения концентрация марганца в печеночной фракции желчи была ниже, чем у детей группы сравнения в 1,7 раза (p<0,05), свинца – в 2,3 раза (p<0,05), хрома в 1,3 раза (p<0,001) и никеля – в 1,3 раза (p=0,05) (табл. 8).

Таблица 8

Содержание тяжелых металлов в желчи (фракция В) у больных с билиарными дисфункциями группы наблюдения и сравнения (мг/дм³)

Показатели	Группа наблюдения (n=25)	Группа сравнения (n=25)	p
Марганец	0,008±0,0001	0,014±0,0024	0,05
Свинец	0,045±0,014	0,150±0,0172	0,001
Хром	0,006±0,00012	0,009±0,00024	0,001
Никель	0,074±0,0014	0,101±0,0139	0,05

p<0,05 – достоверность различий по отношению к группе сравнения .

Различие концентраций металлов в крови и экскретах желудочно-кишечного тракта отражает функциональную активность гистогематогенных барьеров организма. Для достоверности оценки экскреторной функции печени был рассчитан (у практически здоровых детей и больных БД) и введен коэффициент распределения желчи, равный отношению концентрации

токсиканта в желчи к его содержанию сыворотке крови (рац. предложение № 2219 от 30 октября 2001 г. и №2220 от 30 октября 2001 г.). Данный коэффициент характеризует проницаемость гистогематогенного барьера гепатобилиарной системы. Если коэффициент распределения больше единицы, то выведение вещества происходит активным транспортом или пиноцитозом. При коэффициенте распределения меньше единицы, происходит фильтрация вещества только по градиенту концентраций.

Согласно литературным данным, уровень токсичных веществ в биосредах организма должен коррелировать с концентрацией загрязняющих веществ в окружающей среде. Однако желудочно-кишечный тракт принимает активное участие в метаболизме многих металлов и токсикантов, следовательно, можно предположить, что гепатобилиарная патология будет оказывать влияние на кумуляцию одних и выведение других химических элементов, поступающих извне, при интенсивном техногенном загрязнении окружающей среды.

Большинство исследуемых тяжелых металлов активно экскретируются с желчью. Выведение этих веществ происходит путем активного транспорта или пиноцитоза, т.е. против градиента концентраций. Этот процесс является энерго- и ферментозависимым, поэтому в экологически неблагоприятных условиях этот механизм транспорта веществ наиболее уязвим и нарушается в первую очередь. При БД изменяется проницаемость печеночного барьера для некоторых тяжелых металлов. При анализе величины коэффициента распределения желчи у детей группы наблюдения в отличие от детей группы сравнения выявлено нарушение активного транспорта в желчь марганца (коэффициент распределения ниже в 4,7 раза, $p < 0,05$), свинца (коэффициент распределения ниже в 5,1 раза, $p < 0,05$). При этом пассивный транспорт хрома и никеля был снижен в 3,0 и 5,6 раз ($p < 0,05-0,001$) соответственно (табл. 9).

Коэффициент распределения желчи (у.е.) у детей исследуемых групп

Показатели	Группа наблюдения (n=25)	Группа сравнения (n=25)	p
Марганец	0,263±0,006	1,266±0,009	0,05
Свинец	0,325±0,019	1,663±0,040	0,05
Хром	0,220±0,076	0,690±0,030	0,05
Никель	0,128±0,012	0,723±0,089	0,001

p<0,05 достоверно значимые различия по отношению к группе сравнения

На фоне нарушений механизмов выведения исследуемых металлов с желчью у детей группы наблюдения в отличие от детей группы сравнения отмечается усиление элиминации с мочой марганца, хрома и никеля в 2-2,4 раза (p<0,05). При этом изменений элиминации с мочой свинца не установлено (табл.10).

Таблица 10

Содержание тяжелых металлов в моче у больных с билиарными дисфункциями исследуемых групп (мг/дм³)

Показатели	Группа наблюдения (n=204)	Группа сравнения (n=99)	Референсный/фоновый уровень	p	p ₁
Марганец	0,021±0,002	0,011±0,001	0,0163±0,003	0,05	0,05
Свинец	0,107±0,006	0,106±0,016	0,109±0,015	0,5	0,7
Хром	0,025±0,005	0,012±0,002	0,013±0,00017	0,001	0,05
Никель	0,240±0,022	0,099±0,002	0,160±0,013	0,05	0,05

p - достоверность различий по сравнению с референсным уровнем

p₁ – достоверность различий по отношению к группе сравнения

Опираясь на полученные результаты, можно с большой долей вероятности утверждать, что ограничение транспорта марганца, хрома и никеля по пути «желчь – кишечник», при формировании БД в условиях высокой антропогенной нагрузки, приводит к повышению концентрации их в крови и компенсаторному усилению элиминации почками.

Высокая концентрация никеля в сыворотке крови у детей с БД группы наблюдения в отличие от детей группы сравнения ($0,574 \pm 0,050$ мг/дм³ и $0,140 \pm 0,020$ мг/дм³, соответственно, $p < 0,05$) сочетается с двукратным усилением выведения его с мочой и нарушением экскреции его в желчь ($0,074 \pm 0,0014$ мг/дм³ и $0,101 \pm 0,0139$ мг/дм³, соответственно, $p < 0,05$).

Высокие значения свинца в крови ($0,140 \pm 0,022$ мг/дм³ и $0,091 \pm 0,012$ мг/дм³, соответственно, $p < 0,001$ мг/дм³ у детей с БД группы наблюдения в отличие от детей группы сравнения сочетаются с нарушением его экскреции в желчь ($0,0455 \pm 0,0144$ мг/дм³ и $0,150 \pm 0,0172$ мг/дм³, соответственно, $p < 0,001$), при отсутствии компенсаторного усиления выведения его с мочой ($0,107 \pm 0,006$ мг/дм³ и $0,106 \pm 0,016$ мг/дм³, соответственно, $p = 0,7$).

Таким образом, у больных с БД, проживающих в условиях воздействия химических веществ антропогенного происхождения, в отличие от детей группы сравнения отмечается повышение в крови тяжелых металлов (хром, марганец, свинец и никель) в концентрациях статистически достоверно превышающих фоновые/референсные уровни в 1,4 - 4,1 раза ($p < 0,001$). Большинство тяжелых металлов метаболизируются в печени и в большей или меньшей степени выводятся желудочно-кишечным трактом. Следовательно, нарушение экскреции их с желчью может оказывать существенное влияние на накопление токсикантов в биосредах организма.

Сравнительный анализ концентраций металлов в крови, желчи и моче у детей с БД группы наблюдения и сравнения, в условиях различного воздействия химических веществ антропогенного происхождения, позволяет выявить причины повышения их содержания в биосредах организма детей и проследить возможные пути элиминации токсикантов.

Большая часть марганца у здоровых детей экскретируется с печеночной фракцией желчи в желудочно-кишечный тракт. У пациентов группы наблюдения, снижение экскреции марганца с желчью в отличие от группы сравнения, приводит к достоверному увеличению его концентрации в крови ($p = 0,02$). В то

время как у детей группы сравнения концентрация марганца в желчи значительно превышает уровень его в сыворотке крови (рис.3.2.1.).

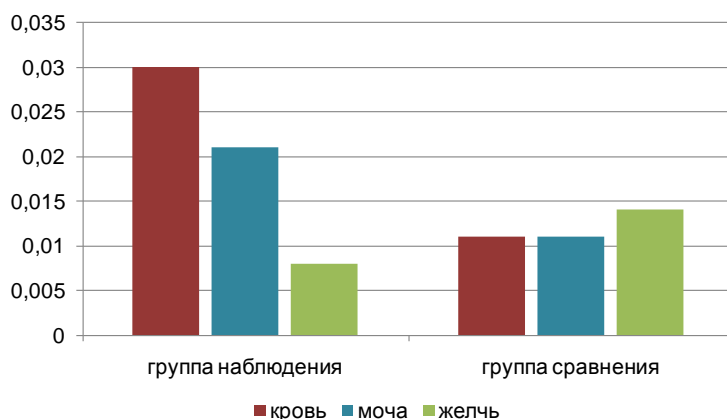


Рис.3.2.1. Содержание марганца в биосредах организма у детей исследуемых групп (мг/дм³)

В экологически неблагоприятных условиях концентрация хрома в крови у детей группы наблюдения в 1,9 раза ($p < 0,001$) выше, чем в группе сравнения. Вероятно, причиной этого является нарушение выведения хрома с желчью (рис.3.2.2).

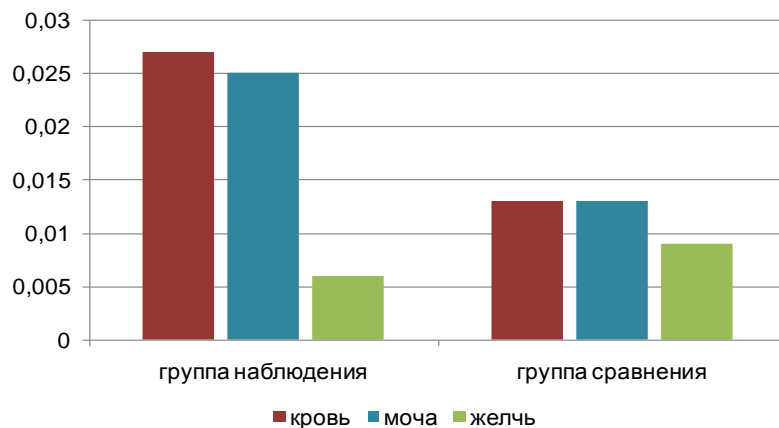


Рис.3.2.2. Содержание хрома в биосредах организма у детей исследуемых групп (мг/дм³)

Значительное снижение экскреции свинца с желчью у больных с БД группы наблюдения сочетается с высоким его содержанием в крови и моче в отличие от детей группы сравнения (рис.3.2.3.). Учитывая несоответствие между выраженным нарушением выведения свинца с желчью и умеренным повышением его в крови, можно предположить, что большая часть свинца у детей,

проживающих в условиях воздействия химических веществ антропогенного происхождения кумулируется в органах и тканях организма.

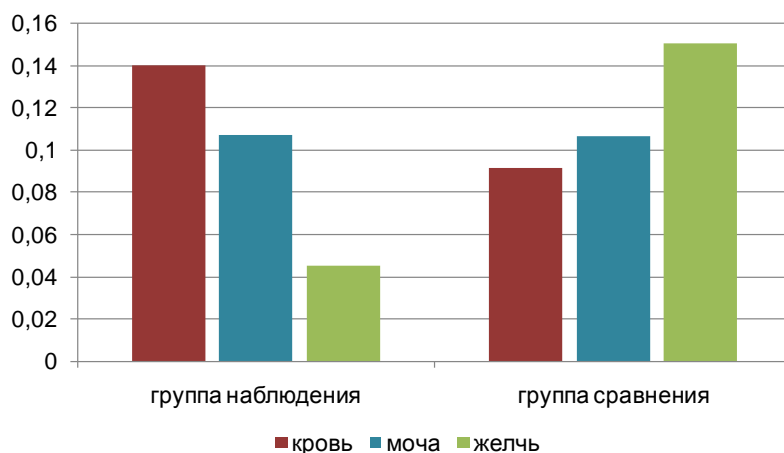


Рис.3.2.3. Содержание свинца в биосредах организма у детей исследуемых групп (мг/дм³)

Никель, как и остальные исследуемые металлы, у практически здоровых детей интенсивно выводится с желчью (рис.3.2.4). У детей с БД группы наблюдения в отличие от группы сравнения, содержание никеля в крови достоверно повышается. Возможно, увеличение содержания никеля в крови у детей с БД, проживающих на территории санитарно-гигиенического неблагополучия, является следствием значительного снижения экскреции данного металла с желчью.

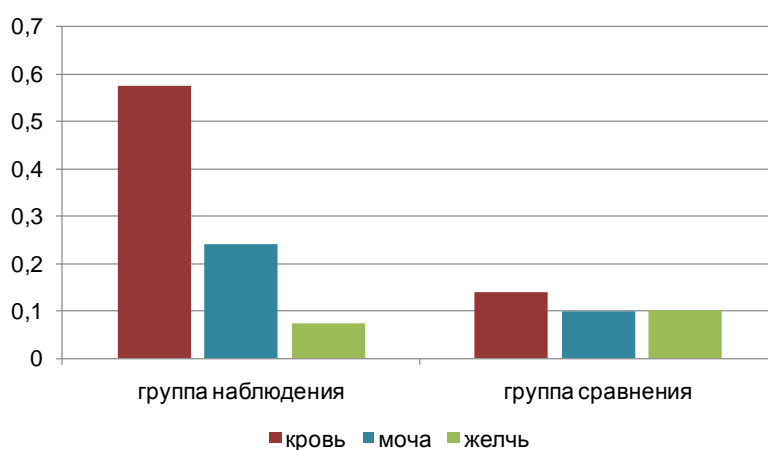


Рис.3.2.4. Содержание никеля в биосредах организма у детей исследуемых групп (мг/дм³)

Таким образом, патология билиарного тракта характеризуется нарушением экскреции металлов (марганец, хром, свинец, никель) с желчью, что приводит к

повышению их содержания в крови. В условиях длительного экзогенного поступления токсичных тяжелых металлов у детей с БД включаются компенсаторно-адаптационные системы, усиливающие их выведение почками, возможно в связи с увеличением проницаемости слизистой оболочки и выхода химических веществ за счет градиента концентраций. Вероятно, именно эти механизмы препятствуют накоплению тяжелых металлов в крови. Однако длительное поступление соединений тяжелых металлов в систему мочевыделения может приводить к вторичному повреждению ее структур, что в сочетании с нарушенным метаболизмом печени, будет иметь следствием возрастание концентрация тяжелых металлов в сыворотке крови, либо накоплению в тканевых депо. Вот почему поиск диагностических критериев и адекватная медикаментозная коррекция билиарных дисфункций, патогенетически связанных с избыточным поступлением токсических веществ, имеет важное значение, для снижения контаминантной нагрузки и предотвращения дальнейших органических повреждений внутренних органов и систем растущего организма детей.

ГЛАВА 4. КЛИНИКО-АНАМНЕСТИЧЕСКИЕ, ЛАБОРАТОРНЫЕ, ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ БИЛИАРНОЙ ПАТОЛОГИИ И ДАННЫЕ РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ВЕРХНИХ ОТДЕЛОВ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА У ДЕТЕЙ С КОНТАМИНАЦИЕЙ БИОСРЕД ТОКСИКАНТАМИ ПРОМЫШЛЕННОГО ПРОИЗВОДСТВА

4.1 Особенности анамнеза у детей с билиарными дисфункциями и контаминацией биосред токсикантами промышленного производства

Анализ анамнестических данных проведен на основе статистической обработки анкет, заполняемых родителями обследуемых детей.

Несомненно, социально-экономические условия оказывают потенцирующий эффект на формирование БД у детей на территориях санитарно-гигиенического неблагополучия.

Так, проживание в частных домах ($22,64 \pm 3,37\%$ и $6,38 \pm 1,75\%$, $p < 0,001$, $OR = 3,55$) с печным отоплением ($14,15 \pm 2,34\%$ и $6,38 \pm 1,75\%$, $p < 0,05$, $OR = 2,22$) увеличивает риск формирования билиарных нарушений у детей группы наблюдения в отличие от группы сравнения почти в 3,5 раза, расположение домов вблизи промышленных предприятий ($17,92 \pm 2,8\%$ и $8,51 \pm 2,29\%$, $p = 0,06$, $OR = 2,11$) – в 2 раза (приложение А, табл.9).

Также у детей с билиарными нарушениями и контаминацией биосред токсикантами промышленного производства выявлен низкий подушевой доход в семьях (менее 2000 рублей в месяц) ($7,55 \pm 1,34\%$ и $2,13 \pm 0,61\%$, $OR = 2,22$) и отдых во время каникул без выезда с городских территорий ($26,8 \pm 3,95\%$ и $20 \pm 4,81\%$ соответственно, $p = 0,38$, $OR = 1,34$).

Дополнительным неблагоприятным фактором, способствующим формированию билиарных нарушений в экологически неблагоприятных условиях является широкое использование воды из естественных источников водоснабжения, таких как колодец ($11,32 \pm 1,93\%$ и $0 \pm 0\%$, $p = 0,02$) или родник ($12,26 \pm 2,07\%$ и $0 \pm 0\%$, $p < 0,01$) (приложение А, табл.10).

Низкий подушевой доход и экономия на питании ($38,68 \pm 4,57\%$ против $27,66 \pm 5,87\%$, $p=0,19$, $OR=1,4$) в семьях детей с БД, проживающих в экологически неблагоприятных условиях сказываются на качестве питания. Так, выявлено, что в ежедневном рационе питания только у половины детей группы наблюдения присутствуют молочные и кисломолочные продукты, удельный вес детей, которые редко употребляют сыр, в 3 раза больше в группе наблюдения, чем в группе сравнения ($19,81 \pm 3,06\%$ и $6,38 \pm 1,75\%$ соответственно, $p=0,04$ $OR=3,10$), что касается недостаточного поступления в пищевой рацион молока – таких детей в группе наблюдения больше в 2 раза ($16,04 \pm 2,59\%$ и $8,51 \pm 2,29\%$ и, $p<0,05$, $OR=1,88$) (приложение А, таб.11).

Неблагоприятный перинатальный анамнез чаще отмечается у детей с БД, проживающими в условиях внешнесредовой экспозиции промышленными токсикантами, каждый 6-ой ребенок рождался от преждевременных родов ($16,04 \pm 2,59\%$ и $6,38 \pm 1,75\%$, $p<0,05$, $OR=2,51$), является 2-3 ребенком в семье ($35,85 \pm 4,43\%$ и $17,02 \pm 4,15\%$, $p<0,02$, $OR=2,11$) (высокий паритет родов). У матерей во время беременности чаще отмечался отягощенный акушерско-гинекологический анамнез: токсикозы, нефропатии, патологические прибавки веса, анемии, обострения хронических заболеваний ($p<0,05$) (рис.4.1.1).

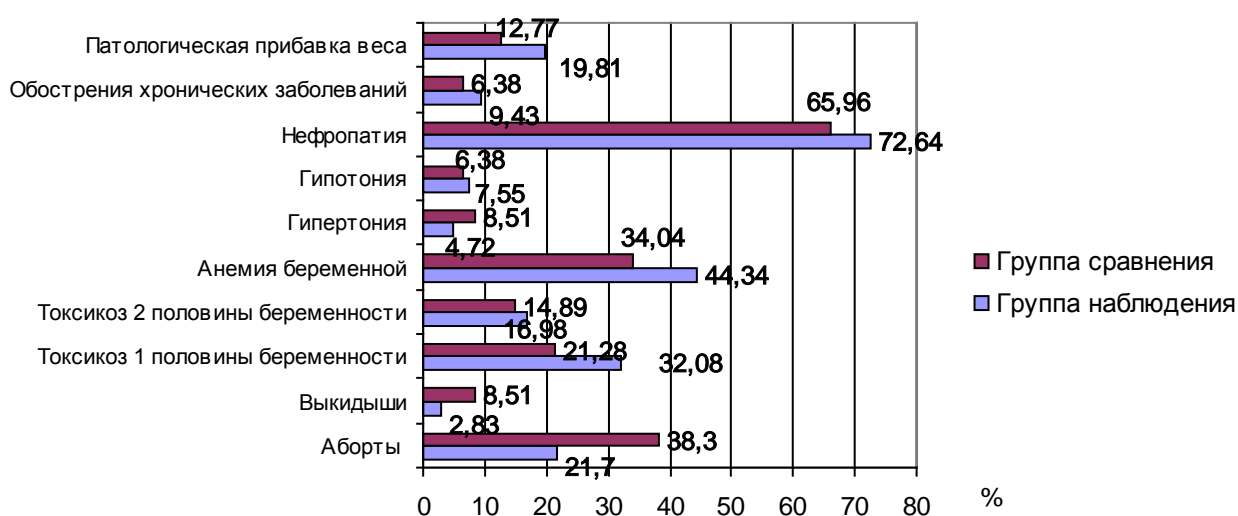


Рис. 4.1.1. Акушерско-гинекологический анамнез у матерей детей с билиарными нарушениями.

Важным патогенетическим фактором становится позднее прикладывание ребенка к груди детей группы наблюдения в отличие от группы сравнения – через несколько суток ($10,64 \pm 2,79\%$ и $1,89 \pm 0,36\%$, $p=0,02$, $OR=10,12$), затянувшаяся гипербилирубинемия новорожденного у каждого 10-го ребенка группы наблюдения ($11,34 \pm 2,03\%$ и $4,44 \pm 1,28\%$, $p<0,05$, $OR=2,55$).

В постнатальном периоде дети обеих групп одинаково часто находились на искусственном вскармливании ($14,89 \pm 3,79\%$ и $8,49 \pm 1,5\%$, соответственно). Для детей группы наблюдения в отличие от группы сравнения характерна железодефицитная анемия ($25,77 \pm 3,86\%$ и $13,33 \pm 3,47\%$ соответственно, $p<0,001$, $OR=1,93$) и частые острые респираторные инфекции ($28,89 \pm 4,86\%$ и $11,32 \pm 1,17\%$, $p<0,05$, $OR=4,64$) (приложение А, табл.4).

Неблагоприятным фоном, способствующим нарушению нейро-вегетативной регуляции билиарной системы у детей группы наблюдения в отличие от группы сравнения, являются: низкая двигательная активность и редкие занятия физкультурой и спортом ($55,66 \pm 4,75\%$ и $19,79 \pm 6,14\%$, $p<0,001$) (приложение А, табл.6).

Таким образом, показано, что социально-экономические факторы увеличивают риск формирования билиарных нарушений у детей с контаминациями биосред токсикантами промышленного происхождения. Актуальна значимость таких социальных показателей, как проживание в частном доме с печным отоплением и естественными источниками водоснабжения; использовании в питании воды из колодца или родника; низкий доход семьи, а также редкое наличие в пищевом рационе молочных и кисломолочных продуктов (сыра). Выявлены особенности анамнеза детей, проживающих в условиях неблагополучной экологической среды, такие как отягощенный перинатальный анамнез, затянувшаяся гипербилирубинемия новорожденного, несоблюдение основных навыков образа жизни (нарушение режима и рациона питания, гиподинамия).

4.2 Физическое и нервно-психическое развитие детей с билиарными дисфункциями

Обследованные детей из группы наблюдения были в возрасте от 7 до 10 лет в 91,5% и из группы сравнения в 87,8% (1999-2002 год рождения). Дети обеих групп в 98% случаев относились ко второй группе здоровья (табл. 11, 12).

Таблица 11

Возрастной состав обследованных детей, проживающих в г. Чусовой (чел.)

Год рождения	Мальчики		Девочки		Всего	
	Абс. показатель	%	Абс. показатель	%	Абс. показатель	%
1997	4	2,5	-	-	4	2,5
1998	6	3,0	1	0,5	7	3,5
1999	14	6,6	24	12	39	18,6
2000	25	12,6	16	8	41	20,6
2001	23	11,4	27	12,7	50	24,1
2002	23	11,4	36	16,8	59	28,2
2003	3	1,5	2	1	5	2,5
Всего:	98	49	106	51	204	100

Таблица 12

Возрастной состав обследованных детей пгт. Ильинский (чел.)

Год рождения	Мальчики		Девочки		Всего	
	Абс. показатель	%	Абс. показатель	%	Абс. показатель	%
1997	2	2	2	2	4	4
1998	4	4	3	3	7	7
1999	14	14	15	15	29	29
2000	11	11	11	11	22	22
2001	9	9	10	10	19	19
2002	9	9	8	8	17	17
2003	1	1	1	1	2	2
Всего:	49	49,5	50	50,5	99	100

При оценке физического развития установлено, что 80% мальчиков группы наблюдения имели мезосоматический тип телосложения, 2,5% - микросомию, остальные 17,5% - макросомию. В то же время в группе сравнения средний рост выявлен у 72,7% мальчиков ($p < 0,42$), остальные 27,3% – имел макросоматическое телосложение ($p < 0,30$) (приложение А, табл. 16). Среди девочек группы наблюдения мезосоматическое телосложение отмечено только у 73,9% (против 77,3% группы сравнения), показатели выше возрастной нормы встречались с одинаковой частотой в исследуемых группах, а микросомия преобладала в 2 раза в основной группе.

Таким образом, практически каждый четвертый ребенок обеих групп имел отклонения от средних ростовых показателей, при этом микросомия в основной группе отмечалась в 2,26 раза чаще, чем в группе сравнения, в которой преобладало макросоматическое телосложение. В целом, частота регистрации индивидуальных отклонений ростовых показателей от физиологической нормы у обследованных мальчиков и девочек была идентичной.

При исследовании массы тела (приложение А, табл. 17) установлено, что 12,5% мальчиков группы наблюдения имели избыток массы тела 1 степени, в группе сравнения повышенное питание встречалось в 2 раза реже ($p = 0,78$). Дефицит массы у мальчиков был выявлен примерно с одинаковой частотой в обеих группах, однако 2 степень гипотрофии найдена у 10% мальчиков группы наблюдения, что в 5 раз больше, чем в сравниваемой. Изменения весовых показателей от возрастной нормы у девочек в группах имели те же тенденции, при этом также преобладали отклонения массы тела в сторону увеличения, встречающиеся примерно с одинаковой частотой в группах (15,1% и 13,6% соответственно) (приложение А, табл. 17).

Болезни нервной системы у детей группы наблюдения встречались в 2,3 раза чаще (31,0%), чем в группе сравнения (13,0%, $p < 0,05$) и были представлены неврозоподобным (10,0% и 3,0%, соответственно, $p < 0,05$) и астено-невротическим (21,0% и 10,0%, соответственно, $p < 0,05$) синдромами.

Характерной особенностью детей группы наблюдения в отличие от группы сравнения была тенденция к ухудшению памяти и успеваемости в школе (рис. 4.2.1).

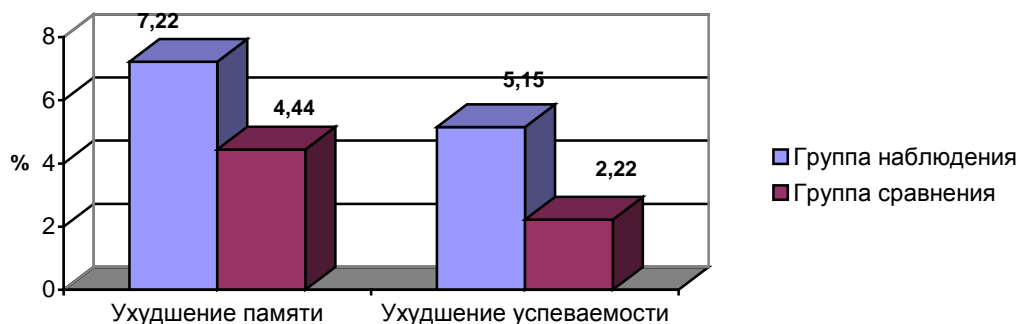


Рис. 4.2.1. Нервно-психический фактор у детей с билиарными нарушениями

Таким образом, у каждого третьего обследованного ребенка группы наблюдения установлено отклонение показателя массы тела от физиологической возрастной нормы с преобладанием тенденции к понижению. Частота отклонений показателя массы тела у мальчиков и девочек была практически одинаковой.

По результатам оценки индивидуальных масса-ростовых показателей установлено, что в среднем 79,1% детей группы наблюдения имели гармоничный тип физического развития, в группе сравнения этот показатель составил 76,1%. Дисгармоничное развитие регистрировалось у детей группы наблюдения в 10,0%-28,0% случаев, что сопоставимо с детьми сравниваемой группы (приложение А, табл. 18).

4.3 Особенности клинической картины билиарных дисфункций у детей с контаминацией биосред токсикантами промышленного производства

Как показали исследования у больных с билиарными дисфункциями, проживающими в условиях санитарно-гигиенического неблагополучия, при высоком содержании в биосредах токсикантов промышленного происхождения заболевание протекает с минимально выраженной клинической симптоматикой (приложение А, табл.1). Болевой синдром встречается у трети больных обеих групп ($29,91 \pm 4,22\%$ и $33,33 \pm 6,68\%$, $p=0,68$), чаще в правом подреберье ($14,43 \pm 2,38\%$ и $17,78 \pm 4,21\%$ $p=0,44$). Боли в верхней половине живота

регистрируются в 2,5 раза реже у детей группы наблюдения в отличие от детей группы сравнения ($8,25 \pm 1,76\%$ и $20,0 \pm 5,26\%$, $p=0,04$) (рис.4.3.1).

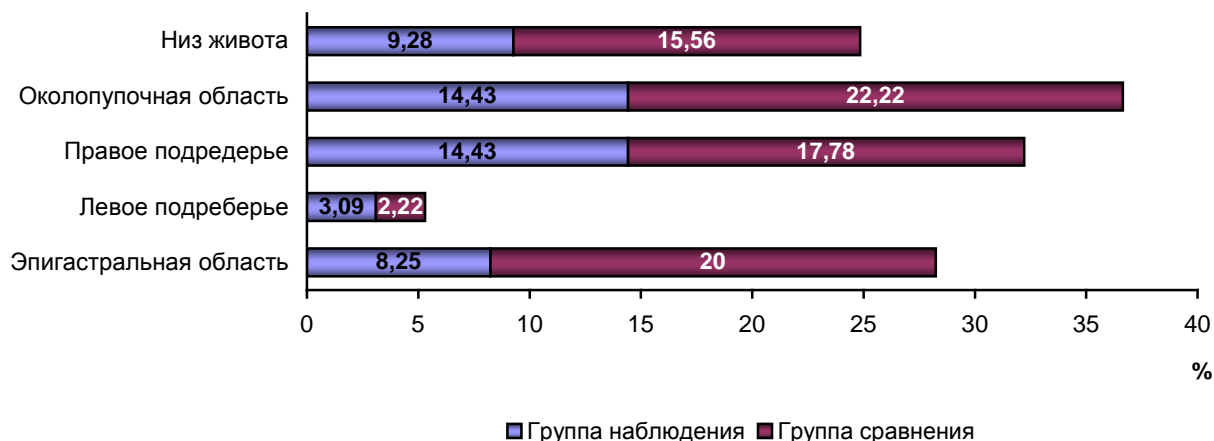


Рис. 4.3.1. Локализация болевого синдрома у детей с билиарными нарушениями обеих групп

У больных, проживающих в условиях неблагоприятного воздействия химических токсикантов в отличие от детей группы сравнения эпизодические боли имеют ноющий характер и чаще не связаны с приемом пищи. Иррадиация болей в правую подлопаточную область у них отмечается в 2 раза выше, чем в группе сравнения. В тоже время дети первой группы достоверно реже жалуются на боли в животе после физической нагрузки ($7,22 \pm 1,35\%$ и $20,0 \pm 4,81\%$ соответственно, $p=0,02$) (приложение А, табл.1).

У 85% больных обеих групп имеет место измененный аппетит, который в половине случаев сопровождается неприятным запахом изо рта, а у детей группы наблюдения достоверно чаще отмечается избирательность в выборе пищи ($47,42 \pm 5,03\%$ и $27,78 \pm 7,06\%$ соответственно, $p<0,05$, $OR=1,26$), отрыжка кислым ($5,15 \pm 0,99\%$ и $2,22 \pm 0,65\%$ соответственно, $p=0,42$, $OR=2,32$) и непереносимость острой пищи ($24,74 \pm 3,75\%$ и $20,0 \pm 4,81\%$ соответственно, $p=0,53$, $OR=1,24$). В тоже время рвота после еды у них встречаются в 3 раза реже (приложение А, табл.2).

В клинической картине на первый план выступают жалобы астеновегетативного характера (приложение А, табл.3), в 6 раз чаще отмечались ночные поты ($p=0,04$), в 2 раза чаще – плаксивость ($p<0,02$) и ночные страхи ($p<0,05$).

Высыпания на коже были отмечены в среднем у каждого третьего ребенка обеих групп, у 21,0%-24,0% детей они сопровождались общей сухостью кожного покрова. Однако, периоральный дерматит в 2 чаще выявляется у детей группы наблюдения в отличие от группы сравнения ($13,41 \pm 2,34\%$ и $6,67 \pm 1,87\%$ соответственно, $p < 0,05$, $OR = 2,17$), в то время как классические симптомы аллергии в виде кожного зуда для них были менее характерны (рис. 4.3.2).

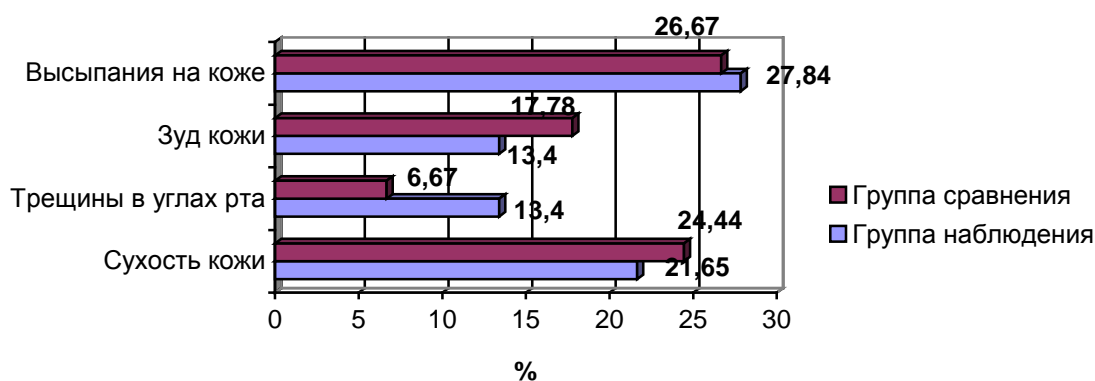


Рис. 4.3.2. Аллергические изменения кожи у детей с билиарными нарушениями

При объективном осмотре у детей, проживающих на территориях с длительной внешнесредовой экспозицией промышленных токсикантов наблюдается более выраженная симптоматика: достоверно чаще встречаются периорбитальные тени ($77,56 \pm 2,75\%$ и $65,69 \pm 4,43\%$, $p = 0,04$, $OR = 1,18$), преобладает субиктеричность склер в 1,4 раза ($17,02 \pm 2,15\%$ и $12,39 \pm 1,02\%$ соответственно, $p < 0,05$).

Для детей с билиарными дисфункциями группы наблюдения характерно наличие зуда без видимых изменений кожи, который не отмечается в группе сравнения ($3,21 \pm 0,49\%$ и $0,0 \pm 0,0\%$, $p < 0,07$) (приложение А, табл.12). При обследовании полости рта у них в 1,6 раза чаще встречается распространенный кариес ($28,32 \pm 1,78\%$ и $17,02 \pm 1,15\%$, $p = 0,13$, $OR = 2,66$) и диффузный налет на языке ($OR = 1,32$) (рис. 4.3.3).

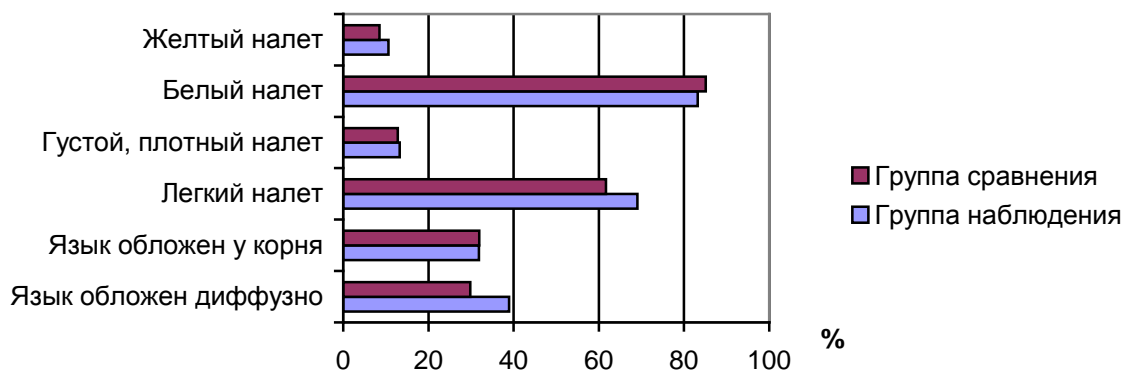


Рис. 4.3.3. Состояние языка при объективном осмотре у детей с билиарными нарушениями

Изменения со стороны сердечно-сосудистой системы (приложение А, табл.13) у пациентов группы наблюдения в отличие от группы сравнения выявляются в виде приглушенности сердечных тонов ($5,31 \pm 0,94\%$ и $2,13 \pm 0,61\%$, $p=0,37$, $OR=2,5$), систолического шума на верхушке ($10,62 \pm 1,77\%$ и $8,51 \pm 2,29\%$, $p=0,69$, $OR=1,25$) и точке Боткина ($7,08 \pm 1,23\%$ и $6,38 \pm 1,75\%$, $p=0,87$, $OR=1,11$).

Объективная гастроэнтерологическая симптоматика представлена более выраженными признаками дисфункции кишечника в виде метеоризма ($OR=2,08$), болезненности околопупочной области при пальпации ($42,48 \pm 4,55\%$ и $25,53 \pm 5,58\%$, $p=0,04$, $OR=1,66$).

Локальные симптомы, характерные для воспалительных заболеваний желчного пузыря, статистически достоверно чаще наблюдаются у детей с БД и контаминацией биосред токсикантами промышленного производства в отличие от группы сравнения: положительный симптом Ортнера-Грекова ($31,86 \pm 4,05\%$ и $14,89 \pm 3,72\%$, $p=0,03$, $OR=2,14$), кроме того у них также отмечалась болезненность в точках Кера ($17,43 \pm 3,71\%$ и $15,53 \pm 5,58\%$ соответственно, $p=0,8$, $OR=1,07$) и Мерфи – ($23,89 \pm 3,39\%$ и $19,15 \pm 4,55\%$ соответственно, $p=0,51$, $OR=1,25$) (приложение А, табл.14).

Нарушение желчеотделения, признаки билиарной недостаточности в виде склонности к запорам (стул через день у $17,47 \pm 2,72\%$ и $8,51 \pm 2,29\%$, $p<0,05$, соответственно) более свойственны детям, проживающим в экологически неблагоприятных условиях (приложение А, табл.15).

Таким образом, были выявлены особенности формирования билиарных дисфункций у детей, проживающих в условиях неблагоприятной экологической среды, такие как отягощенный перинатальный анамнез, затянувшаяся гипербилирубинемия новорожденного, несоблюдение основных навыков образа жизни (нарушение режима и рациона питания, гиподинамия). У больных с билиарными нарушениями, проживающих на территориях с повышенной токсикантной нагрузкой, клиническая картина заболевания не имела специфичности. Для детей группы наблюдения характерен неинтенсивный болевой синдром без четкой локализации и связи с приемом пищи и физической нагрузки, избирательный аппетит, отрыжка кислым, непереносимость острой пищи. У этих детей актуальными были жалобы астено-вегетативного характера в виде ночных потов, плаксивости и ночных страхов. При БД, обусловленных длительным воздействием промышленных токсикантов, отсутствуют четкие дифференциально-диагностические признаки заболевания, более характерны признаки эндогенной интоксикации (периорбитальные тени), метеоризм, пальпаторная болезненность в околопупочной области живота и положительный симптом Ортнера-Грекова, относящийся к правостороннему реактивному вегетативному и ирритативному синдромам, свидетельствующим о раздражении желчного пузыря в результате более длительного и часто рецидивирующего характера билиарных дисфункций.

4.4 Данные лабораторного обследования детей с билиарными дисфункциями и контаминацией биосред токсикантами промышленного производства

Промышленные токсиканты, обладая многосторонним, полиорганным действием на молекулярном, клеточном, тканевом и системном уровнях организма, могут инициировать специфические клинико-лабораторные сдвиги, и, следовательно, модифицировать патогенетические механизмы формирования БД у детей, проживающих на территориях с неудовлетворительным санитарно-гигиеническим состоянием среды обитания.

В данной группе больных в отличие от детей с БД, не отягощенных неблагоприятным воздействием внешнесредовых факторов, наблюдается снижение количества эритроцитов ($p=0,02$) и содержания гемоглобина в общеклиническом анализе крови, отмечаются анизоцитоз, нейтрофилез ($p<0,03$), удлинение времени начала свертывания крови (в 1,5 раза), увеличение концентрации тромбоцитов ($p<0,001$) при сниженном среднем объеме тромбоцита ($p<0,001$), в биохимическом анализе крови гипоальбуминемия, у детей группы наблюдения достоверное снижение содержание уровня альбумина до $38,23\pm 0,804$ г/дм³ ($p<0,05$) и глюкозы по сравнению с детьми с БД без контаминации биосред ($4,0\pm 0,002$ ммоль/дм³ и $4,5\pm 0,007$ ммоль/дм³ соответственно, $p<0,001$), снижение концентрации триглицеридов до $0,76\pm 0,12$ ммоль/дм³ ($p<0,05$) (приложение А, табл. А.19).

При исследовании биохимических показателей крови у детей группы наблюдения в отличие от группы сравнения идентифицирована гепатоцеллюлярная дисфункция (повышение активности АСТ до $46,05\pm 1,53$ Е/дм³, $p<0,05$). Данные биохимические сдвиги у этих детей сочетались с повышением уровня общей сенсibilизации в виде увеличения содержания в крови общего иммуноглобулина Е (до $249,0\pm 52,67$ МЕ/мл) в 2,4-2,5 раза по сравнению с физиологической нормой ($p<0,05$).

Патогенетически значимым для детей с БД, обусловленной воздействием промышленных токсикантов, являются нарушения баланса антиоксидантной и прооксидантной системы. Метаболическая дезадаптация была представлена снижением антиоксидантной активности (АОА) крови ($33,961\pm 1,266\%$ и $36,579\pm 1,83\%$ соответственно, $p<0,04$) и увеличением содержания продуктов пероксидации – малонового диальдегида (МДА) плазмы ($3,12\pm 0,29$ мкмоль/см³ и $2,24\pm 0,17$ мкмоль/см³, $p<0,05$). У детей группы наблюдения определялся повышенный уровень содержания дельта-аминолевуленовой кислоты в моче ($0,014\pm 0,001$ мкмоль/см³) по сравнению с физиологическим показателем, что свидетельствует о высоком уровне токсикантной нагрузки организма (приложение А, табл.19), прежде всего, о токсических эффектах свинца.

Формирование БД у детей на территориях санитарно-гигиенического неблагополучия происходит на фоне изменений иммунологической реактивности, обусловленной иммунопатологическим действием промышленных токсикантов [35, 63, 102].

У детей группы наблюдения относительно показателей у детей группы сравнения отмечается снижение концентрации противовоспалительного цитокина – интерлейкина-10 ($10,51 \pm 0,24$ пг/см³ и $18,11 \pm 1,13$ пг/см³, $p=0,03$), что указывает на иммуносупрессию и нарушения взаимодействия между Т-лимфоцитами и нелимфоидными клетками (приложение А, табл.20).

При оценке иммунологических показателей выявлено достоверное повышение содержания IgA у детей группы наблюдения в отличие от группы сравнения ($1,91 \pm 0,074$ г/дм³ и $1,124 \pm 0,13$ г/дм³, $p < 0,0001$) (приложение А, табл.20). Со стороны фагоцитарного звена иммунитета отмечается увеличение процента фагоцитоза ($61,54 \pm 2,4\%$ и $53,24 \pm 1,40\%$, $p=0,03$) и абсолютного фагоцитоза ($2,83 \pm 0,162 \times 10^9$ /дм³ и $2,02 \pm 0,268 \times 10^9$ /дм³ ($p < 0,05$)).

Таким образом, у детей с билиарными нарушениями и контаминацией биосред токсикантами промышленного происхождения отсутствуют выраженные отклонения гомеостатических систем, что указывает на функциональный характер дисфункций. В то же время неблагоприятный фон в виде косвенных признаков нарушения обмена железа в форме (изменение морфологии эритроцитов, процессов оксидации и пероксидации, гепатоцеллюлярной дисфункции, начальные признаки воспаления (уменьшение уровня противовоспалительного интерлейкина-10), активация неспецифической системы защиты и гуморального звена иммунитета, отклонение показателей жирового обмена являются неблагоприятными прогностическими признаками, свидетельствующими о прогредиентном течении заболевания с высоким риском трансформации функциональных расстройств в органическое поражение гепатобилиарной системы.

4.5 Функциональные особенности билиарной системы и данные рентгенологического исследования верхних отделов желудочно-кишечного тракта у детей с контаминацией биосред токсикантами промышленного производства

Оценка функционального состояния билиарной системы у детей, проживающих в условиях различной техногенной нагрузки, проводилась на основании анализа данных динамического ультразвукового исследования билиарного тракта с приемом желчегонного раздражителя и многофракционного дуоденального зондирования.

При ультразвуковом исследовании печени у детей, проживающих в условиях техногенного влияния, в отличие от больных без контаминации биосред, увеличение линейных размеров ее правой доли выявляется достоверно чаще, и выражено больше, чем у лиц группы сравнения ($119,70 \pm 11,67$ мм и $109,12 \pm 14,82$ мм; $p=0,03$) (табл.13) при отсутствии изменений эхогенности, что свидетельствует о преимущественно функциональном характере нарушений.

Таблица 13

Ультразвуковые параметры печени и холедоха у детей с билиарными нарушениями (мм)

Среднегрупповое значение	Группа наблюдения (n=25)	Группа сравнения (n=25)	p
Правая доля печени	$119,70 \pm 11,67$	$109,12 \pm 14,82$	0,03
Левая доля печени	$66,74 \pm 9,02$	$61,17 \pm 11,32$	0,1
Хвостатая доля печени	$29,86 \pm 0,02$	$29,48 \pm 0,10$	0,1
Внепеченочный отдел холедоха	$2,01 \pm 0,11$	$1,95 \pm 0,016$	0,07
Размер воротной вены	$7,22 \pm 0,12$	$6,97 \pm 0,13$	0,09
Размер печеночных вен	$5,10 \pm 0,11$	$4,91 \pm 0,15$	0,1
Размер нижней полой вены	$10,42 \pm 1,55$	$10,12 \pm 0,98$	0,4

p* – достоверность различий показателей сравниваемых групп

У детей группы наблюдения в отличие от группы сравнения практически достоверно чаще (в 3 раза) встречаются реактивные изменения печени ($p < 0,05$),

характеризующиеся утолщением стенок сосудов портальной системы и печеночных вен (рис.4.5.1).

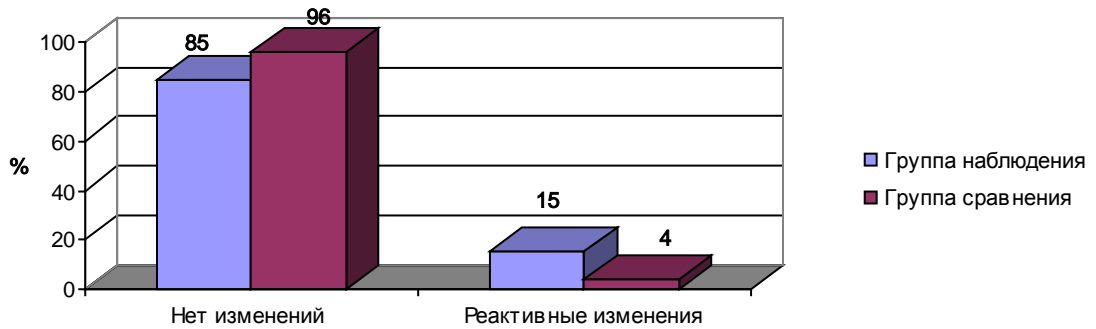


Рис. 4.5.1. Наличие реактивных изменений печени у детей с билиарными нарушениями

Известно, что дискинезии билиарной системы способствуют нарушению функционирования и поражению поджелудочной железы. Регистрируется достоверное увеличение размеров хвоста поджелудочной железы ($19,57 \pm 1,57$ мм и $17,44 \pm 2,61$ мм соответственно; $p < 0,01$), что косвенно подтверждает реакцию поджелудочной железы на токсикантную нагрузку и наличие в ней повышения внутрипротокового давления (табл.14).

Таблица 14

Ультразвуковые параметры поджелудочной железы у детей с билиарными нарушениями (мм)

Среднегрупповое значение	Группа наблюдения (n=204)	Группа сравнения (n=99)	p
Головка поджелудочной железы	$17,99 \pm 3,57$	$17,812 \pm 3,36$	0,8
Тело поджелудочной железы	$10,36 \pm 1,69$	$10,333 \pm 1,96$	0,9
Хвост поджелудочной железы	$19,57 \pm 1,57$	$17,44 \pm 2,61$	0,01
Вирсунгов проток	$1,13 \pm 0,10$	$1,12 \pm 0,02$	0,8

p* – достоверность различий показателей сравниваемых групп

У больных группы наблюдения по сравнению с группой сравнения при ультразвуковом исследовании желудка существенно чаще фиксируется гиперсекреция натошак ($p < 0,001$), что может способствовать «закислению» ДПК

и нарушению регуляторной и моторно-тонической функции последней (рис. 4.5.2.).

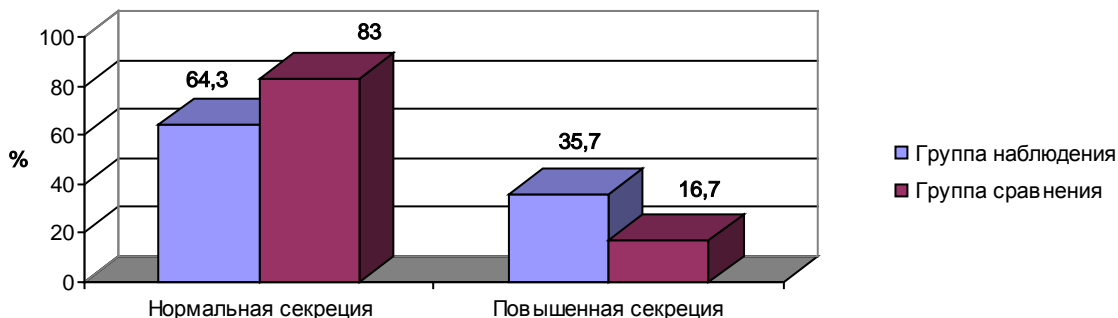


Рис. 4.4.2. Данные секреции в желудке у детей с билиарными нарушениями

У детей группы наблюдения в отличие от группы сравнения регистрируется достоверно чаще (в 2 раза, $p=0,05$) рыхлый осадок, занимающий $\frac{1}{2}$ объема желчного пузыря, в 5 % случаев осадок имеет плотную гиперэхогенную структуру. В то время как, в группе сравнения достоверно преобладают лишь начальные признаки дисхолии в виде небольшого увеличения рыхлого осадка до трети объема пузыря ($p<0,05$). При исследовании биохимического состава желчи у детей группы наблюдения отклонений от показателей нормы и аналогичных показателей у детей группы сравнения выявлено не было. Вероятно, гипертонус сфинктеров билиарной системы является причиной более частого обнаружения признаков дисхолии у больных с билиарными нарушениями, проживающих в условиях воздействия промышленных токсикантов, чем в группе сравнения ($p=0,03$) (рис. 4.5.3., 4.5.4.).

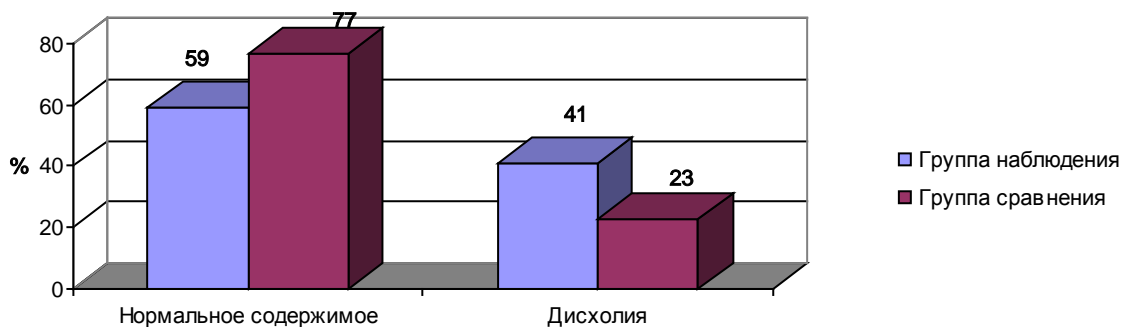


Рис.4.5.3. Состояние содержимого желчного пузыря у детей с билиарными дисфункциями

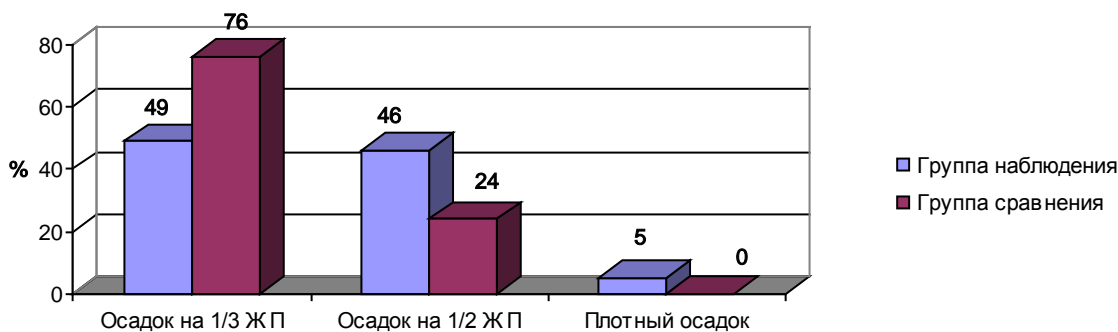


Рис. 4.5.4. Особенности дисхолий у детей с билиарными дисфункциями

Для углубленной оценки функционального состояния желчного пузыря было проведено динамическое ультразвуковое исследование с приемом желчегонного раздражителя.

При оценке функционального состояния билиарного тракта проводилась проба с желчегонным завтраком (дача препарата хофитола в возрастных дозировках). Существенно чаще у детей группы наблюдения, в отличие от детей группы сравнения (50,0% и 7,1%; $p < 0,001$, соответственно), выявляется гипокинетический тип дискинезии желчного пузыря, проявляющийся достоверным снижением объемного расхода желчи ($0,13 \pm 0,057$ и $0,230 \pm 0,023$ мл/мин мл/мин; $p < 0,001$); максимального объема желчи ($4,01 \pm 0,101$ мл и $6,89 \pm 0,050$ мл, соответственно; $p < 0,01$), выделяемой в ответ на желчегонный завтрак и увеличением времени максимального сокращения желчного пузыря на пищевой раздражитель ($33,64 \pm 0,198$ мин и $20,115 \pm 0,804$ мин; $p = 0,04$). (табл.15).

Таблица 15

Показатели функционального состояния билиарного тракта у детей с билиарными нарушениями

Показатели	Нормативный показатель	Группа наблюдения (n=204)	Группа сравнения (n=99)	p
Исходный объем желчного пузыря, мл	-	$12,75 \pm 7,532$	$15,27 \pm 5,587$	0,25
Объемный расход желчи, мл/мин	0,13-0,24	$0,13 \pm 0,057$	$0,230 \pm 0,023$	0,001
Объем выделенной желчи, мл	4-12	$4,01 \pm 0,101$	$6,89 \pm 0,05$	0,01
Время сокращения желчного пузыря, мин	20-30	$33,64 \pm 0,998$	$20,11 \pm 0,804$	0,04

Объем выделенной желчи, %	40-60	47,69±7,52	40,48±7,95	0,01
---------------------------	-------	------------	------------	------

p* – достоверность различий показателей сравниваемых групп

Необходимо отметить, что у 1/3 детей обеих групп регистрируются дисфункции желчного пузыря по гиперкинетическому типу, но достоверных различий при этом не выявлено (рис.4.5.5.).

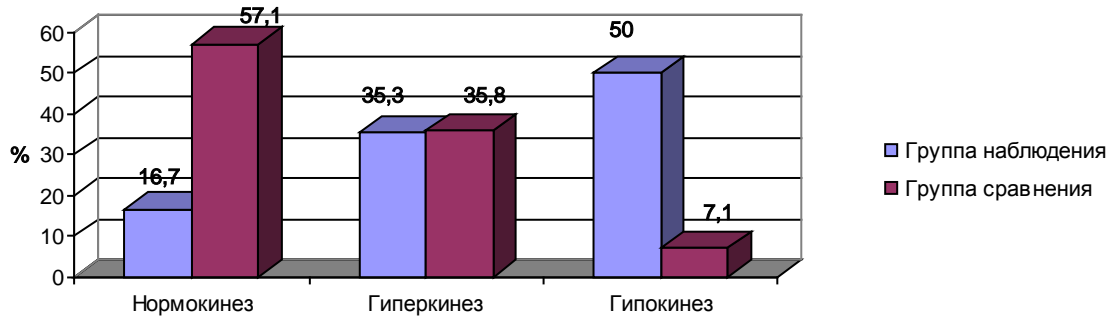


Рис. 4.5.5. Типы функциональных нарушений желчного пузыря у детей обеих групп

Таким образом, моторно-тонические дисфункции билиарной системы у детей с контаминацией биосред тяжелыми металлами (марганец, свинец, никель, хром), по данным динамического ультразвукового исследования, представлены (в 7 раз чаще, $p < 0,001$) гипокинетическим типом нарушений желчного пузыря в виде достоверного снижения объемного расхода желчи ($0,13 \pm 0,057$ и $0,230 \pm 0,023$ мл/мин мл/мин; $p < 0,001$); максимального объема желчи ($4,01 \pm 0,101$ мл и $6,89 \pm 0,050$ мл, соответственно; $p < 0,01$), выделяемой в ответ на желчегонный завтрак и увеличением времени максимального сокращения желчного пузыря на пищевой раздражитель ($27,64 \pm 1,198$ мин и $20,115 \pm 1,004$ мин; $p = 0,04$) на фоне дисхолии ($p < 0,05$), а также реактивных изменений печени, поджелудочной железы и гиперсекреции в желудке натошак.

Данные динамического ультразвукового исследования билиарной системы с приемом желчегонного раздражителя подтверждаются результатами многофракционного дуоденального зондирования.

У детей группы наблюдения достоверно чаще (в 1,5 раза), чем у детей группы сравнения (79,45% и 65,0%, соответственно, $p = 0,04$) определялись признаки гипертонуса сфинктера Одди (время закрытого сфинктера $18,35 \pm 1,65$ мин. и $10,12 \pm 2,6$ мин., соответственно, $p < 0,03$) и Люткенса (в 1,7 раза чаще;

85,19% и 50%; $p=0,02$); время фазы пузырного протока – $5,86\pm 0,49$ мин. и $3,67\pm 0,52$ мин., соответственно, ($p=0,04$), что свидетельствует о гипертоническом варианте сфинктерного аппарата билиарной системы и может способствовать развитию холестаза (рис. 4.5.6.- 4.5.7.).

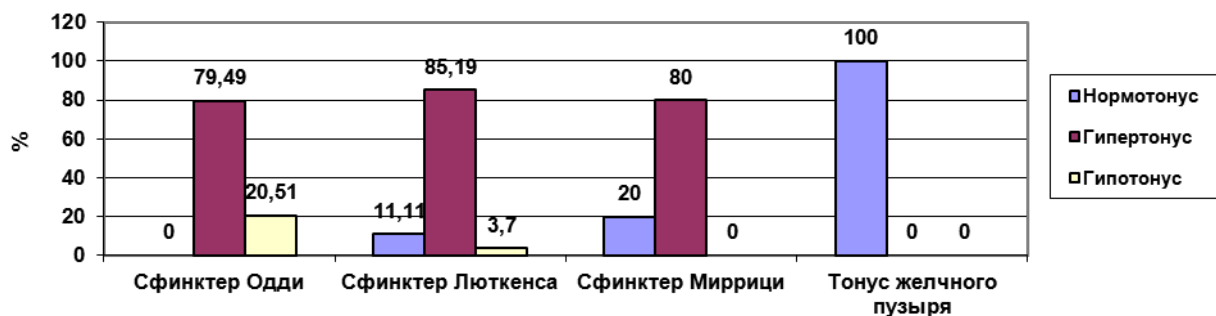


Рис. 4.5.6. Тонус сфинктеров и желчного пузыря у пациентов группы наблюдения

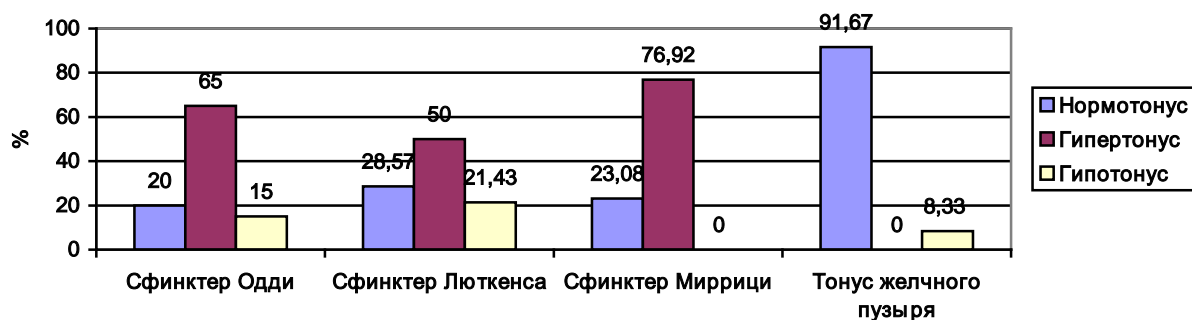


Рис. 4.5.7. Тонус сфинктеров и желчного пузыря у пациентов группы сравнения

Установлено также, что у пациентов с территорией экологического неблагополучия, в отличие от лиц группы сравнения, выделяется несколько больше желчи в фазу пузырного протока ($6,10\pm 1,36$ мл и $4,95\pm 1,73$ мл, соответственно, $p=0,28$), что указывает, по-видимому, на усиление секреторной и выделительной функций печени (табл.16).

Таблица 16

Показатели дуоденального зондирования у больных с билиарными нарушениями

Показатели	Норма	Группа наблюдения (n=25)	Группа сравнения (n=25)	p
1 фаза (холедохус-фаза)				
Продолжительность, мин	20-40	$18,09\pm 3,07$	$12,49\pm 3,93$	0,02*

Объем, мл	15-45	49,86±8,62	43,63±11,68	0,38
Скорость, мл/мин	1-1,5	3,29±0,83	3,79±2,24	0,66
2 фаза (фаза закрытого сфинктера Одди)				
Продолжительность, мин	3-8	18,35±1,65	10,12±2,6	0,03
3 фаза (фаза пузырьного протока)				
Продолжительность, мин	2-3	5,86±1,49	3,67±1,52	0,04*
Объем, мл	3-5	6,10±1,36	4,95±1,73	0,28
Скорость, мл/мин	1,0	1,62±0,43	1,53±0,92	0,85
4 фаза (фаза пузырьной желчи)				
Продолжительность, мин	20-30	28,42±4,81	14,75±6,13	0,05
Объем, мл	20-45	16,58±5,21	23,13±10,11	0,23
Скорость, мл/мин	1-2	1,75±0,54	1,22±0,41	0,32
5 фаза (фаза печеночной желчи)				
Продолжительность, мин	10-15	9,77±3,29	11,44±4,18	0,52
Объем, мл	5-10	18,81±7,55	20,32±7,78	0,77
Скорость, мл/мин	1,1-1,5	1,46±0,58	1,38±0,52	0,85

р* – достоверность различий показателей сравниваемых групп

У детей группы наблюдения, по данным многофракционного дуоденального зондирования достоверно чаще (в 4,3 раза), выявляется гипокинез желчного пузыря ($p < 0,001$) (рис. 4.5.9.), а у детей, проживающих в условиях санитарно-гигиенического благополучия – гиперкинез желчного пузыря (41,67% и 35,0%, соответственно, $p < 0,6$).

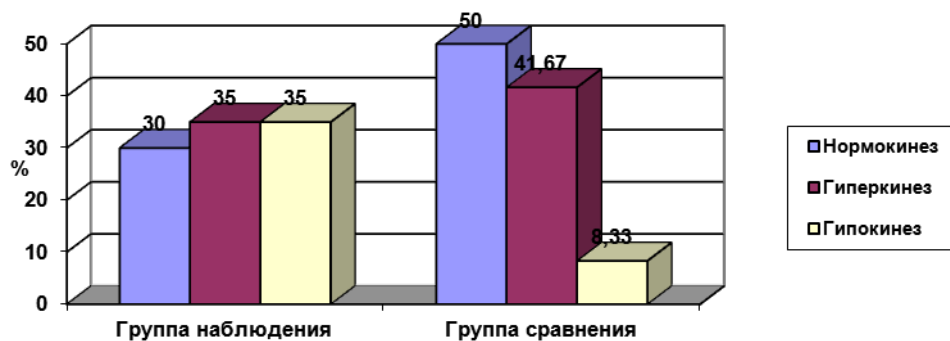


Рис. 4.5.9. Сократительная способность желчного пузыря у пациентов с билиарными нарушениями

Итак, у детей, проживающих в условиях воздействия антропогенных факторов (марганец, никель, хром и свинец), по данным многофракционного дуоденального зондирования в 1,5 раза чаще, чем у детей группы сравнения определялись признаки гипертонуса сфинктера Одди ($p=0,04$) и Люткенса ($p=0,02$) на фоне гипокинетической функции желчного пузыря (в 4,3 раза чаще, $p<0,001$), способствующие формированию холестаза, раннему развитию и прогрессированию неспецифических и специфических воспалительных изменений желчного пузыря.

Известно, что развитие билиарных нарушений (дисфункции желчного пузыря и желчевыводящих путей) у детей неразрывно связано с дискинезией верхних отделов ЖКТ и в первую очередь с моторно-тоническими и эвакуаторными нарушениями ДПК.

Для оценки моторно - тонических нарушений верхних отделов ЖКТ использовалась модифицированная методика рентгенологического исследования (пищевода, желудка и ДПК) с использованием специальных приёмов (покашливания, сглатывания слюны, форсированного дыхания) (патент на изобретение №2220659 «Способ рентгенодиагностики дискинезий ДПК» от 13.05.2002).

В данном разделе работы приведены результаты исследования 25 детей (с 10 до 12 лет) с билиарными дисфункциями группы наблюдения и 25 детей группы сравнения.

Моторно-тонические и эвакуаторные нарушения билиарной системы у детей с превышением референсных уровней содержания в крови свинца, марганца, никеля, хрома сочетались и во многом усугублялись дискинезиями верхних отделов желудочно-кишечного тракта. Они проявлялись существенно более высокой частотой встречаемости дуоденогастрального (ДГР) (47,0% и 19,71% соответственно, $p<0,05$) и дуоденобульбарного (ДБР) рефлюксов (39,74% и 13,32% соответственно, $p<0,001$), что свидетельствует о выраженном спазме сфинктерного аппарата ДПК, повышении внутриполостного давления в ней, а

следовательно – о нарушении оттока желчи и застое в желчном пузыре и желчевыводящей системе (таб.17).

Таблица 17

Рефлюксы верхних отделов ЖКТ у детей с БД в условиях различного воздействия химических веществ (%)

Рефлюксы	Группа наблюдения (n=25)	Группа сравнения (n=25)	p
Дуоденогастральный	47,0	19,71	0,05
Дуоденобульбарный	39,74	13,32	0,001
Бульбогастральный	6,67	1,71	0,05

p<0,05- достоверность различий исследуемых групп

Смешанного типа (гипертонико-гипокинетического) дискинезии ДПК (рис. 4.5.10., 4.5.11.) существенно чаще имеют место у детей группы наблюдения и у детей группы сравнения (66,74% и 16,72% соответственно, p<0,001). Гипертонико-гиперкинетические дискинезии ДПК – у 10 человек группы наблюдения и у 4 детей группы сравнения (26,67% и 13,32% соответственно, p<0,001) (таб.18).

Таблица 18

Дискинезии верхних отделов ЖКТ у детей с БД в условиях различного воздействия химических веществ (%)

Дискинезии ДПК	Группа наблюдения (n=25)	Группа сравнения (n=25)	p
Гипертонико-гипокинетические	66,74	16,72	0,001
Гипертонико-гиперкинетические	26,67	13,72	0,001

p<0,05- достоверность различий исследуемых групп

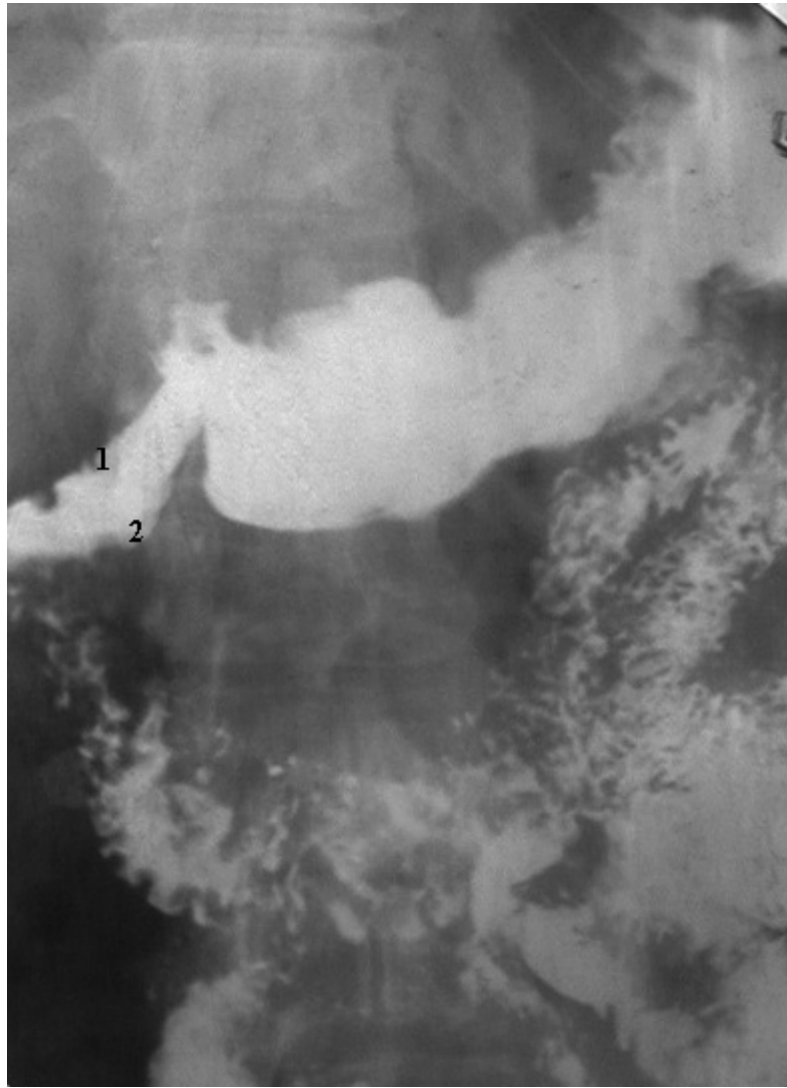


Рис. 4.5.10. Дискинезия ДПК по гипертонико-гиперкинетическому типу:
 1 - сглаженность латерального контура луковицы
 2 - переходящий бульбостаз

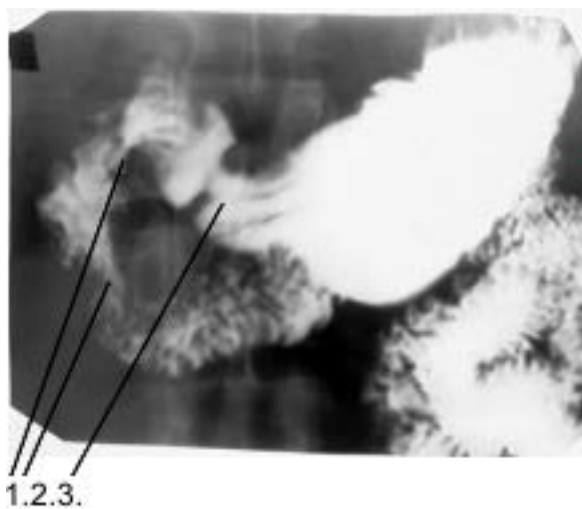


Рис. 4. 5.10. ДПК по гипертонико-гиперкинетическому типу:
 1. - Спазм бульбодуоденального сфинктера
 2. - Спазм инфрапапиллярного сфинктера
 3. - Сфинктер привратника в нормотонусе

Итак, для детей с БД, проживающих в условиях воздействия антропогенного факторов (марганец, никель, хром, свинец) в отличие от детей группы сравнения характерны дискинезии ДПК по гипертонико-гипокинетическому типу (в 4,1 раза чаще, $p < 0,001$), сопровождающиеся антиперистальтикой, преходящими спазмами сфинктеров и повышением внутриполостного давления в ДПК, а следовательно – нарушением оттока и застоём желчи в желчном пузыре и желчевыводящей системе.

Таким образом, моторно-тонические дисфункции билиарной системы у детей с контаминацией биосред тяжёлыми металлами (марганец, свинец, никель, хром) представлены гипертонико-гипокинетическим типом нарушений на фоне преходящего дуоденостаза, дуоденогастрального, дуоденобульбарного рефлюксов, дисхолии, реактивных нарушений печени и поджелудочной железы, повышенной секреции в желудке натошак, что, по-видимому, способствует раннему развитию, усугублению патологического процесса. Это и диктует необходимость включения медикаментозной коррекции билиарных дисфункций в систему лечебных и профилактических мероприятий по предупреждению негативного влияния токсикантов антропогенного происхождения на здоровье детского населения.

ГЛАВА 5. ОСОБЕННОСТИ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ ВЕГЕТАТИВНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ У ДЕТЕЙ С БИЛИАРНЫМИ ДИСФУНКЦИЯМИ И КОНТАМИНАЦИЕЙ БИОСРЕД ТОКСИКАНТАМИ ПРОМЫШЛЕННОГО ПРОИЗВОДСТВА

Значительную роль в патогенезе дисфункций билиарного тракта принадлежит нарушениям нейрогенной регуляции мышечной стенки желчного пузыря и желчевыводящих путей.

Вегетативная нервная система (ВНС) реагирует на любые колебания условий внешней и внутренней среды, является регулятором внутренней среды организма, поддерживает гомеостаз его органов и систем путем координации функционирования всех систем организма.

Интенсивное изменение окружающей среды за счет резкого расширения промышленного производства и роста количества отходов, загрязняющих окружающую среду, способствует повышению уровню токсикантов в крови и вследствие этого нарушению деятельности регуляторного, адаптационного и нейро-гуморального звеньев ВНС.

Состояние вегетативной нервной системы (ВНС) нами оценивалось у детей с БД от 7 до 10 лет у 180 человек группы наблюдения и 80 – группы сравнения по базовому критерию активности симпатического и парасимпатического тонуса ВНС (Р.М. Баевский, 1980) методом стандартной кардиоинтервалографии с помощью программно-аппаратного кардиоинтервалографа «Нейро-МВН-Нейро-Софт» (А.Н. Флейшман, 1999). Состояние функционирования разных звеньев вегетативной нервной системы (ВНС) исследовалось по модифицированной методике с оценкой результатов спектрального анализа мощности волн: быстрых (парасимпатических), средних (симпатических) и медленных (гуморально-метаболических) в покое (после 10 минут адаптации лежа) и после проведения функциональных проб для последовательной избирательной стимуляции каждого из звеньев ВНС: ортостатической пробы – для симпатического (адаптационного), пробы с задержкой дыхания – для парасимпатического (регуляторного) и глазо-сердечной пробы – для гуморально-метаболического звеньев

ВНС (патент на изобретение № 2195167 от 21.12.2002 г. «Способ определения состояния регуляции парасимпатического отдела вегетативной нервной системы», патент на изобретение № 2214788 от 27.10.2003 г. «Способ определения состояния гуморально-метаболической регуляции ВНС»). По данным спектрального анализа КИГ вычислялись: индекс вагосимпатического равновесия (ИВСП), равный отношению СВ/ПВ; индекс централизации (ИЦ), равный отношению ГВ/ПВ, и суммарный индекс централизации, равный $(СВ \pm ГВ)/ПВ$.

Мощность очень низкочастотной составляющей спектра (ГВ) отражает церебральные эрготропные влияния на нижележащие уровни, является чувствительным индикатором управления метаболическими процессами, характеризует влияние вышележащих вегетативных центров (корковых) на подкорковые (сегментарные) центры; мощность медленных волн 1-го порядка (СВ или вазомоторные волны) – состояние симпатического звена ВНС, а мощность высокочастотной составляющей спектра (парасимпатические волны – ПВ) – состояние парасимпатического (регуляторного) отдела ВНС, т.е. активность автономного контура регуляции. По данным спектрального анализа КИГ вычислялись: индекс вагосимпатического равновесия (ИВСП), равный отношению СВ/ПВ, индекс централизации (ИЦ), равный отношению ГВ/ПВ, и суммарный индекс централизации, равный $-(СВ \pm ГВ)/ПВ$ (Вейн А.М., 2000, Баевский Р.М., 2001).

У практически здоровых детей в покое (табл.5.1.1) регистрируется исходная нормотония (ИВР в норме от 80 до 100 у.е.), при этом индекс централизации (ИЦ) меньше 1,0, что свидетельствует о преобладании местного контура регуляции над центральным, однако более высокие значения индекса вагосимпатического равновесия (ИВСП) и суммарного индекса централизации (СИЦ) свидетельствуют об адекватной функции контроля со стороны сегментарных симпатических центров.

У здоровых детей (7-10 лет) при ортостатическом тестировании, т. е. при преимущественной стимуляции симпатического (адаптационного) отдела ВНС отмечается достоверное уменьшение показателей \min и \max RR, моды и

увеличение ИН, что указывает на напряжение симпатического (адаптационного) звена вегетативной регуляции в ортостазе (табл. 19).

Таблица 19

Показатели вегетативной регуляции у здоровых детей в покое и при проведении ортостатической пробы

Показатель	В покое	После ортостатической пробы	P
Min RR, с	0,58±0,013	0,57±0,01	0,17
Max RR, с	0,91±0,04	0,74±0,01*	0,05
Мода, с	0,89±0,04	0,73±0,01*	0,05
Амо, с	27,55±3,19	23,79±0,79	0,07
ПАПР	31,02±3,38	32,97±1,22	0,12
ИВР	91,57±10,63	167,65±15,29*	0,05
ВПР	3,71±0,69	9,99±1,12*	0,05
ИН	45,66±8,19	118,72±11,51*	0,05
Мощность ПВ, мс ²	349,19±45,95	992,89±60,1	0,15
% ПВ	55,51±5,95	52,82±5,45	0,60
Мощность ГВ, мс ²	304,41±68,9	416,7±52,6	0,80
% ГВ, СВ	44,49±5,95	47,18±5,45	0,64
Мощность СВ, мс ²	1420,72±333,93	1741,07±300,26	0,38
ИЦ	0,79±0,05	1,32±0,18	0,05
ИВСР	4,06±0,09	4,96±0,07*	0,05
СИЦ	4,61±0,04	5,81±0,03*	0,05

p<0,05-достоверно значимые различия по сравнению с исходным уровнем

Величина индекса централизации у здоровых детей увеличивается в ортостатазе за счет преобладания ГВ над ПВ, что свидетельствует о включении центрального контура регуляции, после ортостатической пробы вегетативное обеспечение поддерживается за счет более рационального механизма вегетативной регуляции на уровне сегментарных симпатических центров (ИЦ после пробы возвращается к исходному значению, ИВСР и СИЦ остаются

высокими). Следует отметить, что мощность парасимпатических волн на протяжении всего ортостатического тестирования не меняется.

Проведенный анализ показал, что при оценке **исходного вегетативного тонуса** у детей с билиарными нарушениями эйтония выявляется почти в 2 раза реже у детей группы наблюдения в отличие от детей группы сравнения (40,0% и 76,0%, $p < 0,001$, соответственно) (рис. 5.1.).

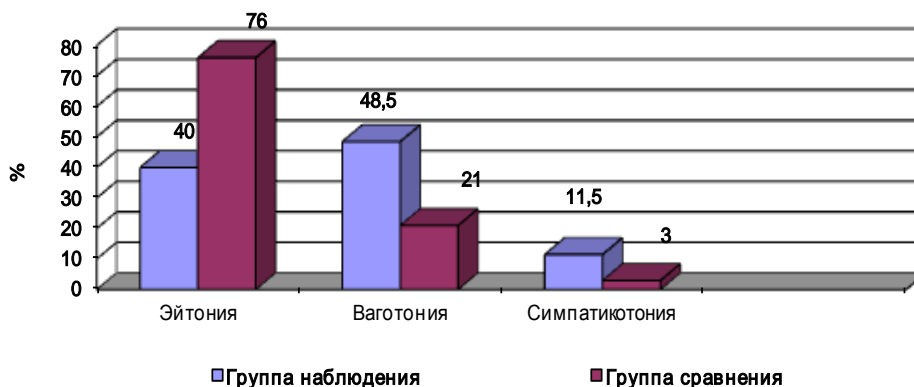


Рис. 5.1. Исходный вегетативный тонус у детей с билиарными нарушениями

Исходная ваготония наблюдается в 2,2 раза чаще у детей с повышенной контаминантной нагрузкой в отличие от лиц группы сравнения (48,5% и 21,0%, $p < 0,001$, соответственно), что указывает на напряжение и усиление функционирования регуляторного звена у большинства пациентов этой группы. В обеих группах больных с БД при **исходной ваготонии** выявляются изменения ваготонического характера в виде увеличения моды, снижения ИН. У детей группы наблюдения в отличие от лиц группы сравнения исходная активность парасимпатического звена выше (повышена мощность ПВ, $p = 0,05$) и сопровождается усилением мощности СВ и ГВ, так как индексы напряжения и централизации в данной группе больных не снижаются (табл.20).

Показатели вегетативной регуляции в покое у больных с БД и исходной ваготонией в условиях различного воздействия химических веществ

Показатель	Здоровые дети	Группа наблюдения (n=180)	Группа сравнения (n=80)	p1	p2
Мода,с	0,89±0,04	1,15±0,01*	1,14±0,085*	0,05	0,06
Амо,с	27,55±3,19	27,06±3,61	23,86±5,8	0,77	0,57
ИВР, у.е.	91,57±10,63	78,53±16,6	53,22±4,42*	0,62	0,05
ВПР, у.е.	3,71±0,69	2,54±0,61	2,53±0,505	0,94	0,95
ИН, у.е.	45,66±4,19	32,6±3,17*	29,92±3,018*	0,05	0,05
Мощность ПВ, мс2	349,19±45,95	610,05±62,1*	411,8±66,1	0,05	0,05
% ПВ	55,51±5,95	60,09±7,12	49,66±6,88	0,93	0,95
Мощность ГВ, мс2	304,4±68,9	705,88±68,39*	377,63±41,09*	0,001	0,05
% ГВ, СВ	44,49±5,95	39,9±5,12	52,85±2,89	0,09	0,05
Мощность СВ, мс2	1420,71±333,93	2032,92±330,5	1378,83±344,88	0,05	0,05
ИЦ, у.е.	0,79±0,25	0,73±0,22	2,98±1,24	0,95	0,95
ИВСР, у.е.	4,06±0,09	4,92±1,89	9,32±4,62	0,95	0,95
СИЦ,у.е.	4,61±0,04	6,65±2,79	12,36±5,66	0,95	0,95

p1<0,05- достоверно значимые различия по сравнению со здоровыми детьми
p2<0,05- достоверно значимые различия исследуемых групп

В обеих группах детей с БД при исходной ваготонии в ортостазе (стимуляция адаптационного отдела ВНС) резко возрастают индексы централизации и вагосимпатического баланса. У детей группы наблюдения в отличие от группы сравнения в ортостазе происходят значительные сдвиги в спектральном анализе КИГ (повышается доля ПВ, снижается мощность ГВ и суммарная доля СВ и ГВ, p=0,05), свидетельствующие о перенапряжении и истощении активности центрального контура регуляции на фоне относительного напряжения автономного контура (табл.21).

Показатели вегетативной реактивности при проведении ортостатической пробы у больных с БД и исходной ваготонией в условиях различного воздействия химических веществ

Показатель	Ортостатическая проба				
	Здоровые дети	Группа наблюдения (n=180)	Группа сравнения (n=80)	p1	p2
Амо	26,33±2,16	31,74±2,94	31,93±3,64	0,09	0,06
ИВР, у.е.	176,55±22,56	206,12±31,22	351,84±119,3	0,29	0,95
ИН, у.е.	124,80±17,27	136,63±22,98	256,13±94,51	0,34	0,92
% ПВ	45,60±5,55	62,18±6,62*	54,86±5,76	0,05	0,07
Мощность ГВ	680,6±140,24	328,40±45,82*	250,56±21,92*	0,05	0,05
Мощность СВ	1420,71±333,93	1812,38±108,71*	1432,41±349,12*	0,05	0,05
Мощность ПВ, мс ²	349,19±45,95	945,67±62,13	398±23,45	0,05	0,05
% ГВ, СВ	54,34±3,55	37,97±1,62*	45,14±1,76	0,05	0,05
ИЦ, у.е.	1,63±0,21	1,15±0,23	1,23±0,19	0,07	0,78
ИВСП, у.е.	3,99±0,91	6,73±0,35	6,10±0,44	0,05	0,05
СИЦ, у.е.	4,00±0,12	6,75±0,33	6,11±0,62	0,05	0,05

p₁<0,05- достоверно значимые различия по сравнению со здоровыми детьми

p₂<0,05- достоверно значимые различия исследуемых групп

Исходная симпатикотония (перенапряжение адаптационного звена ВНС) выявлялась у детей обеих групп редко, но существенно чаще у детей первой группы в отличие от детей, проживающих в «чистых районах» (11,5% и 3,0%, p<0,05, соответственно). При этом появляются признаки перенапряжения и срыва компенсаторных механизмов, на что указывает неадекватно слабый ответ адаптационного и гуморально-метаболического звеньев (ГВ 929,26±341,91 мс и 2187,53±302,21 мс, p<0,001, (рис.5.2); СВ 1055,46±254,35 и 2359,21±342,92 соответственно, p<0,001) (табл. 22).

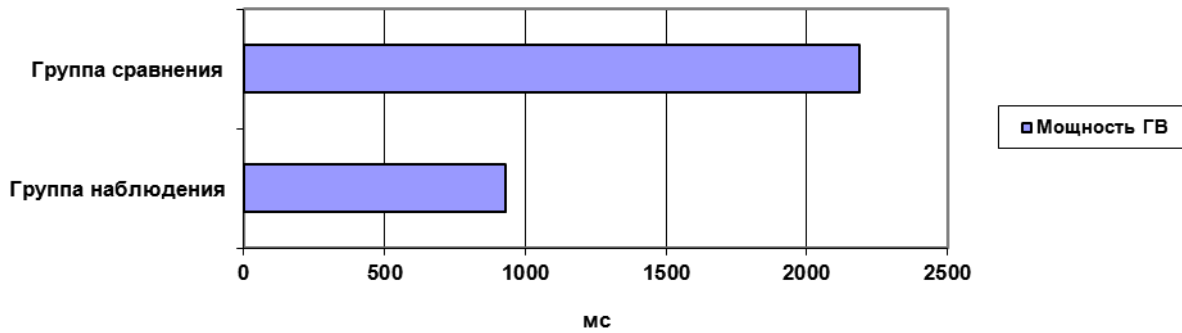


Рис. 5.2. Активность функционирования гуморально-метаболического звена у детей с билиарными нарушениями и различным уровнем контаминации биосред

Таблица 22

Показатели исходного вегетативного тонуса у детей с БД и исходной симпатикотонией в условиях различного воздействия химических веществ

Показатель	Здоровые дети	Группа наблюдения (n=180)	Группа Сравнения (n=80)	p1	p2
Мода, с	0,89±0,04	1,05±0,03*	0,95±0,07	0,05	0,34
Амо, %	27,55±3,19	26,52±1,59	26,86±3,12	0,85	0,69
ПАПР, у.е.	31,02±3,38	24,95±1,78*	28,64±4,59	0,05	0,06
ИВР, у.е.	91,57±10,63	108,96±9,34	107,75±15,9	0,07	0,65
ВПР, у.е.	3,71±0,69	3,49±0,38	3,37±0,34	0,08	0,06
ИН, у.е.	45,66±8,19	65,03±6,05	67,13±9,7	0,05	0,06
Мощность ПВ, мс ²	349,19±45,95	128,12±0,27*	235,51±0,0*	0,05	0,05
% ПВ	55,51±5,95	71,34±3,27*	26,47±2,07*	0,05	0,05
Мощность ГВ, мс ²	413,42±68,9	929,26±341,91*	2187,53±302,21*	0,05	0,001
% ГВ, СВ	44,49±±5,95	97,9±1,14*	99,7±0,05*	0,05	0,05
Мощность СВ, мс ²	1420,71±333,93	1055,46±254,35	2359,21±342,92	0,05	0,001
ИЦ, у.е.	0,79±0,259	0,59±0,32*	2,24±0,43*	0,07	0,02
ИВСП, у.е.	4,06±0,09	0,65±0,25*	1,92±0,12*	0,02	0,05
СИЦ, у.е.	4,61±0,04	1,71±1,12*	4,05±1,31*	0,05	0,04

p1<0,05- достоверно значимые различия по сравнению со здоровыми детьми

p2<0,05- достоверно значимые различия исследуемых групп

У детей с исходной симпатикотонией и контаминацией биосред в ортостатазе отмечается выраженное напряжение симпатического

(адаптационного) звена ВНС с резким падением индексов централизации, что указывает на «истощение» механизмов регулирования этого звена ВНС. У этих детей в отличие от лиц группы сравнения, возрастает мощность ПВ и одновременно значительно активизируется мощность гуморально-метаболического звена. Это свидетельствует о подключении центральных механизмов вегетативного регулирования, энергетически менее экономичных, чем сегментарный симпатический уровень регуляции (табл.23).

Таблица 23

Показатели вегетативной регуляции при проведении ортостатической пробы (на 5 минуте) у больных с БД и исходной симпатикотонией в условиях различного воздействия химических веществ

Показатель	Ортостатическая проба				
	Здоровые дети	Группа наблюдения (n=180)	Группа сравнения (n=80)	p1	p2
Амо,с	23,79±0,75	34,28±6,07*	27,39±1,92*	0,05	0,06
ПАПР, у.е.	32,97±1,22	50,72±4,94*	38,79±2,93*	0,05	0,05
ИВР, у.е.	167,65±15,29	284,7±46,48*	246,67±31,95*	0,0001	0,05
ВПР, у.е.	9,99±1,12	13,53±2,69	12,29±1,86	0,06	0,06
ИН, у.е.	118,72±11,51	216,31±43,03*	176,0±24,86*	0,05	0,001
% ПВ, у.е.	52,82±5,45	59,2±5,54	88,2±9,24*	0,08	0,05
Мощность ПВ, мс2	349,19±45,95	703,72±0,27*	357,52±0,01*	0,05	0,05
Мощность ГВ, мс2	416,70±112,68	638,7±84,21	412,4±35,45*	0,05	0,001
% ГВ, СВ	47,18±5,45	40,79±5,54	11,8±9,24*	0,05	0,05
Мощность СВ, мс2	1741,07±200,21	2956,4±200,51	1861,0±229,91	0,07	0,06
ИЦ, у.е.	1,32±0,18	0,21±0,18*	1,08±0,23	0,06	0,05
ИВСП, у.е.	4,98±0,37	2,08±0,03	5,41±0,18*	0,05	0,05
СИЦ, у.е.	6,18±0,31	2,97±0,08*	5,47±0,01*	0,001	0,001

p1<0,05- достоверно значимые различия по сравнению со здоровыми детьми

p2<0,05- достоверно значимые различия исследуемых групп

Таким образом, при проведении ортостатической пробы оценивалась вегетативная реактивность. Выявлено, что у детей с контаминацией биосред токсикантами промышленного происхождения в отличие от детей группы сравнения преобладала практически в 2 раза гиперсимпатикотоническая (45,0% и 29,0%, $p < 0,05$, соответственно) и асимпатикотоническая реактивность (10,0% и 6,0%, $p < 0,05$, соответственно), что свидетельствует о напряжении регуляторных механизмов и срыве адаптационно-компенсаторного звена вегетативной нервной системы (рисунок 5.3).

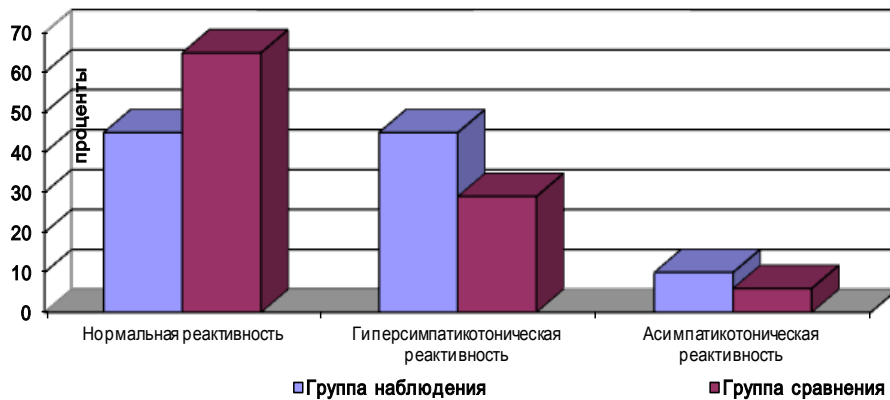


Рис.5.3. Вегетативная реактивность у детей с билиарными дисфункциями

У большинства детей с билиарными нарушениями обеих групп выявляются вегетативные дисфункции. Однако у больных с контаминантной нагрузкой изменения функционирования разных звеньев вегетативной нервной системы носят более выраженный характер, так как повышенное содержание токсикантов в биосредах организма является дополнительным стрессорным фактором и приводит к перенапряжению и «истощению» адаптационно-компенсаторных систем, регулирующих гомеостаз.

ГЛАВА 6. АНАЛИЗ ВЗАИМОСВЯЗЕЙ МЕЖДУ КЛИНИКО-АНАМНЕСТИЧЕСКИМИ, ЛАБОРАТОРНЫМИ, ФУНКЦИОНАЛЬНЫМИ ПОКАЗАТЕЛЯМИ И УРОВНЕМ КОНТАМИНАЦИИ БИОСРЕД ТЯЖЕЛЫМИ МЕТАЛЛАМИ

Анализ математического моделирования причинно-следственных связей между имеющимися нарушениями гомеостаза и уровнем химических веществ техногенного происхождения в биосредах организма позволяет выявить особенности патогенеза формирования гепатобилиарных нарушений у детей в условиях воздействия тяжелых металлов.

Между хроническим патологическим состоянием билиарного тракта и повышенным уровнем токсикантов в организме детей группы наблюдения имеется определенная достоверная зависимость, выражающаяся в формировании прямых и обратных умеренной силы корреляционных связей между лабораторными показателями и негативным изменением основных параметров гомеостаза (табл.24). Так установлены причинно-следственные связи, отражающие патогенетические механизмы формирования билиарных дисфункций:

- процесс воспаления – количество нейтрофилов с фагоцитозом ($r=0,55$, $p<0,001$);

- истощение антиоксидантной системы – АОА с альбумином ($r=0,15$, $p=0,03$) и МДА с уровнем общего IgE ($r=0,19$, $p<0,01$), с гемоглобином ($r=0,20$, $p<0,001$);

Системное действие промышленных токсикантов проявляется на всех уровнях функционирования организма, вносит свой вклад в модификацию клинической картины, клинико-лабораторных и функциональных показателей, что наглядно демонстрируют математические модели причинно-следственных связей «показателей экспозиции» и «параметров ответа» (клиническая симптоматика, лабораторные и функциональные тесты).

Выявлена зависимость клинических симптомов с уровнем содержания марганца и хрома в крови: наличие у больных периорбитальных теней при

повышении марганца крови в 2,4 раза относительно референсных значений ($p=0,019$), положительного симптома Ортнера-Грекова при повышенном содержании хрома в крови ($p=0,006$).

Показателями ответа на повышение в крови тяжелых металлов являются клинико-лабораторные параметры:

- увеличение активности АСТ при повышении в крови свинца, никеля ($R^2=0,34-0,57$, $F=54,17-95,31$, $p<0,001-0,01$);

- стимуляция фагоцитоза при увеличении концентрации никеля, хрома, марганца ($R^2=0,23-0,82$, $F=47,60-313,11$, $p<0,001$);

- повышенная продукция иммуноглобулина А при увеличении в крови хрома, марганца ($R^2=0,10-0,39$, $F=18,94-83,54$, $p<0,05$);

- снижение АОА при повышении в крови никеля ($R^2=0,26$, $F=54,17$, $p<0,001$);

- увеличение МДА при увеличении в крови никеля, марганца ($R^2=0,25-0,49$, $F=55,18-78,07$, $p<0,01-0,05$);

- повышение IgE общего при увеличении в крови хрома и марганца ($R^2=0,17-0,26$, $F=15,96-25,36$, $p<0,05$).

Таблица 24

Параметры моделей зависимости негативного отклонения клинико-лабораторных показателей от концентрации свинца, хрома, марганца и никеля в крови обследованных детей

Маркер экспозиции	Маркер эффекта	Параметры модели			F	Концентрация, мг/дм ³	Доверительные границы, мг/дм ³	
		b ₀	b ₁	R ²			нижняя	верхняя
Марганец	Повышение IgA в сыворотке крови	-2,70	13,91	0,10	18,94	0,053	0,043	0,074
	Снижение АОА плазмы крови	-0,91	8,16	0,19	42,35	0,088	0,075	0,106
	Повышение МДА в плазме крови	-0,34	14,25	0,25	55,18	0,052	0,047	0,061
	Повышение фагоцитоза % в крови	-2,44	11,91	0,38	45,79	0,061	0,051	0,079
	Повышение фагоцитарного индекса крови	-2,15	17,22	0,23	47,60	0,043	0,038	0,051
	Повышение Ig E общего в сыворотке крови	-0,07	2,79	0,12	15,96	0,252	0,093	0,093

Свинец	Повышение АСТ сыворотке крови	-2,14	7,45	0,34	62,45	0,096	0,092	0,108
Хром	Повышение IgA в сыворотке крови	-3,26	37,78	0,39	83,54	0,018	0,014	0,022
	Повышение АСТ в сыворотке крови	-1,41	12,22	0,27	58,17	0,057	0,057	0,068
	Повышение Ig E общего в сыворотке крови	-1,00	7,25	0,26	25,36	0,105	0,105	0,122
	Повышение фагоцитарного числа	-1,19	16,70	0,39	99,01	0,042	0,038	0,047
Никель	Снижение АОА плазмы крови	-1,44	7,08	0,40	54,17	0,107	0,096	0,121
	Повышение АСТ в сыворотке крови	-3,12	15,37	0,57	95,31	0,064	0,034	0,071
	Повышение МДА плазмы кровь	-0,63	5,17	0,49	78,07	0,143	0,147	0,155
	Повышение фагоцитарного индекса	-3,97	17,97	0,82	313,11	0,056	0,054	0,058
	Повышение фагоцитарного числа	-2,58	12,52	0,48	67,77	0,064	0,035	0,082

Данные математические модели указывают на зависимость от уровня содержания в крови металлов клинико-лабораторных показателей, свидетельствуют о гепатоцеллюлярной дисфункции, истощении антиоксидантной защиты, активации системы неспецифической резистентности и уровня сенсбилизации организма.

Аналогично оценены причинно-следственные связи уровня функционирования вегетативной нервной системы, моторно-кинетической функции желчного пузыря и концентрации содержания металлов в крови (марганец, свинец, хром, никель). Так содержание в крови марганца выше референсных значений достоверно связано с замедлением опорожнения желчного пузыря ($r=-0,5$, $p=0,03$), с гипертонусом сфинктеров Одди и Люткенса ($r=0,7$, $p<0,05$). Показатели кардиоинтервалографии, характеризующие напряжение адаптационно-компенсаторных процессов, находятся в прямой зависимости от концентрации хрома в крови (СВ1) ($p<0,03$). Параметры неадекватного ответа регуляторного звена, свидетельствовавшие о резком снижении функционирования парасимпатического звена ВНС в ортопробе, имеют прямую зависимость с повышенным содержанием в крови хрома (pNN50) ($p<0,02$), а показатели, отражавшие срыв адаптационно-компенсаторных механизмов, были

достоверно связаны с повышенным содержанием свинца (ИН2, СВ2) ($p < 0,05$). Кроме того, получены достоверные корреляционные связи между увеличением объемного расхода желчи (по данным ультразвукового исследования) и напряжением компенсаторных процессов в вегетативной регуляции (СВ2, ГВ2) ($p < 0,05$).

Таким образом, анализ причинно-следственных связей между параметрами клинико-лабораторных показателей, результатов функционального исследования моторно-тонической функции желчного пузыря и вегетативной нервной системы позволил установить основные патогенетические механизмы БД на фоне неблагоприятного воздействия тяжелых металлов.

В отличие от детей, проживающих в условиях санитарно-гигиенического благополучия и не имеющих превышение референсных значений уровня содержания тяжелых металлов в биосредах организма, у детей группы наблюдения отмечаются более выраженные билиарные дисфункции на фоне нарушений окислительно-восстановительной системы, иммунного воспаления и нарушения неспецифической резистентности организма. Учитывая, что тяжелые металлы на клеточном уровне оказывают мембранотоксический, ферментопатологический эффект, активируют пероксидацию липидов, нарушают нейровегетативную регуляцию, считаем целесообразным включить в программу лечения детей группы наблюдения препарат энерготропного действия – Эслидин®, элиминирующего действия – фильтрм-СТИ и вегетотропный препарат – Бускопан.

ГЛАВА 7. ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ОПТИМИЗИРОВАННОЙ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ ТЕРАПИИ БИЛИАРНЫХ ДИСФУНКЦИЙ У ДЕТЕЙ В УСЛОВИЯХ ВОЗДЕЙСТВИЯ МЕТАЛЛОВ

На территориях с преимущественным загрязнением окружающей среды техногенными факторами, обладающими гепатотоксичным действием, актуальна проблема снижения риска формирования патологии билиарной системы и возникает необходимость регламентации схем медикаментозной коррекции и профилактики, зависящих от патогенетических особенностей поражения печени и желчевыводящих путей.

Известно, что стандарт лечения билиарной дисфункции предусматривает назначение желчегонных средств (фламин, хофитол), а по показаниям – прокинетики (домперидон). В условиях воздействия металлов основными направлениями профилактики и медикаментозной коррекции билиарных дисфункций у детей должны быть, во-первых, мероприятия по элиминации металлов (лигнин гидролизный), во-вторых – воздействие на ведущие патогенетические звенья. Нами предложено включать в программу стандартной терапии – в условиях повышенной нагрузки препарат Эслидин®, который обладает мембраностабилизирующим действием, способствующим восстановлению энергообеспечения гепатоцитов в результате нормализации окислительно-восстановительных процессов и фосфорилирования. С учетом потенциальной возможности влияния на гипертонус сфинктера Одди и на никотиновые рецепторы (Н-холинорецепторы) парасимпатических нервных ганглиев нами использован препарат «Бускопан» (гиосцина бутилбромид).

Выбор препаратов для проведения лечебно-профилактических мероприятий определяется низкой токсичностью, возможностью их применения в детском возрасте, формой выпуска, предполагающие неинвазивные пути введения и возможность применения в амбулаторных условиях.

Фильтрум®-Сти (лигнин гидролизный) – это энтеросорбент природного происхождения, состоящий из продуктов гидролиза компонентов древесины -

полимера лигнина, структурными элементами которого являются производные фенилпропана и гидроцеллюлозы.

Нами предложена и научно обоснована медикаментозная коррекция препаратом, оказывающим мембраностабилизирующим и гепатопротекторным действием, способствующим восстановлению энергообеспечения гепатоцитов в результате нормализации окислительно-восстановительных процессов и фосфорилирования (**Эслидин®**). Это комбинированный препарат, состоящий из метионина и эссенциальных фосфолипидов. Метионин, один из активных компонентов препарата, - это незаменимая аминокислота, которая является источником подвижных метильных групп. Метионин необходим для синтеза холина. Увеличение содержания холина способствует увеличению синтеза эндогенных (внутренних) фосфолипидов и обезвреживанию ксенобиотиков. Основная фракция эссенциальных фосфолипидов в препарате представлена фосфатидилхолином (73%), который является основным компонентом биологических мембран. Попадая в организм, фосфатидилхолин восстанавливает целостность мембран пораженных клеток печени и активирует расположенные в мембране фосфолипидзависимые ферменты, нормализуя тем самым проницаемость и усиливая дезинтоксикационный и экскреторный потенциал клеток печени. Метионин и эссенциальные фосфолипиды усиливают действие друг друга, являясь источником эндогенных и экзогенных фосфолипидов соответственно, улучшают функциональное состояние клеток печени и оказывают энерготропный эффект. От количества метионина в организме зависит синтез таурина, который в свою очередь нормализует нейровегетативную регуляцию. Метионин также участвует в обмене серосодержащих аминокислот, в синтезе эпинефрина, креатинина и других биологически активных соединений, преобразует действие гормонов, витаминов (В12, аскорбиновой, фолиевой кислот), ферментов, белков, участвует в реакциях переметилирования, дезаминирования, декарбоксилирования.

Третьим препаратом оптимизированной схемы лечения является **гиосцина бутилбромид**, обладающий антихолинергическими свойствами с высокой

степенью сродства к мускариновым рецепторам (М-холинорецепторам) подтипов 2 и 3, расположенным на клетках гладких мышц желудочно-кишечного тракта, желчевыводящих, мочевыводящих путей и миометрия. Это обуславливает расслабляющее действие Бускопан® на гладкие мышцы (спазмолитический эффект) и является основанием для его применения при лечении боли в животе, причиной возникновения которой являются спазмы [155]. Связывание гиосцина бутилбромидом преимущественно с М-холинорецепторами 2 и 3 подтипов лежит в основе высокой селективности и направленности его действия. Гиосцина бутилбромид также связывается с никотиновыми рецепторами (Н-холинорецепторами) парасимпатических нервных ганглиев, блокируя передачу нервного возбуждения в них, что приводит к снижению секреции пищеварительных желез [156].

Хофитол – натуральный растительный препарат, в состав которого входит экстракт артишока. Благодаря высокому содержанию биологически активных веществ (цимарин, аскорбиновая кислота, фенолоксилоны, каротин, инулин, витамины В1 и В2) препарат оказывает гепатопротекторное и желчегонное действие, обладает мягким мочегонным эффектом, способствует элиминации токсинов (солей тяжелых металлов, радионуклидов, алкалоидов и пр.).

Схема медикаментозной коррекции и профилактики билиарных дисфункций у детей в условиях влияния негативных факторов химического производства представлена в таблице 25.

Таблица 25

Схема медикаментозной коррекции билиарных дисфункций у детей в условиях негативных факторов химического производства

№	Препарат	Способ применения и дозы
1.	Эслидин	Внутрь, во время еды, проглатывая целиком, с достаточным количеством воды. Детям 3-7 лет — по 1 капсуле 2 раза в день, детям после 7 лет — по 1 капсуле 3 раза в день. Препарат принимается в течение 14 дней.
2.	Лигнин гидролизный	Внутрь, за 1 час до еды по 1 таблетке 3 раза в день Препарат принимается в течении 7 дней.
3.	Хофитол	Внутрь — по 1 таблетке 3 раза в сутки, за 30 минут до еды, запивая небольшим количеством воды. Препарат принимается в течение 14 дней.
4.	Гиосцина бутилбромид	Внутрь — по 1 таблетке 2 раз в за 30 минут до еды. Препарат принимается в течение 14 дней.

Курс медикаментозной терапии составлял 21 день и проводился 1-2 раза в год.

Оптимизированная медикаментозная коррекция апробирована в исследованиях у 30 детей группы наблюдения в возрасте от 7 до 10 лет с БД, проживающих в условиях воздействия металлов (марганца, хрома, свинца, никеля) (группа 1). Группа 2 (42 ребенка) – дети из группы наблюдения, получавшие стандартную терапию.

Группа 1 (оптимизированная медикаментозная терапия):

- Эслидин по 1 капс. х 2 раза в день (с 8 по 21 день)
- Лигнин гидролизный по 1 таб. х 3 раза в день (с 1 по 7 день)
- Хофитол по 1 таб. х 3 раза в день (с 8 по 21 день)
- Гиосцина бутилбромид по 1 таб. х 2 раз в день (с 1 по 10 день)

Группа 2 (стандартная терапия):

- Хофитол по 1 таб. х 3 раза в день (с 1 по 14 день)

Клиническая эффективность оценивалась по динамике жалоб, данных объективного врачебного осмотра, результатов лабораторных, инструментальных методов обследования и уровня контаминации биосред в течение 21 дня курации и в катамнезе через 3 месяца.

После окончания курса лечения у больных группы 1 достоверно реже, чем в группе 2, встречались такие симптомы, как боли в околопупочной области (14,43% и 27,78%, соответственно, $p < 0,05$), боли в правом подреберье (24,43% и 35,19%, соответственно, $p < 0,05$), избирательный аппетит 18,1 % и 32,2%, соответственно, $p < 0,05$), отрыжка кислым (2,2% и 4,9%, соответственно, $p < 0,05$), периорбитальные тени (26,2% и 62,1%, соответственно, $p < 0,001$), положительный симптом Ортнера-Грекова (10,34% и 16,89%, соответственно, $p < 0,05$), что подтверждает более значительную клиническую эффективность оптимизированной схемы медикаментозной коррекции, по сравнению со стандартными подходами к лечению билиарных дисфункций (табл.26.). В то же время после применения оптимизированной схемы терапии сократилось число жалоб астеновегетативного характера: выявлено достоверное снижение

количества детей с плаксивостью (8,71% и 27,21%, $p<0,001$) и раздражительностью (8,32% и 17,52%, $p=0,05$). Отмечено, что на фоне проведенного лечения произошла нормализация функции кишечника, так у 77,59% пациентов группы 1 и 55,72% группы 2 появился ежедневный стул ($p=0,03$) оформленной консистенции (86,21% и 60,54%, $p<0,05$).

Таблица 26

Частота встречаемости клинических симптомов после лечения у детей с БД (%)

Симптом	Группа 1 (n=30)	Группа 2 (n=42)	p
Избирательный аппетит	18,1	32,2	<0,05
Отрыжка кислым	2,2	4,9	<0,05
Периорбитальные тени	26,2	62,1	<0,05
Боли в правом подреберье	24,5	35,2	<0,05
Боли в околопупочной области	14,4	25,1	<0,05
Плаксивость	8,7	27,2	<0,001
Раздражительность	8,3	17,5	<0,05
Ежедневный стул	77,5	55,7	<0,03

p – достоверность различий между основной группой и группой сравнения

Кроме того, в результате проведенных лечебных мероприятий достоверно чаще снизилось выявление у детей группы наблюдения болевых точек и зон, связанных с нарушениями билиарной системы: практически в 2 раза в точке Мерфи ($p=0,02$), в 3 раза – точке Кера ($p=0,02$) и симптом Ортнера-Грекова ($p<0,001$) (табл.27).

Сравнительная оценка наличия болевых точек у детей с билиарными нарушениями на фоне лечения (%)

Показатели	Группа 1 (n=30)			Группа 2 (n=42)			p2
	До лечения	После лечения	p1	До лечения	После лечения	p1	
Точка Кера	17,43±3,71	5,52±3,45	0,02*	16,78±2,86	14,45	0,05	0,03
Точка Мерфи	23,89±3,39	13,79±3,13	0,02*	21,76±3,45	20,88	0,9	0,001
Симптом Ортнера-Грекова	31,86±4,05	10,34±2,44	0,001*	29,78±3,21	16,89	0,06	0,05

p1 – достоверность различий показателей в группе до и после лечения

p2 – достоверность различий между группами после лечения

Применение медикаментозной коррекции, основанной на элиминационном, гепатопротекторном, энерготропном и прооксидантном действии препаратов, привело к статистически достоверному снижению контаминации биосред токсикантами промышленного происхождения. На фоне оптимизированной схемы лечения у больных БД, проживающих в условиях санитарно-гигиенического неблагополучия снизилось содержание металлов в биосредах: в крови марганца (исходно - $0,030 \pm 0,006$ мг/дм³, после лечения - $0,024 \pm 0,006$ мг/дм³, $p < 0,001$), свинца ($0,140 \pm 0,022$ мг/дм³ и $0,118 \pm 0,003$ мг/дм³, $p < 0,05$), хрома ($0,027 \pm 0,017$ мг/дм³ и $0,014 \pm 0,006$ мг/дм³ соответственно, $p < 0,01$), никеля ($0,574 \pm 0,05$ мг/дм³ и $0,244 \pm 0,02$ мг/дм³ соответственно, $p < 0,05$); в моче марганца (исходно - $0,021 \pm 0,002$ мг/дм³, после лечения - $0,014 \pm 0,002$ мг/дм³, $p < 0,001$), свинца ($0,171 \pm 0,006$ мг/дм³ и $0,08 \pm 0,001$ мг/дм³, $p < 0,05$) и достигло референсного уровня, хрома ($0,025 \pm 0,005$ мг/дм³ и $0,014 \pm 0,002$ мг/дм³, $p < 0,05$), никеля ($0,240 \pm 0,022$ мг/дм³ и $0,081 \pm 0,006$ мг/дм³, $p < 0,05$). В то время как концентрация металлов в желчи увеличилась ($p < 0,05$) (приложение В, табл.1,2,3). У детей группы 2 также отмечается снижение токсикантов в крови ($p = 0,16-0,72$) и увеличение их содержания в желчи ($p = 0,05-0,44$), но данные показатели не достигли референсных значений (приложение В, табл.1,2).

Положительная динамика клинических симптомов у детей группы 1 сопровождалась и позитивными сдвигами лабораторных показателей: увеличение

альбуминов ($38,15 \pm 0,4$ г/дм³ и $45,21 \pm 0,91$ г/дм³; $p < 0,05$), уровня глюкозы в крови ($4,0 \pm 0,02$ ммоль/дм³ и $4,72 \pm 0,01$ ммоль/дм³; $p < 0,05$), концентрации триглицеридов ($0,76 \pm 0,12$ ммоль/дм³ и $1,34 \pm 0,01$ ммоль/дм³ $p < 0,05$), то есть отмечается позитивный метаболический эффект (приложение В, табл.5). Включение в профилактические программы гепатопротекторного препарата способствовало снижению активности АСТ (с $46,05 \pm 3,12$ Е/дм³ до $31,12 \pm 2,86$ Е/дм³, $p < 0,05$). Данные биохимические сдвиги у этих детей сочетались с уменьшением уровня общей сенсбилизации в виде снижения концентрации в крови общего иммуноглобулина Е до показателей физиологической нормы ($p < 0,05$).

Кроме того, проведенное лечение способствовало нормализации активности антиоксидантной системы и процессов перекисного окисления липидов. Уровень АОА повысился ($33,96 \pm 1,26\%$ и $39,64 \pm 1,44\%$, $p < 0,005$), снизилась концентрация МДА $3,12 \pm 0,29$ мкмоль/см³ и достигла уровня $2,22 \pm 0,27$ мкмоль/см³ ($p < 0,003$). В то время как в группе 2 уменьшение этих показателей было статистически недостоверным ($p = 0,69$). (приложение В, табл.4).

Оценка иммунологических показателей на фоне лечения у детей группы 1 показала достоверное снижение в 2 раза ($p < 0,0001$) содержания IgA (приложение В, табл.4), а уровень IgM – тенденцию к повышению ($p = 0,17$). Со стороны фагоцитарного звена иммунитета отмечена нормализация процента фагоцитоза до физиологических показателей ($43,21 \pm 3,54\%$, $p = 0,06$), достоверное снижение фагоцитарного индекса в 1,1 раза ($p < 0,0001$) на фоне снижения абсолютного фагоцитоза с $2,83 \pm 0,06 \cdot 10^9$ /дм³ до $2,0 \pm 0,28 \cdot 10^9$ /дм³ ($p < 0,05$).

Оптимизированная схема лечения способствовала позитивным сдвигам со стороны показателей воспаления, так у детей группы 1 относительно показателей у детей группы 2 наблюдается увеличение концентрации противовоспалительного цитокина – интерлейкина-10 ($p < 0,05$) (приложение В, табл.5), что указывает на нормализацию взаимодействия между Т-лимфоцитами и нелимфоидными клетками.

Сравнительная оценка функционального состояния желчного пузыря при динамическом ультразвуковом исследовании с приемом желчегонного

раздражителя выявляет достоверную нормализацию объемного расхода желчи у детей группы 1 после проведенного лечения ($p < 0,001$), времени сокращения желчного пузыря ($p < 0,05$) и увеличение объемных показателей желчи ($p < 0,05$) в ответ на пробный завтрак (табл. 28).

Таким образом, гипокинетический тип дисфункции билиарного тракта регистрировался на фоне проводимого лечения у детей группы 1 достоверно реже в 3,0 раза (с $50,0 \pm 3,88\%$ до $16,03 \pm 5,63\%$ больных, $p = 0,02$), а гиперкинетический тип – реже в 4,7 раза (с $35,3 \pm 2,75\%$ до $7,24 \pm 3,75\%$, $p = 0,02$).

Таблица 28

Показатели функционального состояния билиарного тракта у детей с билиарными нарушениями на фоне лечения

Показатели	Норма	Группа 1 (n=30)			Группа 2 (n=42)			p ₂
		До лечения	После лечения	p ₁	До лечения	После лечения	p ₁	
Исходный объем желчного пузыря, мл	-	13,25±4,91	14,27±4,13	0,75	12,85±0,02	13,88±3,73	0,14	0,62
Объёмный расход желчи, мл/мин	0,13-0,24	0,13±0,019	0,21±0,02	0,002	0,16±0,03	0,22±0,01	0,05	0,05
Объем выделенной желчи, мл	4-12	5,02±0,68	10,61±0,75	0,05	5,01±0,74	5,78±0,34	0,6	0,05
Время сокращения желчного пузыря, мин	20-30	31,64±0,23	25,82±1,84	0,05	31,32±1,21	30,82±2,37	0,9	0,05

p₁ – достоверность различий в группе до и после лечения

p₂ – достоверность различий между группами после лечения

На фоне проводимого лечения по данным многофракционного дуоденального зондирования установлено, что у детей группы 1 нормализовался тонус сфинктера Одди (время закрытого сфинктера $18,35 \pm 1,65$ мин и $8,27 \pm 2,31$ мин, $p = 0,05$) и Люткенса (время пузырного протока $5,86 \pm 0,49$ и $3,16 \pm 0,02$ мин, $p = 0,05$) (табл.29). У детей группы 2 также отмечается положительная динамика, хотя менее выраженная ($p = 0,32$).

Динамика показателей дуоденального зондирования у детей с билиарными нарушениями на фоне лечения (мин.)

Показатели	Норма	Группа 1 (n=30)			Группа 2 (n=42)			p ₂
		До лечения	После лечения	p ₁	До лечения	После лечения	p ₁	
Фаза закрытого сфинктера Одди, мин.	3-8	18,35±1,65	8,27±2,13	0,05	17,15±1,12	12,0±1,05	0,05	0,30
Фаза сфинктера пузырного протока, мин.	2-3	5,86±0,49	3,16±0,02	0,05	5,32±0,33	4,68±0,42	0,32	0,05

p₁ – достоверность различий в группе до и после лечения

p₂ – достоверность различий между группами после лечения

Проведение медикаментозной терапии у детей группы 1 способствовало положительной динамике показателей ультразвукового сканирования: достоверно (в 2 раза) уменьшилось количество детей с реактивными изменениями печени (с 15,72±4,15% до 8,79±3,13%, p<0,03) и поджелудочной железы (p<0,001); в 3 раза реже регистрировалась дисхолия в (p=0,02) (табл.30).

Таблица 30

Динамика показателей ультразвукового исследования у детей с билиарными нарушениями на фоне лечения (%)

Показатели	Группа 1 (n=30)			Группа 2 (n=42)			p ₂
	До лечения	После лечения	p ₁	До лечения	После лечения	p ₁	
Реактивные изменения печени	15,72±4,15	8,79±3,13	0,03	16,15±1,12	12,0±1,05	0,05	0,03
Реактивные изменения поджелудочной железы	25,86±0,49	13,16±0,02	0,01	25,32±0,33	24,68±0,42	0,82	0,001
Дисхолия	46,12±2,34	14,46±4,78	0,02	45,34±2,11	37,48±2,72	0,60	0,02

p₁ – достоверность различий в группе до и после лечения

p₂ – достоверность различий между группами после лечения

На фоне проводимой терапии у детей группы 1 отмечалась нормализация моторно-тонических нарушений желудка и ДПК: уменьшилось количество детей с гипертонико-гипокинетической дискинезией ДПК в 4 раза (с 66,74% и 16,55%, $p < 0,001$), ДГР – в 3,2 раза (с 47,0% до 15,61%, $p < 0,05$) и ДБР в 2,8 раза (с 39,74% до 14,22%, $p < 0,001$).

Динамика показателей кардиоинтервалографии у детей группы 1 с гиперсимпатикотонической реактивностью на фоне проводимой медикаментозной терапии, обладающей метаболотропным эффектом, свидетельствует об устранении перенапряжения симпатического (адаптационного) звена вегетативной регуляции, отмечалась достоверная инверсия мощности симпатических волн (СВ с $1812,38 \pm 108,71$ мс до $1425,18 \pm 178,20$ мс, $p = 0,03$) и усилилась мощность парасимпатических регуляторных влияний (ПВ $643,61 \pm 56,18$ мс до лечения и $989,18 \pm 78,29$ мс после, $p = 0,03$), т.е. произошла активизация автономного контура. Отмечается активация и других составляющих спектра кардиоритмограммы в условиях ортостаза (мощность гуморально-метаболических волн (ГВ) возросла с $328,40 \pm 45,18$ мс до $989,18 \pm 78,29$ мс, $p < 0,05$, что свидетельствует об устранении дисфункции различных звеньев и уровней функционирования ВНС. В обеих группах у детей с асимпатикотонической реактивностью достоверных различий до и после лечения не наблюдалось. По-видимому для достижения терапевтического эффекта в данном случае необходимо подключать специфическую вазотропную терапию.

Таким образом, оптимизированная терапия у больных на территории экологического неблагополучия продемонстрировала высокую эффективность купирования жалоб, болевого абдоминального и диспепсического синдромов, снижение частоты регистрации симптома Ортнера-Грекова, нормализацию моторно-тонической и эвакуаторной функции желчного пузыря, желудка и 12-ти перстной кишки, улучшение функционирования всех звеньев и уровней ВНС, нормализацию биохимических (снижение активности АСТ на 20%; $p < 0,05$), иммунологических параметров (снижение IgE до нормы $p = 0,05$, IgA, $p < 0,0001$, увеличение ИЛ-10, $p < 0,05$) и показателей окислительно-восстановительных

процессов (повышение АОА $p=0,005$ и снижение МДА, $p=0,003$) наряду с достоверным снижением концентрации, марганца, хрома и никеля в крови и моче и повышением их уровня в желчи ($p<0,05$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Устойчивая тенденция к ухудшению состояния здоровья детей России, сложившаяся на рубеже XX и XXI веков, вызывает особую тревогу в связи с прогностически неблагоприятными социально-демографическими и экономическими последствиями. Здоровье, являясь показателем качества среды обитания, становится интегральным индикатором медико-экологического благополучия [8]. В последнее десятилетие наблюдается увеличение распространенности болезней, которые связаны с загрязнением окружающей среды. К экозависимым заболеваниям относятся и болезни органов пищеварения [24, 109].

На протяжении последних двадцати лет наметилась отчетливая тенденция роста заболеваемости болезнями желудочно-кишечного тракта, несмотря на современные уровни диагностики и лечения этой патологии. Распространенность хронических заболеваний органов пищеварения в различных регионах России среди детей и подростков выросла на 40% и составляет в среднем 124,2 случая на 1000 детского населения, среди подростков этот показатель достигает 550-600‰ [9]. В структуре болезней желудочно-кишечного тракта заболевания желчевыводящей системы занимают второе место, уступая только гастродуоденальной патологии. Установлено, что у 92% детей заболевания желчевыводящей системы проявляются дисфункцией билиарного тракта [36, 60, 75].

Рядом авторов доказано, что в определенной степени в основе расстройств функций при заболеваниях желчевыделительной системы лежат различной выраженности моторно-тонические нарушения желчного пузыря, желчных протоков и сфинктеров [64, 97]. Однако до настоящего времени остаются недостаточно изученными патогенетические механизмы сочетанного воздействия техногенных факторов на формирование патологии гепатобилиарной системы. Для реализации поставленных задач было проведено клинико-лабораторное обследование включающее анкетирование, данные объективного осмотра, консультации узких специалистов, изучение структуры и уровня токсикантной

нагрузки, результатов общеклинических, биохимических, иммунологических, функционально-морфологических методов обследования.

Объектом настоящего исследования являлись дети Пермского края с функциональными нарушениями билиарной системы, проживающие в условиях неблагоприятного воздействия химических факторов среды обитания и сравнительно, в условиях относительно благополучной санитарно-гигиенической ситуации. Группы были сопоставимы по возрасту и полу.

Предметом исследований являлись данные клинического обследования, анкеты медико-социального исследования, первичная медицинская документация (формы 003/у, 112/у), биосубстраты (пробы крови, мочи, желчи), клинко-лабораторные показатели и результаты функциональных исследований (фракционного дуоденального зондирования, ультразвукового исследования, кардиоинтервалографии, R-скопии верхних отделов ЖКТ с барием), базы данных по заболеваемости населения.

Для проведения углубленного обследования детей, унификации данных и последующего математического анализа разработана и использована индивидуальная анкета для родителей и карта специализированного клинического обследования детей. Интервьюирование родителей проводилось с целью оценки перинатальных факторов риска, наследственной предрасположенности к заболеваниям, особенностей физического и нервно-психического развития, состояния здоровья ребенка с рождения до момента обследования. Изучался анамнез жизни ребенка, социально-экономический статус семьи, характер питания, режим и характер двигательной активности ребенка.

Анализ динамических тенденций позволил установить, что показатель заболеваемости патологией билиарной системы среди детей и подростков Пермского края, начиная с 2001 года, неуклонно растет и составляет на 1 января 2011 года 23,64%, превышая аналогичный показатель по Российской Федерации – 20,09%. Прогнозный уровень заболеваемости детей и подростков болезнями билиарного тракта на 2015 год – может составить 27,63%, а неблагоприятный

прогноз указывает на возможный еще более значительный рост заболеваемости до 39,24 ‰.

При ранжировании территорий Пермского края по распространенности болезней желчного пузыря и желчевыводящих путей среди детей и подростков в 2011 году установлено, что заболеваемость выше средне краевого (23,64‰) и среднероссийского показателя (20,09‰) была зарегистрирована в городах с высокоразвитой металлургической промышленностью – г. Чусовой 31,98‰, темпы роста за последние 19 лет составили в г.Чусовой – 176,67% и прироста – 76,67%.

Территория с наиболее актуальными проблемами заболеваемости патологией билиарной системы характеризуется валовым выбросом (более 80 наименований) в атмосферу от стационарных источников промышленных предприятий г.Чусового в 2008 году (25 тыс. т.), химических веществ, в том числе I-II классов опасности (чрезвычайно и высоко опасные примеси) – соединения свинца, хрома, марганца.

В зонах выбросов стационарных предприятий г. Чусовой формируются участки селитебной территории, на которых кратность превышения ПДК_{м.р.} по хромуму, никелю, марганцу составляет 2,1-3,5 раза.

Результаты натурных исследований атмосферного воздуха г. Чусовой свидетельствуют о сохранении неблагоприятных тенденций по содержанию свинца – превышение ПДК_{м.р.} и ПДК_{с.с.} до 3-5 раз зарегистрировано в 12,3% проб. Превышение ПДК_{м.р.} по содержанию марганца установлено в 1,2-1,5 раза.

Питьевая вода в г.Чусовой также имеет неблагоприятные санитарно-гигиенические характеристики. В отдельных пробах отмечались концентрации выше ПДК от 2 до 6 раз по марганцу и хромуму.

Низкие показатели распространенности, темпов роста и прироста патологии желчного пузыря и желчевыводящих путей, отмечаются на территории относительного санитарно-гигиенического благополучия (пгт. Ильинский). На данной территории уровень заболеваемости среди детей и подростков на 1 января 2011 года составлял 9,54‰, что было ниже показателя по Пермскому краю в 1,9

раза, по РФ в 2 раза. Темпы роста и прироста не превышали за отчетный период 79,62% и -20,38%, при этом прогнозный уровень заболеваемости на 2015 год составил 11,09‰.

Санитарно-гигиеническая ситуация в пгт. Ильинский по качеству атмосферного воздуха и питьевого водоснабжения характеризуется, как удовлетворительная. Анализ металлов в атмосферном воздухе и питьевой воде пгт. Ильинский показал их присутствие в среднем ниже допустимых нормативных значений (марганца оксида, хрома и никеля).

Проживание детей в условиях длительной экспозиции химических веществ техногенного происхождения способствует накоплению их в биосредах организма. Распределение экзогенно поступающих химических веществ в организм зависит от особенностей их токсикокинетики и токсикодинамики. У детей, проживающих на территории, где зарегистрированы высокие показатели заболеваемости, темпов роста и прироста, а также неблагоприятный прогноз роста болезней желчного пузыря и желчевыводящих путей, обнаруживается превышение содержания металлов (свинца, марганца, хрома и никеля) в крови.

Установлено увеличение в крови уровня металлов в концентрациях статистически достоверно превышающих фоновые/референсные уровни: марганца в 3 раза ($p < 0,02$), свинца – в 1,4 раза ($p < 0,001$), хрома в 1,9 раза ($p < 0,001$), никеля – в 4,1 раза ($p < 0,001$) и превышающих значения у детей группы сравнения: марганца в 1,6 раза ($p < 0,001$), свинца – в 1,3 раза ($p < 0,001$), хрома в 1,8 раза ($p < 0,001$) и никеля – в 3,6 раза ($p < 0,05$). Учитывая, что большинство тяжелых металлов метаболизируются в печени и желудочно-кишечный тракт является одним из путей их элиминации, нарушение экскреции с желчью может существенно увеличить накопление соединений тяжелых металлов в биосредах организма. Так для детей с БД группы наблюдения характерно усиление экскреции с мочой марганца, хрома и никеля в 2-2,4 раза ($p = 0,05$) и снижение концентрации металлов в печеночной фракции желчи в 1,7- 2,3 раза ($p = 0,05$) в отличие от группы сравнения.

В тоже время выявлено, что клиническая картина БД не имела выраженных различий у детей в условиях различной контаминантной нагрузки. Однако у детей с высоким уровнем контаминацией биосред металлами преобладали реакции астеновегетативного характера: в 6 раз чаще отмечались ночные поты ($p < 0,04$), в 2 раза чаще – плаксивость ($p < 0,02$) и ночные страхи ($p < 0,05$).

Особенностями анамнестических данных у детей с билиарными дисфункциями, проживающих в условиях неблагоприятной экологической среды, были отягощенный перинатальный анамнез (нефропатии, анемии и гестозы в период беременности у матери, преждевременные роды) ($p < 0,05$), затянувшаяся желтуха новорожденного ($OR=2,55$); проявления атопического дерматита на первом году жизни; снижение иммунологической резистентности (частые острые респираторные заболевания, $OR=4,64$); редкое занятие физкультурой и спортом ($p < 0,001$).

Изучение социально-экономических факторов выявило, что проживание в частном доме с печным отоплением ($p < 0,001$) и использование в питании воды из естественных источников водоснабжения – колодца ($p=0,02$) или родника ($p < 0,01$); низкий доход семьи, а также редкое наличие в пищевом рационе молочных и кисломолочных продуктов ($p < 0,05$) способствовали развитию билиарных нарушений у детей с контаминациями биосред токсикантами промышленного происхождения.

Детальный анализ объективного статуса у детей, проживающих в разных экологических условиях, показал отсутствие ярких клинических критериев для экологически детерминированного процесса. Однако у больных с повышенным уровнем контаминациями биосред токсикантами промышленного происхождения были более выраженными симптомы интоксикации в виде периорбитальных теней ($p=0,04$), присутствовали: характерный диффузный желтоватый налет на языке, болезненность околопупочной области живота при пальпации ($p=0,04$) и положительный симптом Ортнера-Грекова ($p=0,03$).

У детей с БД и химической контаминацией биосред в отличие от группы сравнения определяются отклонения гомеостатических систем: повышение

активности АСТ на 15% ($p < 0,05$), начальные признаки воспаления (нейтрофилез, $p = 0,03$); Биохимические сдвиги у этих детей сочетаются с признаками нарушений процессов окислации и периксидации в виде снижения антиоксидантной активности (АОА) крови на 20% ($p = 0,04$) и увеличения содержания продуктов пероксидации – малонового диальдегида (МДА) плазмы на 15% ($p < 0,05$). Данные отклонения гомеостаза сопровождаются признаками иммунного воспаления (гипериммуноглобулинемия А), высокой фагоцитарной активностью лейкоцитов (увеличение процента фагоцитоза в 1,3 раза, $p = 0,03$ и абсолютного фагоцитоза в 1,2 раза, $p < 0,05$,) на фоне нарушения цитокиновой регуляции (снижение концентрации противовоспалительного цитокина – интерлейкина-10 в 1,8 раза ($p = 0,03$) у детей группы наблюдения в отличие от группы сравнения) и смещения гуморального ответа организма в сторону гиперпродукции общего иммуноглобулина Е в 2,0-2,4 раза по сравнению с физиологической нормой ($p < 0,05$).

Отличительными признаками билиарных нарушений у детей с контаминациями биосред химическими токсикантами промышленного происхождения при проведении многофракционного дуоденального зондирования являются: гипертонус сфинктера Одди ($p = 0,02$) и сфинктера Люткенса ($p < 0,05$).

Кроме того, по данным ультразвукового исследования, билиарные дисфункции у детей с контаминацией биосред промышленными токсикантами протекают на фоне реактивных изменений печени в 3 раза чаще ($p < 0,05$), повышенной секреции в желудке в – 2 раза чаще ($p < 0,0001$), чем в группе сравнения. Характерной особенностью для них является наличие дисхолии в 2 раза чаще ($p < 0,05$) в виде плотного осадка, занимающего половину объема желчного пузыря.

При исследовании биохимического состава желчи у детей группы наблюдения отклонений от показателей нормы и аналогичных показателей у детей группы сравнения выявлено не было, что подтверждает функциональный и обратимый характер билиарной дисфункции.

По данным динамического ультразвукового исследования с пробным желчегонным завтраком у детей группы наблюдения билиарные нарушения протекают преимущественно по гипокинетическому типу в 50% ($p < 0,01$) случаев (снижение объемного расхода желчи, максимального объема желчи, выделенной в ответ на желчегонный завтрак и повышение времени максимального сокращения желчного пузыря на пищевой раздражитель).

По данным рентгенологического исследования верхних отделов ЖКТ с барием у детей группы наблюдения в отличие от детей группы сравнения выявлены дискинетические расстройства 12-ти перстной кишки преимущественно по гипертонико-гипокинетическому типу в 4 раза чаще ($p < 0,001$), ДГР в 2,4 раза чаще ($p < 0,05$), ДБР в 3,0 раза чаще ($p < 0,001$).

У большинства детей с билиарными нарушениями выявляются вегетативные дисфункции. При анализе исходного вегетативного тонуса: ваготония достоверно чаще встречалась у детей группы наблюдения (в 2,2 раза, $p < 0,001$), симпатикотония – в 4,0 раза ($p = 0,05$), в то время как исходная эйтония чаще регистрировалась у детей группы сравнения (в 2,0 раза, $p < 0,001$). При анализе вегетативной реактивности у детей группы наблюдения в 2,0 раза чаще выявлялась гиперсимпатикотоническая и асимпатикотоническая реактивность (45,0% и 29,0%; 10,0% и 6,0%; $p < 0,05$, соответственно). Таким образом, повышение токсикантов в биосредах организма представляют собой дополнительный стрессорный фактор и ведут к перенапряжению и «истощению» адаптационно-компенсаторных систем, регулирующих гомеостаз.

Системное действие промышленных токсикантов проявляется на всех уровнях функционирования организма, вносит свой вклад в модификацию клинической картины, клинико-лабораторных и функциональных показателей, что наглядно демонстрируют математические модели причинно-следственных связей «показателей экспозиции» и «параметров ответа» (клиническая симптоматика, лабораторные и функциональные тесты) (рис.1)

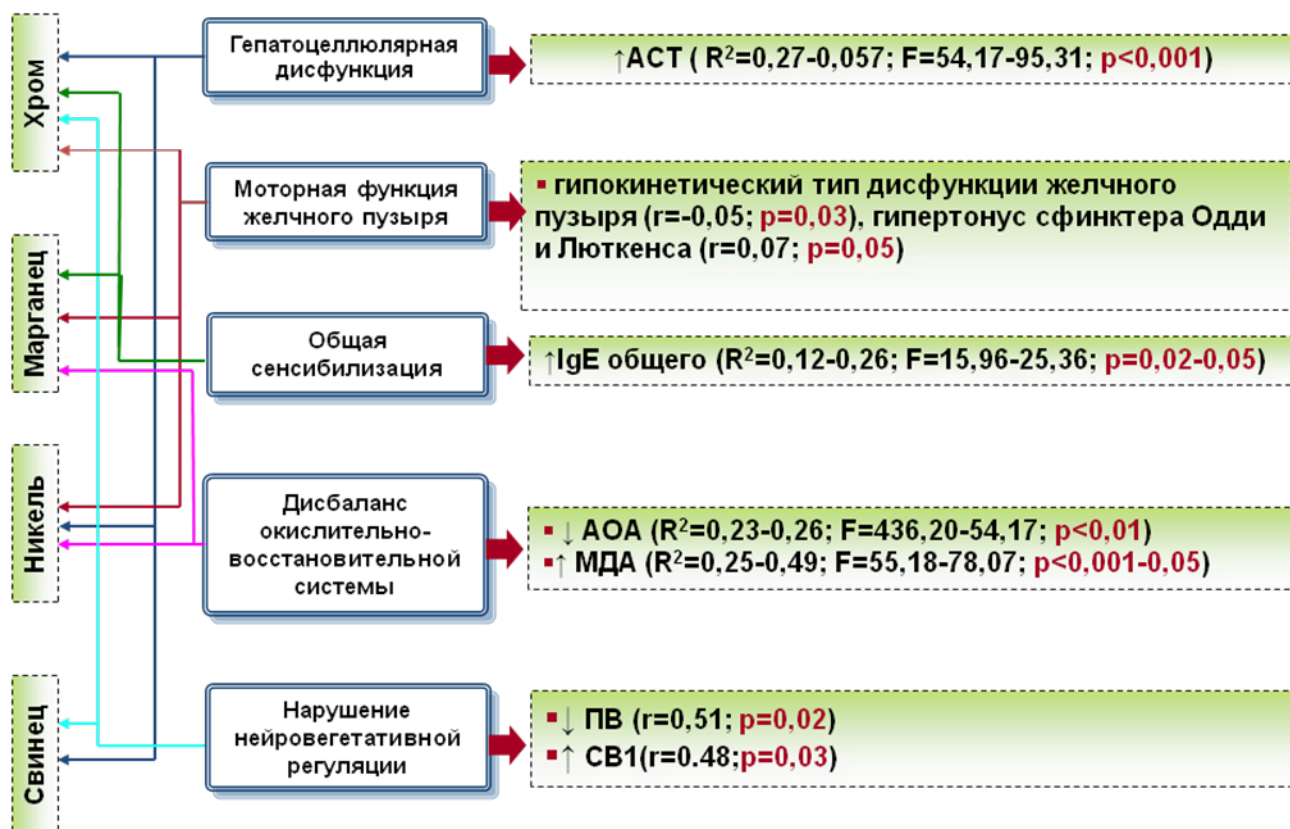


Рис.1. Параметры моделей зависимости клиничко-лабораторных показателей от концентрации металлов в крови

Характер функциональных нарушений, определяемых у детей, свидетельствует о дополнительном опосредованном воздействии металлов (свинец, хром) через нарушение нейровегетативных механизмов регуляции наряду с непосредственным влиянием (никель, марганец) на печень и желчевыводящую систему, которые патогенетически соответствуют механизмам воздействия токсикантов – мембранотоксический (АОА, МДА), ферментопатологический (АСТ), что приводит к нарушению функции гепатоцита, поражению клеток эпителия желчного пузыря и, следовательно (на фоне преобладающего дуоденостаза), к развитию дискринии и дисхолии (рис.2).

Учитывая основные механизмы воздействия металлов на клеточном уровне (мембранотоксический, ферментопатологический эффект, активация пероксидации липидов и нарушение нейровегетативной регуляции), в программу лечения детей группы наблюдения был включен препарат энерготропного действия – Эслидин®, элиминирующего действия – лигнин гидролизный и вегетотропный препарат – гиосцина бутилбромид. По мнению А.Ф. Михайленко с

соавторами (2005 г.), необоснованно назначать препараты стимулирующего действия на иммунную систему на фоне высокой токсикантной нагрузки, т.к. при этом выключается основная система, которая элиминирует из организма все чужеродные элементы – это система фагоцитоза [87,88]. Таким образом, используя препараты энерготропного и элиминационного действия, мы достигли снижения контаминантной нагрузки, стабилизации клеточных мембран, способствуя положительной динамике со стороны показателей иммунной системы.

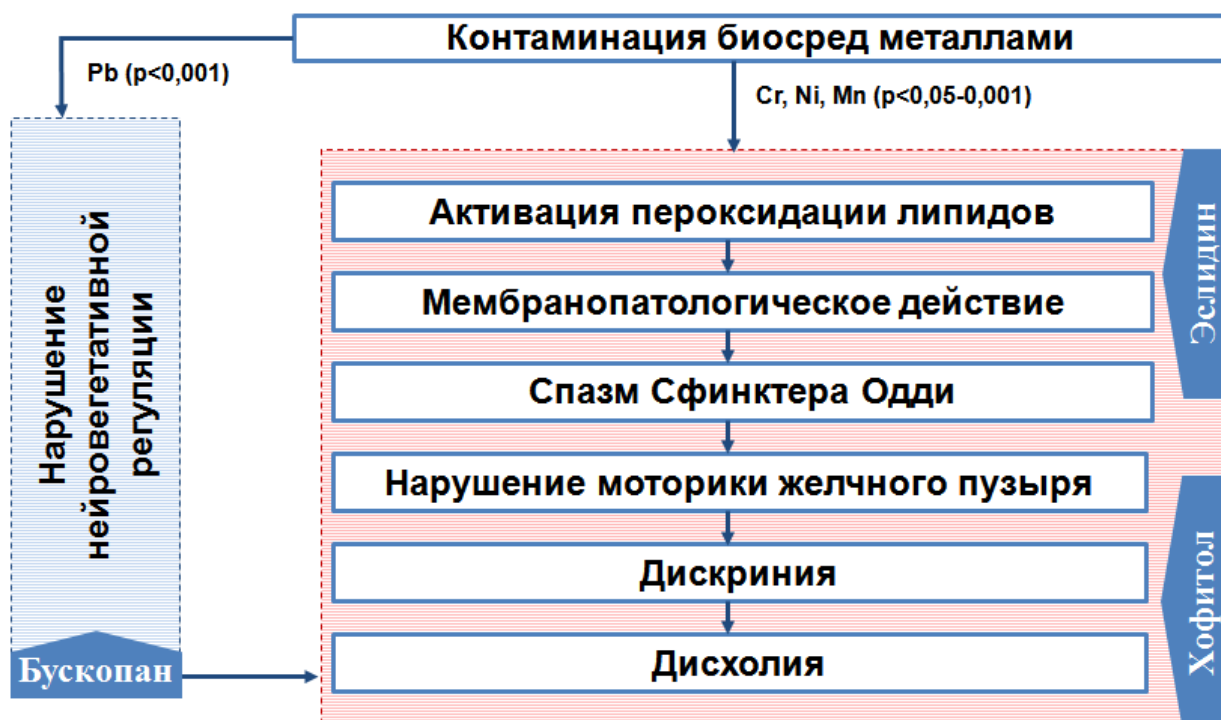


Рис.2. Патогенетическое обоснование медикаментозной коррекции билиарных дисфункций у детей, проживающих в условиях длительного воздействия свинца, хрома, никеля и марганца

У больных группы 1 после проведения оптимизированной схемы лечения, в отличие от детей группы 2, можно отметить более выраженные положительные изменения клинической картины: снижается частота встречаемости жалоб на раздражительность (8,32% и 17,52%, $p<0,05$), плаксивость (8,71% и 27,21%, $p<0,001$); болевой абдоминальный синдром (боли в околопупочной области - 14,43% и 27,78%, соответственно, $p<0,05$; в правом подреберье - 24,43% и 35,19%, соответственно, $p<0,05$) и диспепсический синдром (отрыжка кислым - 2,2% и 4,9%, соответственно, $p<0,05$). При физикальном осмотре снижается частота регистрации симптома Ортнера-Грекова в 2 раза (соответственно, $p<0,05$).

Положительная динамика клинических симптомов у детей группы 1 свидетельствовала о купировании гепатоцеллюлярной дисфункции (снижение активности АСТ на 20%; $p < 0,05$), общей сенсibilизации (снижение общего иммуноглобулина Е до показателей физиологической нормы $p < 0,05$), дисбаланса окислительно-восстановительных процессов (нормализация АОА $p < 0,005$ и концентрации МДА, $p < 0,003$) и иммунной системы (снижение содержания IgA в 1,2 раза, $p < 0,0001$), синдрома воспаления (увеличение концентрации противовоспалительного цитокина – ИЛ-10 в 1,6 раза, $p < 0,05$).

Положительная динамика клинико-лабораторных параметров у детей группы 1 сопровождается и позитивными изменениям контаминации биосред металлами. Снизилось содержание в крови марганца свинца, хрома, никеля; в моче марганца, свинца, ($p < 0,05$) и достигло референсного уровня, хрома ($p < 0,05$), никеля ($p < 0,05$). В то время как экскреция металлов с желчью увеличилась ($p < 0,05$).

В группе 1 отмечалась достоверная нормализация моторно-тонической функции билиарной системы. Более значительно снизилась частота верификации гипокинетического типа дисфункции желчного пузыря (в 3 раза, $p = 0,02$). У детей группы 1 достоверно чаще (в 2 раза), чем у детей группы 2, нормализовался тонус сфинктера Одди ($p = 0,05$) и Люткенса ($p = 0,05$), в 2 раза снизилось количество детей с реактивными изменениями печени ($p = 0,03$) и поджелудочной железы ($p = 0,01$), в 3 раза реже регистрировалась дисхолия в ($p = 0,02$).

На фоне проводимой терапии у детей группы 1 отмечалась нормализация моторно-тонических нарушений желудка и ДПК: уменьшилось количество детей с гипертонико-гипокинетической дискинезией ДПК в 4 раза (с 66,74% и 16,55%, $p < 0,001$), ДГР – в 3,2 раза (с 47,0% до 15,61%, $p < 0,05$) и ДБР – в 2,8 раза (с 39,74% до 14,22%, $p < 0,001$).

Динамика показателей кардиоинтервалографии у детей группы наблюдения с гиперсимпатикотонической реактивностью на фоне проводимой медикаментозной терапии, обладающей метаболотропным эффектом, свидетельствует об устранении перенапряжения симпатического (адаптационного) звена вегетативной регуляции, отмечалась достоверная

инверсия мощности симпатических волн (СВ, $p=0,03$) и усилилась мощность парасимпатических регуляторных влияний (ПВ выше в 1,5 раза, $p=0,03$), т.е. произошла активизация автономного контура. Отмечается активация и других составляющих спектра кардиоритмограммы в условиях ортостаза (мощность гуморально-метаболических волн (ГВ) возросла в 3,0 раза, $p<0,05$), что свидетельствует об устранении дисфункции различных звеньев и уровней функционирования ВНС.

Результаты проведенных исследований позволили предложить алгоритм ранней диагностики, профилактики и лечения БД, проживающих на территории санитарно-гигиенического неблагополучия (рис.3).



Рис. 3. Алгоритм ранней диагностики и профилактики дисфункций билиарной системы у детей, проживающих в условиях воздействия свинца, марганца, хрома, никеля

На территориях с неблагоприятной санитарно-гигиенической обстановкой, характеризующихся длительной экспозицией во внешней среде таких патогенетически значимых для билиарной системы токсикантов, как хром, марганец, свинец, никель, у больных с БД целесообразно добавлять в схему стандартной терапии препараты элиминирующего, цитопротекторного, энерготропного действия при обязательной коррекции режимных и диетических мероприятий. У больных с БД, проживающих на территории с высоким уровнем

загрязнения объектов окружающей среды металлами, необходимо проводить комплекс мероприятий по раннему выявлению патологии билиарной системы, включающий выполнение пошаговых этапов – сбор анамнеза с учетом факторов повышенного риска, клинико-лабораторные, иммунологические и химико-аналитические исследования биосред, морфофункциональные исследования билиарного тракта, КИГ. Рекомендуемая схема лечения: эслидин по 1 капс. х 2 раза в день (с 8 по 21 день); лигнин гидролизный по 1 табл. х 3 раза в день (с 1 по 7 день); хофитол по 1 таб. х 3 раза в день (с 8 по 21 день); гиосцина бутилбромид по 1 табл. х 2 раз в день (с 1 по 14 день). Курсы повторять 2 раза в год. УЗИ-исследование следует проводить 1 раз в 6-12 месяцев с последующей консультацией гастроэнтеролога.

ВЫВОДЫ

1. У детей с билиарными дисфункциями, проживающих на территории, характеризующейся превышением гигиенических нормативов (ПДК=2,2-3,0) содержания в атмосферном воздухе свинца, марганца, хрома, никеля, маркером экспозиции является контаминация биосред металлами: содержание в крови превышает референсные уровни и показатели в группе сравнения (по марганцу в 3,0 и 1,6 раза, свинцу в 1,4 и 1,3 раза, хрому в 1,9 и 1,8 раза, никелю в 4,1 и 3,6 раза, соответственно). Концентрация металлов в печеночной фракции желчи у детей группы наблюдения снижена в отличие от детей группы сравнения (марганец – в 1,7 раза, свинец – в 2,3 раза, хром – в 1,3 раза, никель – в 1,3 раза) на фоне усиление их элиминации с мочой (марганец, хром и никеля в 2-2,4 раза, $p < 0,001$).

2. На фоне стертой клинической симптоматики в обеих группах течение билиарных дисфункций у детей с повышенным содержанием металлов в биосредах отличает: моторно-тонические и эвакуаторные нарушения (гипертонус сфинктера Одди, $p = 0,02$ и сфинктера Люткенса, $p < 0,05$, гипокинез желчного пузыря, $p < 0,001$) сочетающиеся с гипертонико-гипокинетическим типом дискинезией 12-ти перстной кишки ($p < 0,001$) при отсутствии изменений биохимического состава желчи, что указывает на обратимость выявленных отклонений.

3. Патогенетические механизмы билиарных дисфункций у детей с доказанной контаминацией марганца, свинца, хрома и никеля в трех биосредах включают: гепатоцеллюлярную дисфункцию (повышение активности АСТ ($p < 0,05$); снижение антиоксидантной активности крови ($p = 0,04$), увеличение содержания малонового диальдегида плазмы ($p < 0,05$); иммунное воспаление (гипериммуноглобулинемия А, увеличение процента фагоцитоза, $p = 0,03$ и абсолютного фагоцитоза, $p < 0,05$), на фоне нарушения цитокиновой регуляции (снижение ИЛ-10, $p = 0,03$) и смещения гуморального ответа в сторону гиперпродукции общего иммуноглобулина Е ($p < 0,05$).

4. Дисфункции желчевыводящей системы у детей, проживающих в

условиях воздействия антропогенных факторов, формируются на фоне нарушений функционирования и взаимодействия звеньев ВНС и их централизации, что выражается в увеличении удельного веса детей с ваготонией ($p < 0,001$) и симпатикотонией ($p < 0,05$), а также с гиперсимпатикотонической и асимпатикотонической реактивностью ($p < 0,05$).

5. Маркерными по отношению к воздействию металлов являются: гепатоцеллюлярная дисфункция (свинец, никель; ($R^2=0,34-0,57$), активация системы неспецифической резистентности (никель, хром, марганец; ($R^2=0,23-0,82$), высокий уровень сенсбилизации (никель, марганец; ($R^2=0,17-0,26$)), признаки истощения антиоксидантной защиты (никель, марганец; ($R^2=0,25-0,49$), замедленное опорожнение желчного пузыря (марганец; ($r=0,5$)), гиперсимпатикотонический тип вегетативной реактивности (хром; ($r=0,5$)). Это позволяет отнести дисфункции билиарной системы, сформированные при участии соединений свинца, марганца, хрома и никеля, к фактору, усиливающему уровень токсикантной нагрузки у пациентов и определить одну из причин превышения в 3,34 раза ($p < 0,05$) показателя заболеваемости патологией печени и желчного пузыря у детей, проживающих на территории санитарно-гигиенического неблагополучия.

6. Применение комплекса медикаментозной коррекции, включающего препараты элиминационного, цитопротекторного, метаболического и вегетотропного действия позволяет **существенно улучшить функционирование ВНС** (инверсия мощности симпатических волн, усиление мощности парасимпатических регуляторных влияний, $p=0,03$); **нормализовать моторно-тоническую и эвакуаторную функцию желчного пузыря, желудка и 12-ти перстной кишки** (снижение случаев гипокинезии желчного пузыря ($p=0,02$), дискинезии 12-ти ПК ($p < 0,001$) при нормализации тонуса сфинктеров Одди и Люткенса, $p < 0,05$); **улучшить биохимические** (снижение активности АСТ на 20%; $p < 0,05$), **иммунологические** (снижение IgE до нормы $p < 0,05$; IgA в 1,2 раза, $p < 0,0001$; увеличение ИЛ-10 в 1,6 раз, $p < 0,05$) **параметры** и показатели окислительно-восстановительных процессов (повышение АОА, $p < 0,005$ и

снижение МДА, $p < 0,003$) на фоне достоверного снижения концентрации марганца, хрома и никеля в крови, моче и повышения их уровня в желчи, косвенно свидетельствующих об усилении элиминации металлов по пути, максимально щадящему почки.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. На территориях, характеризующихся превышением гигиенических нормативов (ПДКс=2,2-3,0) содержания в атмосферном воздухе свинца, марганца, хрома, никеля и высоким уровнем распространенности патологии билиарной системы необходимо проводить диагностические и лечебно-профилактические мероприятия по раннему выявлению, предотвращению развития дисфункций желчевыводящих путей и предупреждению их трансформации в хронические воспалительные заболевания желчного пузыря.

2. Предложить алгоритм ранней диагностики дисфункций билиарной системы у детей в условиях воздействия марганца, свинца, хрома и никеля, включающий клинико-лабораторное, инструментальное и химико-аналитическое обследование с целью отбора контингента больных, нуждающихся в углубленном обследовании и проведении оптимизированного комплекса медикаментозной терапии.

3. Расширить комплекс медикаментозной терапии у детей с доказанной экспозицией марганца, свинца, хрома и никеля с включением препаратов элиминационного, цитопротекторного, метаболического и вегетотропного действия, выбор которых обусловлен клиническими показаниями и ведущими патогенетическими звеньями: гепатоцеллюлярная дисфункция (эслидин), дисбаланс окислительно-восстановительной системы, дисхолия (хофитол), дисфункции регуляторного, адаптационного и гуморально-метаболического звеньев ВНС, нарушение моторно-тонической функции ЖП и желчевыводящих путей (бускопан).

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АЛТ – аланинаминотрансфераза
АОА – антиоксидантная активность
АСТ – аспаратаминотрансфераза
БД – билиарная дисфункция
ВНС – вегетативная нервная система
ГВ – мощность гуморально-метаболических волн
ДАЛК – дельта-аминолевулиновая кислота
ДПК – двенадцатиперстная кишка
ДИ – доверительный интервал
ИВСР – индекс ваго-симпатического равновесия
ИЦ – индекс централизации
ИН – индекс напряжения
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
ЖП – желчный пузырь
ЛПУ – лечебно-профилактические учреждения
МДА – малоновый диальдегид
ПВ – мощность парасимпатических волн
ПДК_{с.с.} – предельно допустимая концентрация (среднесуточная)
ПДК_{м.р.} – предельно допустимая концентрация (максимально разовая)
р – вероятность отклонения параметра
рNN 50 – процент представленных эпизодов различия RR более 50 м/с
R² – коэффициент детерминации
r – коэффициент корреляции
ОР – относительный риск
ОР – отношение шансов
СВ – мощность симпатических волн
СИЦ – суммарный индекс централизации
ЦНС – центральная нервная система

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Авдошина С.П., Фавстова С.К., Хлюстина С.А. Эффективность препарата «Гепабене» в лечении билиарной патологии // Тезисы докладов IX Российского национального конгресса «Человек и лекарство». М., 2002. С. 10.
2. Авцын А.П., Жаворонков А.П., Риш М.А., Строчкова Л.С. Микроэлементозы человека (этиология, классификация, органопатология). М.: Медицина, 1991. 495-496 с.
3. Александрова В.А. Функциональные расстройства желчевыводящей системы у детей // Лечащий врач. 2008. № 7. С. 14-16.
4. Антонов К.Л., Вараксин А.Н., Чуканов В.Н. Влияние выбросов автотранспорта на здоровье детей промышленного центра // Экологические системы и приборы. 2005. № 7. С. 27–32.
5. Ардатская М.Д. Функциональные расстройства билиарного тракта: проблемы диагностики и лечения // Фарматека. 2012. № 2. С. 71–77.
6. Атмосферные загрязнения как фактор риска для здоровья детского и подросткового населения / Н.П. Гребняк, А.Ю. Федоренко, К.А. Якимова [и др.] // Гигиена и санитария. 2002. № 2. С. 21–23.
7. Баевский Р.М., Кириллов О.И., Клецкин М.С. Математический анализ изменений сердечного ритма при стрессе. М., 1984. 222 с.
8. Баранов А.А. Избранные главы // Детская гастроэнтерология / под ред. А.А. Баранова, Е.В. Климанской, Г.В. Римарчук. М., 2002. С. 390-423.
9. Баранов А.А., Щеплягина Л.А. Фундаментальные и прикладные проблемы педиатрии на современном этапе // Российский педиатрический журнал. 2005. № 3. С. 4-8.
10. Байтингер В. Ф., Кильдишов О. В., Шматов С. В. Сфинктеры двенадцатиперстной кишки: клинико-анатомические параллели // Сфинктеры пищеварительного тракта. Томск: Сибирский мед. ун-т, 1994. С. 120-131.

11. Бандман А.Л., Гудзовский Г.А. Вредные химические вещества. Л., 1988. 156 с.
12. Белоусов Ю.В. Дисфункции билиарной системы у детей // Здоровье Украины. 2006. № 22. С. 12-14.
13. Белоусов Е.А., Златкина А.Р. Абдоминальные боли при функциональных нарушениях ЖКТ // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2002. № 1. С. 13-18.
14. Бельмер С.В., Гасилина Т.В., Левина Е.Е. Болезни желчевыводящей системы у детей. М., 2006. С.58.
15. Бельмер С.В., Гасилина Т.В., Хавкин А.И. Эйберман А.С. Функциональные нарушения органов пищеварения у детей // Рекомендации и комментарии. М., 2006. С.44.
16. Бельмер С.В. Нарушения моторики желчевыводящих путей. // Практика педиатра. М., 2007. №6. С.22-25.
17. Биохимические нормы в педиатрии: Практический справочник / Составитель Д.Б. Сыромятников. СПб: Сотис, 1994. 91 с.
18. Брызгунов И.П. Особенности психологического статуса при функциональных расстройствах у детей // Российский педиатрический журнал. 2010. № 3. С. 15.
19. Бутов М.А., Шелухина С.В., Ардатова В.Б., Лаврушин А.А., Еремина Ю.В. Лекарственная терапия дискинезий желчевыводящих путей // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. Приложение №23.2004. С.95.
20. Вейн А.М., Соловьева А.Д., Колосова О.А. Вегетативно-сосудистая дистония. М.: Медицина, 1981. 306 с.
21. Вишневская В.В., Лоранская И.Д., Малахова Е.В. Билиарные дисфункции - принципы диагностики и лечения // РМЖ 2009. Т. 17. № 4. С. 246-50.
22. Вихрова Т.В. Сократительная функция желчного пузыря у больных с билиарным сладжем // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии,

- колопроктологии. Приложение №23. Материалы Десятой Российской Гастроэнтерологической Недели. М., 2004. С.95.
23. Вишневская В.В., Кабанова И.Н., Лоранская И.Д. Состояние моторной функции желудка и двенадцатиперстной кишки при заболеваниях билиарного тракта // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. Приложение №23. М., 2004. С.95.
 24. Влияние окружающей среды на здоровье детей. Экология и здоровье / под ред. М.Я. Студеникина. М.: Медицина, 1998. 137 с.
 25. Волкова Г.А., Цуканов В.В. Частота заболеваний желчевыводящих путей у детей сельской местности Восточной Сибири // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2004. № 1. С. 54-55.
 26. Вредные вещества в промышленности. Справочник для химиков, инженеров и врачей: в 3-х томах. Том 1. Органические вещества / под ред. Н.В. Лазарева, Э.Н. Левиной. Л.: Химия, 1986. 572 с.
 27. Вредные химические вещества. Углеводороды, галогенпроизводные углеводородов: Справочник / под общ. ред. В.А. Филатова. Л.: Химия, 1990. 733 с.
 28. Гадаскина И.Д., Фефилов В.А. Превращения и определение промышленных органических ядов в организме. Л., 1971. 304 с.
 29. Гланц С. Медико-биологическая статистика. М.: Практика, 1998. С. 459.
 30. Горник С.М. Клинико-функциональное состояние билиарной системы при целиакии и хроническом энтерите у детей и коррекция выявленных нарушений: Автореф. дисс. канд. мед. наук. Н. Новгород, 2001. 25 с.
 31. Григорьев П.Я. Жировой гепатоз (жировая инфильтрация печени): диагностика, лечение и профилактика // Русский медицинский журнал. Болезни органов пищеварения. 2002. Т. 4. № 1. С. 30-31.
 32. Делюкина О.В. Моторные дисфункции желчных путей и особенности биохимического состава желчи при билиарном сладже, методы их коррекции. Дисс.канд.мед.наук. Москва, 2007, 132 с.

33. Дергачев А.И., Котляров П.М. Абдоминальная эхография: Справочник. М.: ЭликсКом, 2003. 352 с.
34. Денисов М. Ю. Заболевания пищеварительной системы у детей раннего возраста. М.: МИА, 2010. 304 с.
35. Долгих О. В., Зайцева Н.В, Кривцов А. В., Землянова М. А., Алексеев В. Б., Кирьянов Д. А., Щербина С. Г., Пустовалова О. В. Иммуитет детей в условиях экспозиции ксеногенных соединений / Вестник Уральской медицинской академической науки. №2/1(24). 2009. С. 252-253.
36. Дубов А.П. Экология жилища и здоровье человека. Уфа: Слово, 2005. 94 с.
37. Елизаветина Г.А., Минушкин О.Н. Место дюспаталина в лечении функциональных заболеваний кишечника и желчных путей // Тезисы докладов медико-фармацевтического форума. М., 2002. С. 117-118.
38. Зайцева Н.В., Устинова О.Ю., Аминова А.И. Гигиенические аспекты нарушения здоровья детей при воздействии химических факторов среды обитания / под ред. чл.-кор. РАМН, доктора мед. наук профессора Н.В. Зайцевой, Пермь, 2011. С. 292-294.
39. Зайцева Н.В., Землянова М.А., Кирьянов Д.А. Оценка адаптационно-приспособительных реакций у детей в условиях хронического воздействия химических факторов // Экология человека. 2005. № 9. С. 29–31.
40. Зайцева Н.В., Пушкарёва М.В. Система организации медицинской помощи детям с экологически неблагополучных территорий // Вестник Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И.И. Мечникова. 2001. № 2–3. С. 94.
41. Запруднов А. М., Харитонова Л. А. Билиарная патология у детей. М.: МИА, 2008. 376 с.
42. Землянова М.А., Звездин В.Н., Городнова Ю.В. Определение токсического действия марганца на организм детей проживающих в условиях техногенной химической нагрузки среды обитания // Социально-гигиенический мониторинг здоровья населения: Мат. К 14 ой Республиканской научно-практической конференции, посвященной 60-

- летию деятельности ГОУ ВПО РязГМУ Росздрава на Рязанской земле / под ред. В.А. Кирюшина, Рязань, 2010. С. 269-271.
43. Иванченкова Р.А. Принципы лечения диспепсии при дискинезиях желчевыводящих путей // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. М., 2004. №1. С.26-32.
 44. Ильченко А.А. Заболевания желчного пузыря. Диагностика. Лечение. // Материалы Симпозиума «Механизмы регуляции желчеобразования и методы его коррекции». 2002. С. 6-8.
 45. Ильченко А.А. Терапия при дисфункциях билиарного тракта // Трудный пациент. 2010. № 3. С. 38-42.
 46. Исидоров В.А. Введение в химическую экотоксикологию. – С-Пб.: Химиздат, 1999. 134 с.
 47. Камышников В.С. Справочник по клинико-биохимическим исследованиям и лабораторной диагностике. М.: МЕДпресс-информ, 2004. 920 с.
 48. Капустина Т.Ю., Каширская Н.Ю., Капранов Н.И. Холестатические болезни печени и их лечение у детей // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. М., 2006. №1. С.28-30.
 49. Клиническое руководство по лабораторным тестам / под ред. проф. Норберта У. Тица; пер. с англ. В.В. Меньшикова. М.: ЮНИМЕД-пресс, 2003. 960 с.
 50. Кожеватов Е.Д., Савельева Л.Ю. Экологические условия и заболеваемость населения: география и регионы // Материалы международной практической конференции. М., 2002. С. 45-48.
 51. Коровина Н.А., Захарова И.Н., Катаева Л.А. Дискинезии желчевыводящих путей: современные подходы к терапии // Aqua Vitae / Российский медицинский журнал. 2001. №1. С.32-34.
 52. Котовский А.В., Сиротин Е.А. Значение психоэмоциональных факторов в развитии заболеваний органов пищеварения у детей // Материалы XI Конгресса детских гастроэнтерологов России. 2004. С.32-33.

53. Курляндский Б.А. Особенности выявления причин экологически обусловленных заболеваний у детей // Гигиена и санитария. 2001. № 5. С. 45.
54. Кучма В.Р., Сухарева Л.М. Состояние и прогноз здоровья школьников (итоги 40-летнего наблюдения) // Российский педиатрический журнал. 2007. № 1 С. 53–57.
55. Куценко С.А. Основы токсикологии. СПб, 2002. 119 с.
56. Лабораторные методы исследования в клинике: Справочник / под ред. В.В. Меньшикова. М.: Медицина, 1987. 366 с.
57. Лейшнер У. Практическое руководство по заболеваниям желчных путей. М.: ГЭОТАР Медицина, 2001. 264 с.
58. Лысенко А.И. Роль социальных и биологических факторов в формировании состояния здоровья детей дошкольного возраста // Гигиена и санитария. 2002. № 3. С. 46–47
59. Маев А.А. Дисфункциональные расстройства билиарного тракта: алгоритм диагностики: Учебное пособие. М., 2006. 97 с.
60. Маев А.А., Самсонов А.А. Диагностика и лечение заболеваний желчевыводящих путей: Учебно-методическое пособие. М., 2003. 56 с.
61. Маев И.В., Самсонов А, А., Салова Л.М., Шах Ю.С., Ульяновкина Е.В. Диагностика и лечение заболеваний желчевыводящих путей // Учебное пособие. М.: ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ. 2003. 95 с.
62. Маев И.В., Самсонов А.А. Хронический дуоденит//Учебное пособие. М.:ГОУ ВУНМЦ МЗ и СР РФ, 2005. 160 с.
63. Масюк В.С. Состояние иммунной системы у детей в районе экологического неблагополучия // Российский педиатрический журнал. 2003. № 4. С. 52–55.
64. Максимов В.А., Тарасов К.М., Чернышев А.Л. Современная диагностика нарушений внешнесекреторной функции печени и моторики билиарного тракта // Практикующий врач. 1997. № 10. С. 7-12.
65. Максимов В.А., Чернышев А.Л., Тарасов К.М., Неронов В.А. Билиарная недостаточность. М.: АдамантЪ, 2008. 232 с.

66. Медицинские лабораторные технологии и диагностика: Справочник. Медицинские лабораторные технологии в 2-х томах / под ред. проф. А.И. Карпищенко. СПб.: Интермедика, 2002. Т. 1. 408 с.
67. Методические подходы к ранней диагностике здоровья детского населения при влиянии факторов среды обитания / Н.П. Сетко, Ю.А. Ревазова, Н.В. Зайцева, А.Г. Сетко // Материалы Всероссийской научной конференции «Экология человека, гигиена и медицина окружающей среды на рубеже веков: состояние и перспективы развития». М., 2006. С. 431–434.
68. Минушкин О.Н., Елизаветина Г.А. Эффективность препарата «Галстена» при заболеваниях гепатобилиарной системы. // Тезисы докладов IX Российского национального конгресса «Человек и лекарство». М., 2002. С. 297-298.
69. Минушкин О. Н., Масловский Л. В. Диагностика и лечение функциональных расстройств билиарного тракта // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга, 2010. № 2–3. С. 27–32.
70. Минушкин О. Н., Масловский Л. В. Диагностика и лечение функциональных расстройств билиарного тракта // Русский медицинский журнал, 2010. Т. 18, № 5. С. 277–282.
71. Москалев Ю.И. Минеральный обмен. М.: Медицина, 1985. 288 с.
72. Надинская М.Ю. Дисфункциональные расстройства билиарного тракта // Справочник поликлинического врача. 2002. №3. С.13-16.
73. Назаренко О.Н., Загорский С.Э., Захаревич В.И., Ганусевич Н.А. Функциональная и органическая патология верхних отделов пищеварительного тракта у детей // Материалы XI Конгресса детских гастроэнтерологов России. 2004. С.90-91.
74. Найдина Т.К., Дворяковский И.В., Сугак А.Б., Захарова Е.С. Нормальные возрастные размеры желчного пузыря, поджелудочной железы, печени у детей по данным эхографии // Ультразвуковая и функциональная диагностика. 2001. №4. С.57-63.

75. Нарзулаев С.Б. Связь загрязнения почв тяжелыми металлами и здоровье детей // Гигиена и санитария. 1995. № 4. С. 16-19.
76. Неудахин Е. В. Патогенетическая роль хронической стрессовой реакции в развитии абдоминальной патологии у детей // Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей. Тезисы докладов VIII Конгресса «Детская гастроэнтерология», М., 2001. С. 10–12.
77. Олейникова Е.В., Нагорный С.В., Зуева Л.П. Экологически обусловленные заболевания (реальность существования, недостатки определения и регистрации) // Здоровье населения и среда обитания. 2005. № 2. С. 8–15.
78. Основные постулаты теории сбалансированного питания (А.А. Покровского) декабрь 2011
79. Оценка факторов риска и реабилитации детей с заболеваниями органов мочевой системы, проживающих в условиях техногенного загрязнения крупного промышленного центра Среднего Урала / В.И. Шилко, В.Л. Зеленцова, А.А. Самарцев [и др.] // Вопросы педиатрической фармакологии и нутрициологии. М., 2005. Т. 2-3. С. 45-46.
80. Потапов А. С. Дисфункция билиарного тракта у детей. М., 2007. 27 с.
81. Петерсон В.Д., Рябиченко Т.И., Кейль В.Г., Кузнецова И.Ю. Пренатальная патология как фактор риска формирования нарушений органов пищеварения у детей // Материалы XI Конгресса детских гастроэнтерологов России. 2004. С.46-47.
82. Плотникова И.А. Комплексный подход к оценке состояния здоровья и эффективности реабилитационных мероприятий у детей, проживающих в условиях воздействия неблагоприятных факторов окружающей среды. Диссертация доктора медицинских наук. Екатеринбург. 2010. 132 с.
83. Приворотский В.Ф., Луппова Н.Е., Румянцева И.В. Функциональные нарушения билиарной системы у детей с деформациями желчного пузыря // Русский медицинский журнал. 2003. Т. 11. № 3. С. 171-172.
84. Пыков М.И., Иззатдуст Ф.Н., Коровина Н.А., Захарова И.Н., Шишкина С.В. Практическое значение динамического исследования моторной функции

- желчного пузыря у детей. «Российский вестник перинатологии и педиатрии». М., 2006, №6, с. 87–90
85. Римарчук Г.В., Урсова Н.И. Эффективность «Гепабене» в терапии хронических гастродуоденитов, сочетающихся с дисфункциональными расстройствами билиарного тракта // Тезисы докладов IX Российского национального конгресса «Человек и лекарство». М., 2002. С. 375.
86. Римарчук Г.В., Урсова Н.И., Лебедева А.В. Терапевтическая коррекция дисфункциональных расстройств билиарного тракта у детей // Материалы конгресса «Детская гастроэнтерология: настоящее и будущее». М., 2002. С. 238.
87. Руководство по клинической иммунологии, аллергологии, иммуногенетике и иммунофармакологии (для врачей общеклинической практики): Т.1 / А.Ф. Михайленко, В.И. Коненков, Г.А. Базанов [и др.]. Тверь: Триада, 2005. 512 с.
88. Руководство по клинической иммунологии, аллергологии, иммуногенетике и иммунофармакологии (для врачей общеклинической практики): Т. 2. / А.Ф. Михайленко, В.И. Коненков, Г.А. Базанов [и др.]. Тверь: Триада, 2005. 560 с.
89. Саманджи С., Артамонов Р.Г., Куйбышева Е.В., Дворяковский И.В., Рошаль Л.М. УЗ-исследование в выявлении причин болей в животе у детей // Русский медицинский журнал Материалы X Юбилейного Конгресса детских гастроэнтерологов России. 2003. Т. 11. №3(175). С.73.
90. Сапожников В.Г. Методы диагностики гастродуоденальной патологии у детей. Тула, 2008. 190 с.
91. Сборник методик по определению химических соединений в биологических средах. Методические указания: Рег. № 44.763-99-4.1.779-99. М.: Минздрав России, 1999. 45 с.
92. Сиваш Э.С., Ставинская А.А., Цветков В.Ф. Значение рентгенологического исследования в распознавании заболеваний тонкой кишки.//Российский журнал гастроэнтерол., гепатологии. – 1993. – №3. – С. 42-46.

93. Скачкова М.А., Карпова Е.Г., Тарасенко Н.Ф., Лаптева Н.М. Состояние детей дошкольного возраста в условиях экологического неблагополучия // Российский педиатрический журнал. 2005. № 3. С. 11-15.
94. Соболева Н.Г., Сутовская Д.В., Варнавская Ю.А. Опыт применения «Гепабене» при билиарной патологии у детей // Материалы VII конгресса педиатров России: «Детская гастроэнтерология: настоящее и будущее». М., 2002. С. 284-285.
95. Туренко О.Ю. Патогенетические механизмы формирования функциональных расстройств желчного пузыря // Материалы XIV Конгресса детских гастроэнтерологов России. 2007. С.267-269.
96. Унифицированные методы сбора данных, анализа и оценки заболеваемости населения с учетом комплексного действия факторов окружающей среды. Методические рекомендации, ГКСЭН РФ: утв. постановлением Правительства РФ № 01-19/12-17 от 26.02.96 г. М., 1996. 35 с.
97. Урсова Н.И. Дисфункциональные расстройства билиарного тракта у детей, критерии диагностики и коррекции // Consilium Medicum. Материалы Симпозиума «Механизмы регуляции желчеобразования и методы его коррекции». М., 2002. С. 14-15.
98. Урсова Н.И. Проблема функциональных расстройств билиарного тракта у детей и их корреляция // Русский медицинский журнал. 2003. Т. 11. № 3. С. 14-15.
99. Урсова Н.И. Современные технологии в диагностике и лечении дисфункциональных расстройств билиарного тракта: Учебное пособие. М., 2003. 125 с.
100. Урсова Н.И., Римарчук Г.В., Краснова Е.И. Функциональные нарушения желчного пузыря у детей с хроническим гастродуоденитом // Материалы I Всероссийского конгресса «Современные технологии в педиатрии и детской хирургии». М., 2002. С. 67-68.
101. Федоров Н.Е., Немцов Л.М. Показатели секреции холецистокинина, вегетативной регуляции сердечного ритма и уровень тревожности у

- больных с моторной дисфункцией желчного пузыря // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2003. № 3. С. 50-54.
102. Хавкин А.И., Волынец Г.В., Жихарева Н.С., Осипова Э.К. Лечение билиарных дисфункций у детей // Русский медицинский журнал. 2002.Т. 10. №18 (162). С.839-841.
103. Хавкин А.И., Рачкова Н.С. Функциональная диспепсия // Русский медицинский журнал. 2008. Т. 11. №3(175) С.21-32.
104. Харитонов Л.А. Выбор гепатопротектора в комплексной терапии холестеринового литиаза у детей // Детская гастроэнтерология. 2007. Т. 1. № 4. С. 58-62.
105. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В., Истамов Х.И. Экологическая иммунология, М., изд. ВНИРО 1995 219с.
106. Чернеченков Ю.А. Структура заболеваний органов пищеварения у детей в промышленном городе // Материалы XI Конгресса детских гастроэнтерологов. М., 2004. С. 16-19.
107. Четыркин Е.М. Статистические методы прогнозирования. М.: Статистика, 1977. 356 с.
108. Шабалов Н.П. Детские болезни. СПб: Питер, 2009. 928 с.
109. Шашель В.А., Дремлюгова А.Ф., Лукаш Н.Г. Влияние антропогенного загрязнения на заболеваемость желчного пузыря и желчевыводящих путей у детей // Материалы III гепатологической конф., 29-30 ноября 2008 г. М., 2008. С. 34.
110. Шерматова У.Б. К вопросу о течении дискинезии желчевыводящих путей на фоне синдрома вегетативной дистонии у детей // Детская больница. 2004. №4 (18) С.53-56.
111. Шниткова Е.В., Философова М.С., Краснова Е.Е., Чемоданов В.В., Горнаков И.С. Патология пищеварительной системы в онтогенезе у детей и подростков, перенесших перинатальную гипоксию // Материалы XI Конгресса детских гастроэнтерологов России. 2004. С.30-32.

112. Шульпекова Ю.О. Сравнительная характеристика спазмолитических препаратов, применяемых в практике гастроэнтеролога // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. 2002. № 5. С. 6-11.
113. Щербаков П.Л., Квирквелия М.А., Харитонов Л.А. и др. Роль ретроградной панкреатохолангиографии в диагностике заболеваний верхних отделов пищеварительного тракта. //Сборник работ конференции «Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей». М., 1998. С.36–41.
114. Эйберман А.С. Проект стандартов диагностики и лечения функциональных нарушений органов пищеварения у детей // Русский медицинский журнал. 2003. Т. 11. №3 (175). Специальный выпуск. «Детская гастроэнтерология и нутрициология». Материалы X Юбилейного Конгресса гастроэнтерологов России. С.46-51.
115. Яковенко Э.П., Григорьев П.Я. Хронические заболевания внепеченочных желчевыводящих путей (диагностика и лечение). Методическое пособие для врачей. М.: Медпрактика, 2000. 31 с.
116. Яковенко Э.П., Григорьев П.Я. Хронические заболевания желчевыводящих путей. Методическое пособие для врачей. М.: Медпрактика, 2001. 68 с.
117. Al-Homaidhi HS, SukerekH, Klein M, Tolia V. Biliary dyskinesia in children//Pediatr Surg Int. 2002 Sept; 18 (5-6):357-60. Epub 2002 Apr 24.
118. Brownie E, Cusick RA, Perry DA, Allbery S, Azarow KS. Pathologic changes in biliary dyskinesia. 2011 May;46(5):879-82. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2011.02.021 [.http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21616245](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21616245)
119. Cay A., Imamoglu M., Kosucu P., Odemis E., Sarihan H., Ozdemir O. Gallbladder dyskinesia: a cause of chronic abdominal pain in children // Eur J Pediatr Surg. 2003. Oct;13 (5):302-6.
120. Cay A.,Imamoglu M., Sarihan H., Ahmetoglu A. Ultrasonographic evaluation of fatty meal stimulated gallbladder contraction in the diagnosis of biliary dyskinesia in children // Acta Paediatr. 2006. Jul;95 (7):838-42.
121. Delgado-Aros S, Cremonini F, Bredenoord AJ, Camilleri M. Systematic review and meta-analysis: does gall-bladder ejection fraction on cholecystokinin

- cholescintigraphy predict outcome after cholecystectomy in suspected functional biliary pain? // Aliment Pharmacol Ther. 2003. Jul 15;18(2):167-74
122. Diamant N. E. Physiology of the esophagus // Gastrointestinal disease: Pathophysiology (Diagnosis) / Management, ed by M. H. Sleisenger, J. F. Ferdtran. Philadelphia, 1993. P. 319-330.
 123. Dahm L.J., Jones D.P. Mechanisms of chemically induced liver disease. Hepatology: a textbook of liver disease. WB: Saunders Philadelphia, 1996. P. 875-890.
 124. Dumont R.C, Caniano D.A. Hypokinetic gallbladder disease: a cause of chronic abdominal pain in children and adolescents) J Pediatr Surg. 1999. May; 34(5):858-61; discussion 861-2.
 125. Franchini F; Brizzi. IL pediatra ed il bambino psicosomatica: alcune riflessioni // Pediatr. Med.Chir. 1994. Vol.16.N2. P.155-157.
 126. Felton T.S., Nebert D.W. Mutagenesis of certain activated carcinogens associated with genetically mediated increases in mono-oxygenase activity and cytochrome P-450 // J. Biol. Chem. 1975. Vol. 250. P. 6769
 127. Fitoz S, Erden A, Boruban S. Magnetic resonance cholangiopancreatography of biliary system abnormalities in children 2007 Mar-Apr; 31(2):93-101. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17320775>
 128. Gielkens H.A., Boer de S.Y. The role of cholecystokinin and cholinergic system in aminoacid induced gallbladder emptying // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. 1997. Vol. 9. P. 1227-1231.
 129. Goncalves RM, Harris JA, Rivera DE Biliary dyskinesia: natural history and surgical results // Am Surg.1998. Jun; 64 (6):493-7.
 130. Guclu M, Pourbagher A, Serin E, Kul K, Ozer B, Cosar A, Icer MO, Gur G, Boyacioglu S. Ultrasonographic evaluation of gallbladder functions in patients with irritable bowel syndrome // J Gastroenterol Hepatol. 2006. Aug;21(8):1309-12.
 131. Hofmann AF. Bile acid secretion, bile flow and biliary lipid secretion in humans.Hepatology.1990;12; 17S.

132. Hallerback B., Glise H. Pathophysiology in gastroesophageal reflux disease // Scand. J. Gastroenterol. 1996. Vol. 31, suppl. 220. P. 60-62.
133. Jaeschke H. Mechanisms of hepatotoxicity // Toxicol. Sci. 2002. Vol. 65(2). P. 166-176.
134. Karnsakul W, Vaughan R, Kumar T, Gillespie S, Skitarelic K. Evaluation of gastrointestinal pathology and treatment in children with suspected biliary dyskinesia. Dec; 27(12):1307-12. doi: 10.1007/s00383-011-2941-1. Epub 2011 Jun 25.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21706177>
135. Kaye AJ, Jatla M, Mattei P, Kelly J, Nance ML. Use of laparoscopic cholecystectomy for biliary dyskinesia in the child. 2008 Jun;43(6):1057-9. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2008.02.034.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18558182>
136. Kelly DA. Intestinal failure-associated liver disease: what do we know today? Gastroenterology. 2006. Feb;130(2 Suppl 1):S70-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16473076>
137. Kohutis EA. Psychological aspects of irritable bowel syndrome // N.J.Med 1994. Vol.91. N1. P.30-32.
138. Krishnamurthy G.T., Krishnamurthy S, Brown PH Constancy and variability of gallbladder ejection fraction: impact on diagnosis and therapy // J Nucl Med J Nucl 2004. Nov; 45 (11):1872-7.
139. Liddle.R.A.Cholecystokinin.//Arm. Rev.Physiol. 1997. Vol.59.P.221-242.
140. Lin CC, Wu TC, Wei CF, Chen HC, Ayannis DE, Kozakewich HP, Lillehei CW. Dilatation of the biliary tract in pediatric patients. 1993 Jul;52 (1):26-31. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8364778>
141. Lundgren O., Svanvik J., Jivegard L. Enteric nervous system. Physiology and pathophysiology of the gallbladder // Dig. Dis. Sci. 1989. Vol. 34. P. 284–286.
142. Lydiard RB; Greenwald S; Weissman MM; Johnson J /Panic disorder and gastrointestinal symptoms: findings from the NIMH. Epidemiologic Catchment Area project//Am.J.Psychiatry. 1994. Vol.151. N1 P.64-70.
143. Meyers M. A. Dynamic Radiology of the Abdomen. N. Y.: Springer-Verlad, 1994. 878 S.

144. Ozden N, DiBaise JK. Gallbladder ejection fraction and symptom outcome in patients with acalculous biliary-like pain. // Dig Dis Sci. 2003. May; 48(5):890-7.
145. Revich B.A. Lead in hair and urine of children and adults from industrialized areas / B.A. Revich Arch Environ Health. 1994. 49/1. P. 59-62.
146. Rosenblatt ML, Catalano MF, Alcocer E, Geenen JE Comparison of sphincter of Oddi manometry, fatty meal sonography, and hepatobiliary scintigraphy in the diagnosis of sphincter of Oddi dysfunction. // Gastrointest Endosc. 2001. Dec;54(6):697-704
147. Schiedermaier P, Neubrand M, Hansen S, Sauerbruch T. Variability of gallbladder emptying after oral stimulation.//Scand J Gastroenterol. 1997. Jul; 32(7):719-24.
148. Scott RB Recurrent abdominal pain during childhood// Can Fam Physician. 1994. Vol.40. p.539-540.
149. Shiffman ML, Sugtrman HJ, Moore EW. Human gallbladder mucosal function. Gastroenterology 1990. 99:1452.
150. Siegel A, Kuhn JC, Crow H, Holtzman S Gallbladder ejection fraction: correlation of scintigraphic and ultrasonographic techniques // Clin Nucl Med 2000. Jan; 25(1):1-6.
151. Sonode R. Control of gallbladder contractions by cholecystokinin through cholecystokinin–A receptors in vagal pathway and gallbladder in the dog // Regul. Pept. 1995. Vol. 60. No. 1. P. 33-46.
152. Soyer T, Turkmen F, Tatar N, Bozdogan O, Kul O, Yagmurlu A, Cakmak M. Rare gallbladder parasitosis mimicking cholelithiasis: *Dicrocoelium dendriticum*. 2008 Aug;18(4):280-1. doi: 10.1055/s-2007-989378. Epub 2008 Jul 15. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18629767>
153. Sturgill M.G., Lambert G.H. Xenobiotic-induced hepatotoxicity: mechanisms of liver injury and methods of monitoring hepatic function // Clinical Chemistry. 1997. Vol. 43. P. 1512-1526.
154. Stringer MD, Ceylan H, Ward K, Wyatt JI. Gallbladder polyps in children--classification and management. 2003 Nov;38(11):1680-4. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14614726>

155. Thor H., Orrenius S. The mechanism of bromobenzene-induced cytotoxicity studied with isolated hepatocytes // Arch. Toxicol. 1980. Vol. 44. P. 31-43.
156. Thompson WG, Longstreth GF, Drossman DA, Heaton KW, Irvine EJ, Mueller-Lissner SA. Functional bowel disorders and functional abdominal pain. // Gut.1999. 45:II43-II46.
157. Tsakayannis DE, Kozakewich HP, Lillehei CW. Acalculous cholecystitis in children. 1996 Jan; 31(1):127-30; discussion 130-1. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8632265>
158. Tytgat GN. Hyoscine butylbromide: a review of its use in the treatment of abdominal cramping and pain. Drugs 2007;67: 1343-57
159. Weiser T, Just S. Hyoscine butylbromide potently blocks human nicotinic acetylcholine receptors in SH-SY5Y cells. Neurosci Lett 2009; 450:258-261
160. Zimmerman H.J., Maddrey W.C. Toxic and drug-induced hepatitis. Lippincott Philadelphia, 1993. 845 p.
161. Zhao W. X., Shi T. P. et al. Association of p 53, PCNA expression and trace element content in esophageal mucosa // Trop. Gastroenterol. 2002. Vol. 23, № 4. P. 157-161.
162. Zoetendal E.G., Cpeng B., Koike S., Mackie R.L. Molecular mickobial ecology of gastrointestinal tract from phytogeny to function. Curv issest Microbiol 2004. 45.

ПРИЛОЖЕНИЕ А

Таблица 1

Характеристика болевого синдрома у детей с билиарными нарушениями (%)

Характеристика болевого синдрома	Группа наблюдения (n=204)	Группа Сравнения (n=99)	p	ОР(+)	ОР(-)
Боли в животе	29,9±4,22	33,33±6,68	0,68	0,9	1,05
Давящие боли	6,19±1,17	11,11±2,97	0,29	1,84	0,54
Колющие боли	7,22±1,35	17,78±4,39	0,06	0,41	1,13
Ноющие боли	37,78±7,06	25,77±3,86	0,14	0,68	1,19
Постоянные боли	1,03±0,21	4,44±1,28	0,19	0,23	1,04
Схваткообразные боли	6,19±1,17	8,89±2,43	0,56	0,7	1,03
Эпизодические боли	24,44±5,55	17,53±2,91	0,33	0,72	1,09
Иррадиация боли в правую половину грудной клетки	4,12±0,8	2,22±0,65	0,57	1,86	0,98
Возникающие до еды	11,34±2,03	11,11±2,97	0,97	1,02	1,0
Возникающие после еды	17,53±2,91	28,89±6,17	0,12	0,61	1,16
Не связанные с приемом пищи	22,22±5,19	19,59±3,17	0,72	0,88	1,03
После жирной пищи	17,53±2,91	17,78±4,39	0,97	0,99	1,0
После острой пищи	5,15±0,99	6,67±1,87	0,72	0,77	1,02
После психо-эмоционального стресса	4,12±0,8	4,44±1,28	0,93	0,93	1,0
После физической нагрузки	7,22±1,35	20,0±4,81	0,02*	0,36	1,16

Примечание – р* – достоверность различий показателей сравниваемых групп

Диспепсические жалобы у больных билиарной патологией (%)

Диспепсические жалобы	Группа наблюдения (n=204)	Группа сравнения (n=99)	p	OR(+)	OR(-)
Аппетит снижен	27,84±4,05	35,56±6,88	0,35	0,78	1,12
Аппетит повышен	9,28±1,7	13,33±3,47	0,46	0,7	1,05
Избирательный аппетит	47,42±5,03	27,78±7,06	0,28	1,26	0,84
Неприятный запах изо рта	40,21±4,85	42,22±7,33	0,82	0,95	1,03
Ощущение горечи во рту	4,12±0,8	6,67±1,87	0,51	0,62	1,03
Ощущение кома при глотании	1,03±0,21	0±0	0,49	-	0,99
Непереносимость острой пищи	24,74±3,75	20±4,81	0,53	1,24	0,94
Непереносимость жирной пищи	21,65±3,42	28,89±6,17	0,35	0,75	1,1
Отрыжка съеденной пищей	8,25±1,53	8,89±2,43	0,9	0,93	1,01
Отрыжка горьким	1,03±0,21	0±0	0,49	-	0,99
Отрыжка кислым	5,15±0,99	2,22±0,65	0,42	2,32	0,97
Отрыжка тухлым	2,06±0,41	4,44±1,28	0,42	0,46	1,02
Отрыжка воздухом	15,46±2,63	20±4,81	0,5	0,77	1,06
Тошнота на голодный желудок	19,56±3,17	22,22±5,19	0,72	0,88	1,03
Тошнота после еды	11,34±2,03	8,89±2,43	0,66	1,28	0,97
Рвота с примесью желчи	5,15±0,99	6,67±1,87	0,72	0,77	1,02
Рвота приносит облегчение	6,19±1,17	11,11±2,97	0,31	0,56	1,06
Рвота съеденной пищей	6,19±1,17	8,89±2,43	0,56	0,7	1,03
Рвота после еды	4,12±0,8	13,33±3,47	0,05*	0,31	1,11
Слюнотечение по ночам	14,43±2,49	13,33±3,47	0,86	1,08	0,99
Чувство тяжести после еды в правом подреберье	9,28±1,7	15,56±3,95	0,27	0,6	1,07
Вздутие живота	8,25±1,53	13,33±3,47	0,34	0,62	1,06
Урчание в животе	20,62±3,3	28,89±6,17	0,28	0,71	1,12
Запоры	15,46±2,63	20±4,81	0,5	0,77	1,06
Неустойчивый стул	13,4±2,34	17,78±4,39	0,49	0,75	1,05

Примечание – p* – достоверность различий показателей сравниваемых групп

Жалобы астеновегетативного характера у больных билиарной патологией (%)

Жалобы	Группа наблюдения (n=204)	Группа сравнения (n=99)	p	ОР(+)	ОР(-)
Слабость	10,31±1,86	13,33±3,47	0,6	0,77	1,03
Быстрая утомляемость	15,46±2,63	28,89±6,17	0,06	0,54	1,19
Сонливость	4,12±0,8	13,33±3,47	0,05*	0,31	1,11
Головные боли	27,84±4,05	37,78±7,08	0,23	0,74	1,16
Головокружения	6,19±1,17	15,56±3,95	0,07	0,4	1,11
Непереносимость транспорта	22,68±3,53	22,22±5,19	0,95	1,02	0,99
Эмоциональная лабильность	15,46±2,63	15,56±3,95	0,99	0,99	1,0
Плаксивость	39,18±4,8	20±4,81	0,02*	1,96	0,76
Раздражительность	35,05±4,59	37,78±7,06	0,75	0,93	1,04
Общая потливость	19,59±3,17	17,78±4,39	0,8	1,1	0,98
Потливость кистей и стоп	22,68±3,53	17,78±4,39	0,51	1,28	0,94
Ночные поты	13,4±2,34	2,22±0,65	0,04*	6,03	0,89
Беспокойный сон	14,43±2,49	24,44±5,55	0,15	0,59	1,13
Ночные страхи	25,77±3,86	11,11±2,97	0,05*	2,32	0,84

Примечание – р* – достоверность различий показателей сравниваемых групп

Перенесенные инфекционные и соматические заболевания в анамнезе у больных билиарной патологией (%)

Соматический и инфекционный анамнез	Группа наблюдения (n=204)	Группа сравнения (n=99)	p	ОР(+)	ОР(-)
Затянувшаяся желтуха новорожденного	11,34±2,03	4,44±1,28	0,18	2,55	0,93
Частые ОРВИ (4-6 раз в год)	28,89±4,86	11,32±1,17	0,05*	0,36	1,26
Частые ОРВИ (более 6 раз в год)	10,31±1,86	2,22±0,65	0,05	4,64	0,92
Пневмония	18,56±3,05	24,44±5,55	0,42	0,76	1,08
Обструктивный бронхит	18,56±3,05	20±4,81	0,84	0,93	1,02
Анемия	25,77±3,86	13,33±3,47	0,1	1,93	0,86
Дизентерия	2,06±0,41	2,22±0,65	0,95	0,93	1,0

Сальмонеллез	3,09±0,6	0±0	0,23	-	0,97
Ветряная оспа	42,45±4,71	57,45±7,18	0,09	0,74	1,35
Краснуха	0,94±0,18	12,77±3,27	0,00*	0,07	1,14
Скарлатина	1,89±0,36	0±0	0,34	-	0,98
Аскаридоз	3,09±0,6	6,67±1,87	0,32	0,46	1,04
Энтеробиоз	5,15±0,99	11,11±2,97	0,2	0,46	1,07
Дисбактериоз кишечника	12,26±2,07	19,15±4,55	0,26	0,64	1,09
Невроз	8,25±1,53	13,33±3,47	0,34	0,62	1,06

Примечание – р* – достоверность различий показателей сравниваемых групп

Таблица 5

Аллергологический анамнез у больных с билиарной патологией (%)

Аллергологический анамнез	Группа наблюдения (n=204)	Группа Сравнения (n=99)	р	ОР(+)	ОР(-)
Стенозы гортани	2,06±0,41	4,44±1,28	0,42	0,46	1,02
Атопический дерматит	14,15±2,34	10,64±2,79	0,55	1,33	0,96
Острая крапивница	9,28±1,7	15,56±3,95	0,27	0,6	1,07
Отек Квинке	2,06±0,41	2,22±0,65	0,95	0,93	1,0
Нейродермит	0,94±0,18	6,38±1,75	0,05*	0,15	1,06
Обструктивный бронхит	18,56±3,05	20±4,81	0,84	0,93	1,02
Бронхиальная астма	2,83±0,53	4,89±1,72	0,21	0,19	1,14
Бытовая аллергия	9,43±1,65	14,89±3,72	0,32	0,63	1,06
Пищевая аллергия	18,87±2,95	27,66±5,87	0,22	0,68	1,12
Аллергические реакции на антибактериальные препараты	5,66±1,03	10,64±2,79	0,27	0,53	1,06
Аллергические реакции на лекарства	3,77±0,7	10,64±2,79	0,1	0,35	1,08
Аллергические реакции на прививки	1,89±0,36	2,13±0,61	0,92	0,89	1,0

Примечание – р* – достоверность различий показателей сравниваемых групп

Факторы риска формирования билиарных нарушений (%)

Анамнез	Группа наблюдения (n=204)	Группа сравнения (n=99)	p	OR(+)	OR(-)
Занятия физкультурой и спортом 1-2 раза в неделю	42,58±3,47	23,55±7,18	0,001*	1,87	0,63
Занятия физкультурой и спортом ежедневно	4,72±0,87	4,26±1,2	0,9	1,11	1,0
Занятия физкультурой и спортом редко	55,66±4,75	19,79±6,14	0,02*	0,55	1,33
Ночной сон меньше 8 часов	10,31±1,86	11,11±2,97	0,88	0,93	1,01
Нерегулярный режим питания	19,59±3,17	24,44±5,55	0,51	0,8	1,06
Не соблюдение диеты	18,56±3,05	28,89±6,17	0,17	0,64	1,15

Примечание – p* – достоверность различий показателей сравниваемых групп

Хроническая соматическая патология со стороны мамы у больных с билиарными нарушениями (%)

Хронические заболевания у мамы	Группа наблюдения (n=204)	Группа сравнения (n=99)	p	OR(+)	OR(-)
Хронический гастрит (дуоденит)	14,43±2,49	15,56±3,95	0,86	0,93	1,01
Язвенная болезнь	2,06±0,41	2,22±0,65	0,95	0,93	1,0
Хронический холецистит	9,28±1,7	22,22±5,19	0,04*	0,42	1,17
Хронический панкреатит	4,12±0,8	8,89±2,43	0,25	0,46	1,05
Желчекаменная болезнь	5,15±0,99	2,22±0,65	0,42	2,32	0,97
Болезни кишечника	6,19±1,17	4,44±1,28	0,68	1,39	0,98
Гепатит А	3,09±0,6	4,44±1,28	0,68	0,7	1,01
Гепатит В	2,06±0,41	2,22±0,65	0,95	0,93	1,0
Бронхиальная астма	4,12±0,8	4,44±1,28	0,93	0,93	1,0
Поллиноз	2,06±0,41	0±0	0,33	-	0,98
Аллергический дерматит	6,19±1,17	13,33±3,47	0,15	0,46	1,08
Псориаз	1,03±0,21	0±0	0,49	-	0,99
Гипертоническая болезнь	2,06±0,41	6,67±1,87	0,17	0,31	1,05

Примечание – p* – достоверность различий показателей сравниваемых групп

Хроническая соматическая патология со стороны отца у больных билиарными нарушениями (%)

Хронические заболевания у отца	Группа наблюдения (n=204)	Группа сравнения (n=99)	p	ОР(+)	ОР(-)
Хронический гастрит (дуоденит)	6,19±1,17	6,67±1,87	0,91	0,93	1,01
Язвенная болезнь	4,12±0,8	4,44±1,28	0,93	0,93	1,0
Желчекаменная болезнь	1,03±0,21	0±0	0,49	-	0,99
Болезни кишечника	0±0	2,22±0,65	0,14	0,0	1,02
Гепатит А	1,03±0,21	2,22±0,65	0,58	0,46	1,01
Гепатит В	4,12±0,8	2,22±0,65	0,57	1,86	0,98
Аллергический дерматит	0±0	2,22±0,65	0,14	0,0	1,02
Псориаз	2,06±0,41	0±0	0,33	-	0,98
Бронхиальная астма	0±0	2,22±0,65	0,14	0,0	1,02
Гипертоническая болезнь	3,09±0,6	2,22±0,65	0,77	1,39	0,99

Примечание – p* – достоверность различий показателей сравниваемых групп

Условия проживания больных с билиарными нарушениями (%)

Показатели	Группа наблюдения (n=204)	Группа сравнения (n=99)	p	ОР(+)	ОР(-)
Благоустроенная квартира	59,43±4,64	78,72±4,92	0,02*	0,75	1,91
Частный дом	22,64±3,37	6,38±1,75	0,01*	3,55	0,83
Общежитие	1,89±0,36	0±0	0,34	-	0,98
Коммунальная квартира	2,83±0,53	4,26±1,2	0,65	0,67	1,01
Жилая площадь более 10 м ² на человека	53,61±5,01	57,78±7,33	0,64	0,93	1,1
Жилая площадь менее 10 м ² на человека	17,53±2,91	15,56±3,95	0,77	1,13	0,98
Газовая кухонная плита	87,74±2,07	89,36±2,79	0,77	0,98	1,15
Печь	0,94±0,18	0±0	0,5	-	0,99
Электрическая кухонная плита	11,32±1,93	10,64±2,79	0,9	1,06	0,99
Центральное водоснабжение	69,07±4,31	73,33±5,88	0,6	0,94	1,16
Естественный водоисточник	14,43±2,49	4,44±1,28	0,08	3,25	0,9

Печное (угольное) отопление	14,15±2,34	6,38±1,75	0,17	2,22	0,92
Центральное водяное отопление	50±4,81	36,17±6,78	0,11	1,38	0,78
Центральное паровое отопление	34,91±4,38	57,45±7,18	0,01*	0,61	1,53
Проживание вблизи промышленных предприятий более 500 м	80,19±3,06	76,6±5,26	0,61	1,05	0,85
Проживание вблизи промышленных предприятий до 500 м	17,92±2,83	8,51±2,29	0,13	2,11	0,9
Проживание на расстоянии менее 50 м от транспортной магистрали	21,7±3,27	27,66±5,87	0,42	0,78	1,08
Проживание на расстоянии 50-100 м от транспортной магистрали	26,42±3,74	27,66±5,87	0,87	0,96	1,02
Проживание на расстоянии более 100 м от транспортной магистрали	51,89±4,81	44,68±7,26	0,41	1,16	0,87

Примечание – р* – достоверность различий показателей сравниваемых групп

Таблица 10

Источники воды для питья и приготовления пищи у больных билиарными нарушениями (%)

Показатели	Группа наблюдения (n=204)	Группа сравнения (n=99)	p	OP(+)	OP(-)
Водопроводная вода без фильтра	26,42±3,74	29,79±6,14	0,67	0,89	1,05
Водопроводная вода с фильтром	33,96±4,32	31,91±6,38	0,8	1,06	0,97
Бутилированная вода	15,09±2,47	19,15±4,55	0,53	0,79	1,05
Колодец	11,32±1,93	0±0	0,02*	-	0,89
Родниковая вода	12,26±2,07	0±0	0,01*	-	0,88

Примечание – р* – достоверность различий показателей сравниваемых групп

Часто употребляемые продукты питания больными с билиарными нарушениями в
обеих группах (%)

Периодичность	Группа наблюдения (n=204)	Группа сравнения (n=99)	p	OP(+)	OP(-)
1	2	3	4	5	6
Кефир (йогурт)					
Ежедневно	20,75±3,17	27,66±5,87	0,35	0,75	1,10
Через день	26,42±3,74	17,02±4,15	0,21	1,55	0,89
1 раз в неделю	13,21±2,21	12,77±3,27	0,94	1,03	0,99
Редко	14,15±2,37	12,77±3,27	0,82	1,11	0,98
Творог					
Ежедневно	7,55±1,34	4,26±1,22	0,45	1,77	0,97
Через день	18,87±2,95	10,64±2,79	0,2	1,77	0,97
1 раз в неделю	34,91±4,38	36,17±6,78	0,88	0,97	1,02
Редко	14,15±2,34	17,02±4,15	0,65	0,83	1,03
Сыр					
Ежедневно	10,38±1,79	19,15±4,55	0,14	0,54	1,11
Через день	16,98±2,72	25,53±5,58	0,22	0,67	1,11
1 раз в неделю	23,58±3,47	19,15±4,55	0,54	1,23	0,94
Редко	19,81±3,06	6,38±1,75	0,04*	3,10	0,86
Молоко					
Ежедневно	38,68±4,57	34,04±6,59	0,58	1,14	0,93
Через день	12,26±2,07	19,15±4,55	0,26	0,64	1,09
1 раз в неделю	9,43±1,65	10,64±2,79	0,82	0,89	1,01
Редко	16,04±2,59	8,51±2,29	0,21	1,88	0,92
Мясо					
Ежедневно	38,68±4,57	46,81±7,31	0,35	0,83	1,15
Через день	24,53±3,57	12,77±3,27	0,1	1,92	0,87
1 раз в неделю	6,6±1,19	8,51±2,29	0,67	0,78	1,02
Редко	5,66±1,03	10,64±2,79	0,27	0,53	1,06

Колбасы					
Ежедневно	20,75±3,74	23,4±5,26	0,71	0,89	1,03
Через день	16,98±2,72	21,28±4,92	0,53	0,80	1,05
1 раз в неделю	14,15±2,34	17,02±4,15	0,65	0,89	1,03
Редко	23,58±3,47	19,15±4,55	0,54	1,23	0,95
Рыба					
Ежедневно	4,72±0,87	4,26±1,2	0,9	1,11	1,0
Через день	12,26±2,07	10,64±2,79	0,77	1,15	0,98
1 раз в неделю	40,57±4,64	31,91±6,38	0,31	1,27	0,87
Редко	17,92±2,83	19,15±4,55	0,86	0,94	1,02
Консервы					
Ежедневно	0,94±0,18	2,13±0,61	0,55	0,44	1,01
Через день	3,77±0,7	0±0	0,18	-	0,96
1 раз в неделю	11,32±1,93	12,77±3,27	0,8	0,89	1,02
Редко	48,11±4,81	42,55±7,18	0,52	1,13	0,90
Овощи					
Ежедневно	55,66±4,75	61,7±6,94	0,49	0,90	1,16
Через день	14,15±2,34	12,77±3,27	0,82	1,11	0,98
1 раз в неделю	5,66±1,03	4,26±1,2	0,72	1,33	0,99
Редко	4,72±0,87	2,13±0,61	0,45	2,22	0,97
Фрукты					
Ежедневно	53,77±4,79	59,57±7,07	0,51	0,90	1,14
Через день	19,81±3,06	12,77±3,27	0,29	1,55	0,92
1 раз в неделю	7,55±1,34	8,51±2,29	0,84	0,89	1,01
Редко	0±0	2,13±0,61	0,29	0,0	1,02
Хлеб, выпечка					
Ежедневно	66,04±4,32	78,72±4,92	0,11	0,84	1,60
Через день	8,49±1,5	2,13±0,61	0,14	3,99	0,93
1 раз в неделю	0,94±0,18	0±0	0,5	-	0,99
Редко	3,77±0,7	0±0	0,18	-	0,96

Примечание – р* – достоверность различий показателей сравниваемых групп

Таблица 12

Состояние кожи у детей с билиарными нарушениями (%)

Показатели	Группа наблюдения (n=204)	Группа сравнения (n=99)	p	OR(+)	OR(-)
Локальная сухость кожи	23,01±3,3	23,4±5,26	0,96	0,98	1,01
Тотальная сухость кожи	14,16±2,27	10,64±2,79	0,55	1,33	0,96
Трещины в углах рта, «заеды»	4,42±0,79	4,26±1,2	0,96	1,04	1,0
Высыпания на коже	10,62±1,77	10,64±2,79	1,0	1,0	1,0
Высыпания на коже с зудом	11,5±1,9	8,51±2,29	0,58	1,35	0,97
Зуд без высыпаний на коже	3,21±0,49	0±0	0,07	0	0,97

Примечание – p* – достоверность различий показателей сравниваемых групп

Таблица 13

Кардиальные нарушения у больных с билиарной патологией (%)

Показатели	Группа наблюдения (n=204)	Группа сравнения (n=99)	p	OR(+)	OR(-)
Дыхательная аритмия	12,39±2,02	10,64±2,79	0,76	1,16	0,98
Звучные сердечные тоны	94,69±0,94	93,62±1,75	0,79	1,01	0,83
Приглушенные сердечные тоны	5,31±0,94	2,13±0,61	0,37	2,5	0,97
Систолический шум на верхушке	10,62±1,77	8,51±2,29	0,69	1,25	0,98
Систолический шум в точке Боткина	7,08±1,23	6,38±1,75	0,87	1,11	0,99
Систолический шум вдоль левого края грудины	10,9±1,54	19,61±3,1	0,05*	0,56	1,11

Примечание – p* – достоверность различий показателей сравниваемых групп

Таблица 14

Наличие болевых точек и зон на поверхности тела у больных с билиарными нарушениями (%)

Показатели	Группа наблюдения (n=204)	Группа сравнения (n=99)	p	OR(+)	OR(-)
Точка Боаса	1,85±0,5	1,26±0,2	0,31	2,08	0,95
Точка Маккензи	3,54±0,64	2,13±0,61	0,64	1,66	0,99
Точка Алиева	0±0	2,13±0,61	0,12	0	1,02
Зона Шаффара	6,19±1,08	10,64±2,79	0,33	0,58	1,05

Точка Бергмана	1,77±0,32	0±0	0,36	-	0,98
Точка Харитонова	3,54±0,64	6,38±1,75	0,42	0,55	1,03
Френикус- симптом	0±0	2,13±0,61	0,12	0	1,02
Точка Кера	17,43±1,71	1 5,53±1,58	0,8	1,07	0,97
Точка Мерфи	3,89±0,39	2,15±0,55	0,51	1,25	0,94
Симптом Ортнера-Грекова	31,86±4,05	14,89±3,72	0,03*	2,14	0,8

Примечание – р* – достоверность различий показателей сравниваемых групп

Таблица 15

Нарушения функции кишечника у детей с билиарными нарушениями (%)

Показатели	Группа наблюдения (n=204)	Группа сравнения (n=99)	p	ОР(+)	ОР(-)
Ежедневный стул	64,6±4,26	70,21±6,14	0,49	0,92	1,19
Стул через день	17,7±2,72	8,51±2,29	0,05	2,08	0,9
Запоры более 2 дней	8,19±1,08	6,51±2,29	0,6	0,73	1,03
Оформленный стул	76,99±3,3	74,47±5,58	0,73	1,03	0,9
Кашецеобразный стул	2,65±0,48	0±0	0,2	-	0,97
«Овечий» стул	3,54±0,64	2,13±0,61	0,64	1,66	0,99

Примечание – р* – достоверность различий показателей сравниваемых групп

Таблица 16

Оценка физического развития детей по характеристике ростовых показателей

Возраст		7 лет					8 лет					9 лет					10 лет					Итого				
		Основная группа		Группа сравнения		p	Основная группа		Группа сравнения		p	Основная группа		Группа сравнения		p	Основная группа		Группа сравнения		p	Основная группа		Группа сравнения		p
Тип телосложения		*	%	*	%		*	%	*	%		*	%	*	%		*	%	*	%		*	%	*	%	
Мальчики	Микросомия	0	0	0	0	-	0	0	0	0	-	2	8,5	0	0	-	0	0	0	0	-	2	2,5	0	0	-
	Мезосомия	21	92,9	6	66,7	0,12	18	74,1	6	69,2	0,78	21	83,0	9	83,3	0,88	13	77,8	12	71,4	0,77	73	80,0	34	72,7	0,42
	Макросомия	2	7,1	3	33,3	0,8	5	25,9	3	30,8	0,86	2	8,5	2	16,7	0,83	3	22,2	2	28,6	0,87	10	17,5	10	27,3	0,55
Девочки	Микросомия	1	4,2	0	0	-	3	5,0	0	0	-	2	7,7	1	9,1	0,96	0	0	0	0	-	6	8,3	1	4,5	0,86
	Мезосомия	24	83,3	7	90	0,63	20	75,0	7	66,7	0,95	10	79,2	8	72,7	0,82	24	100	12	83,3	0,46	64	73,9	34	77,3	0,72
	Макросомия	3	12,5	1	10	1,0	4	20,0	3	33,3	0,72	4	13,1	2	18,2	0,85	0	0	3	16,7	-	11	17,8	9	18,2	0,98

* абсолютный показатель

p – достоверность различий сравниваемых групп

Таблица 17

Оценка физического развития детей по характеристике массы тела

Возраст		7 лет					8 лет					9 лет					10 лет					Итого				
		Основная группа		Группа сравнения		p	Основная группа		Группа сравнения		p	Основная группа		Группа сравнения		p	Основная группа		Группа сравнения		p	Основная группа		Группа сравнения		p
Масса тела		*	%	*	%		*	%	*	%		*	%	*	%		*	%	*	%		*	%	*	%	
Мальчики	Дефицит массы 2 ст.	0	0	0	0	-	6	14,8	0	0	-	2	9,5	1	8,3	0,97	2	11,1	0	0	-	10	10,0	1	2,3	0,8
	Дефицит массы 1 ст.	0	0	0	0	-	2	7,4	2	7,7	0,99	4	14,3	2	25	0,74	0	0	2	14,3	-	6	6,3	6	11,4	0,78
	Нормотрофия	21	92,9	8	91,7	0,91	15	66,7	6	84,6	0,29	15	61,9	8	66,7	0,82	9	72,2	10	71,4	0,97	61	71,2	34	79,5	0,38
	Избыток массы 1 ст.	2	7,1	0	0	-	0	0	0	0	-	2	9,5	0	0	-	1	5,6	2	14,3	0,84	5	5,0	2	2,3	0,91
	Избыток массы 2 ст.	0	0	1	8,3	-	3	11,1	2	7,7	0,92	1	4,8	0	0	-	2	11,1	0	0	-	6	7,5	2	4,5	0,88
Девочки	Дефицит массы 2 ст.	3	12,5	0	0	-	6	18,0	0	0	-	1	3,8	2	13,6	0,79	0	0	3	16,7	-	10	12,4	6	9,1	0,83
	Дефицит массы 1 ст.	2	8,3	1	10	0,96	3	9,0	2	16,7	0,87	2	11,5	2	13,6	0,94	0	0	0	0	-	7	9,6	5	11,4	0,92
	Нормотрофия	26	79,2	8	90	0,48	14	62,0	6	66,6	0,57	8	53,9	5	54,6	0,97	24	100	9	66,6	0,27	68	63,1	28	65,9	0,81
	Избыток массы 1 ст.	0	0	0	0	-	3	9,0	0	0	-	5	23,1	2	13,6	0,74	0	0	3	16,7	-	8	10,9	8	9,1	0,92
	Избыток массы 2 ст.	0	0	0	0	-	1	3,0	2	16,7	0,79	2	7,7	1	4,6	0,92	0	0	0	0	-	3	4,1	2	4,5	0,98

* абсолютный показатель

p – достоверность различий сравниваемых групп

Таблица 18

Оценка гармоничности развития детей по масса-ростовым показателям физического развития (чел.)

Возраст		7 лет					8 лет					9 лет					10 лет					Итого				
		Основная группа		Группа сравнения		р	Основная группа		Группа сравнения		р	Основная группа		Группа сравнения		р	Основная группа		Группа сравнения		р	Основная группа		Группа сравнения		р
Тип развития		*	%	*	%		*	%	*	%		*	%	*	%		*	%	*	%		*	%	*	%	
Мальчики	Гармоничное	21	90,0	6	75	0,24	14	62,0	7	76,9	0,45	21	81,7	8	74	0,73	11	83,3	10	71,4	0,56	67	77,5	31	75,0	0,74
	Дисгармоничное	2	10,0	3	25	0,7	7	29,6	2	23,1	0,83	3	14,3	2	16,7	0,94	3	16,7	4	28,6	0,75	15	18,7	11	22,7	0,81
	Резко дисгармоничное	0	0	0	0	-	2	8,4	0	0	-	1	4,0	1	9,3	0,92	0	0	0	0	-	3	3,8	1	2,3	0,94
Девочки	Гармоничное	30	83,3	7	87,5	0,64	19	70,0	4	40,0	0,23	13	82,8	9	81,8	0,94	24	100	13	86,3	0,46	86	80,8	33	77,3	0,69
	Дисгармоничное	4	11,5	1	12,5	0,95	6	22,6	6	60,0	0,14	3	11,5	2	18,2	0,81	0	0	0	0	-	13	13,7	9	20,4	0,7
	Резко дисгармоничное	2	5,2	0	0	-	2	7,4	0	0	-	1	5,7	0	0	-	0	0	2	13,7	-	4	5,5	2	2,3	0,89

* абсолютный показатель

р – достоверность различий сравниваемых групп

Общеклинические и биохимические показатели у детей с билиарными нарушениями

Показатель	Физиол. норма	Группа наблюдения (n=204)	Группа сравнения (n=99)	p	% проб выше группы сравнения	% проб ниже группы сравнения
1	2	3	4	5	6	7
Общий анализ крови						
Эритроциты, $10^{12}/\text{дм}^3$	3,9-5,3	3,85 \pm 0,061	4,508 \pm 0,088	0,02*	27,2	72,8
Гемоглобин, г/дм ³	115-135	118,081 \pm 1,843	138,056 \pm 2,551	0,001*	26,5	73,5
Цветной показатель, пг	24-33	28,801 \pm 0,216	29,127 \pm 0,377	0,14	26,5	73,5
Лейкоциты, $10^9/\text{дм}^3$	5,5-7,5	6,526 \pm 0,33	6,983 \pm 0,456	0,11	29,4	70,6
СОЭ, мм/час	1-10	7,36 \pm 0,689	8,211 \pm 1,148	0,21	27,2	72,8
Эозинофилы, %	0-3	3,191 \pm 0,454	3,493 \pm 0,773	0,5	33,8	66,2
Абсолютное число эозинофилов, $10^9/\text{дм}^3$	150-350	205,699 \pm 31,566	244,211 \pm 61,484	0,27	30,1	69,9
Палочкоядерные нейтрофилы, %	0-3	3,338 \pm 0,122	1,169 \pm 0,098	0,03	23,5	76,5
Сегментоядерные нейтрофилы, %	30-53	47,375 \pm 1,532	48,155 \pm 1,843	0,52	43,4	56,6
Лимфоциты, %	36-55	42,265 \pm 1,476	41,423 \pm 1,887	0,49	54,4	45,6
Моноциты, %	4-6	5,081 \pm 0,372	5,761 \pm 0,537	0,9	53,7	46,3
Базофилы, %	0-1	0,015 \pm 0,02	0,014 \pm 0,028	0,97	1,5	98,5
Плазматические клетки, %	0-0	0,007 \pm 0,015	0,014 \pm 0,028	0,67	0,7	99,3
Эозинофильно-лимфоцитарный индекс, у.е.	0,015-0,02	0,077 \pm 0,012	0,087 \pm 0,019	0,39	33,8	66,2
Тромбоциты, $10^9/\text{дм}^3$	160-320	282,89 \pm 9,413	279,786 \pm 29,84	0,83	61,6	38,4

Продолжение таблицы 19

1	2	3	4	5	6	7
Ретикулоциты, %	0,2-0,7	0,336 ±0,024	0,372 ±0,051	0,18	37,3	62,7
Длительность кровотечения по Дукке, мин	2-4	1,08 ±0,112	1,083 ±0,363	0,98	52,6	47,4
Время свертывания по Сухареву, конец, мин	3-5	4,37 ±0,189	4,615 ±0,36	0,15	25,6	74,4
Время свертывания по Сухареву, начало, мин	0,5-2	3,434 ±0,168	3,683 ±0,559	0,29	25	75
Гематокрит (HCT), %	34-45	35,787 ±0,789	36,854 ±0,846	0,07	34,8	65,2
Средняя концентрация гемоглобина внутри эритроцита (MCHC), г/дм ³	320-370	345,244 ±4,636	348,31 ±5,693	0,41	28,9	71,1
Средний объем эритроцита (MCV), фл	73-87	82,274 ±0,668	81,915 ±1,049	0,57	60	40
Средний объем тромбоцитов (MPV), фл	7-10	7,813 ±0,122	8,12 ±0,172	0,001*	31,9	68,1
Тромбокрит (PCT), %	0,15-0,5	0,283 ±0,017	0,244 ±0,02	0,001*	63,6	36,4
Анизоцитоз тромбоцитов (PDWc), %	8-50	37,126 ±1,446	38,107 ±2,137	0,45	39,4	60,6
Анизоцитоз эритроцитов (RDWc), %	11,5-15,5	15,947 ±0,54	13,408 ±0,758	0,001*	64,4	35,6
Биохимический анализ сыворотки крови						
Глюкоза, ммоль/дм ³	3,3-5,5	4,0±0,002	4,50 ±0,007	0,001*	36,8	63,2
Холестерин общий, ммоль/дм ³	3,11-5,44	4,181 ±0,182	4,257 ±0,207	0,57	46,9	53,1
Холестерин ЛПВП, ммоль/дм ³	0,8-2,2	1,33 ±0,09	1,442 ±0,436	0,5	34,1	65,9
Холестерин ЛПНП, ммоль/дм ³	1,55-3,9	2,356 ±0,206	2,41 ±0,57	0,81	40,9	59,1
Триглицериды, ммоль/дм ³	0,3-1,7	0,766 ±0,120	1,34 ±0,673	0,05	35,5	64,5
Билирубин общий, мкмоль/дм ³	0-18,8	10,729 ±0,854	13,032 ±1,462	0,01*	24,3	75,7
Билирубин прямой, мкмоль/дм ³	0-18,8	4,481 ±0,419	5,2982 ±0,605	0,03	19,1	80,9

Продолжение таблицы 19

1	2	3	4	5	6	7
Мочевина, ммоль/дм ³	1,8-8,3	5,285 ±1,086	4,674 ±0,301	0,28	42,4	57,6
Креатинин, мкмоль/дм ³	28-88	46,04 ±2,171	46,429 ±6,752	0,91	47,5	52,5
АЛАТ, Е/дм ³	5-42	17,441 ±1,9	15,493 ±1,205	0,09	50,7	49,3
АСАТ, Е/дм ³	6-37	46,051 ±1,527	30,62 ±1,972	0,05	78,0	22,0
Щелочная фосфатаза, Е/дм ³	71-645	280,353 ±17,067	290,577 ±31,157	0,57	30,9	69,1
Железо, мкмоль/дм ³	7,6-25,6	17,416 ±1,015	19,708 ±1,813	0,03*	34,1	65,9
Каталаза эритроцитов, ммоль/дм ³ ·мин	157-240	248,53 ±46,406	296,65 ±1106,075	0,6	24,3	75,7
Коэффициент насыщения трансферрина, %	13,5-41	23,333 ±3,478	21,0 ±203,299	0,89	60,6	36,4
ОЖСС, мкмоль/дм ³	49-69	65,816 ±3,934	66,5 ±57,178	0,89	39,5	60,5
НЖСС, мкмоль/дм ³	32-46	50,447 ±4,737	52,0 ±88,943	0,83	31,6	65,8
Общий белок, г/дм ³	66-87	77,911 ±8,536	73,586 ±1,104	0,32	50,7	49,3
альбумины, г/дм ³	38-51	38,23 ±0,804	44,588 ±1,131	0,05	14,4	85,6
α2-глобулины, г/дм ³	5-12	2,033 ±0,121	2,3 ±0,0	0,001*	13,8	69,0
β-глобулины, г/дм ³	5-11	8,731 ±0,492	10,7 ±1,271	0,001*	3,4	93,1
С-реактивный белок, мг/дм ³	0-12	4,577 ±0,364	4,5 ±2,756	0,93	69,2	30,8
Калий, ммоль/дм ³	3,6-5,5	4,591 ±0,106	4,25 ±1,906	0,04*	88,6	11,4
Кальций, ммоль/дм ³	2,02-2,6	2,43 ±0,035	2,448 ±0,045	0,52	43,4	56,6
Натрий, ммоль/дм ³	135-147	141,029 ±0,915	138,5 ±31,766	0,33	82,9	17,1
Фосфор, ммоль/дм ³	1,3-2,26	1,5 ±0,051	1,494 ±0,046	0,84	62,1	37,9

Продолжение таблицы 19

<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>4</i>	<i>5</i>	<i>6</i>	<i>7</i>
Хлориды, мкмоль/дм ³	95-108	100,118 ±0,187	100,5 ±6,353	0,46	20,6	79,4
Натрий/калиевый коэффициент	30-50	30,8 ±0,617	32,5 ±6,353	0,01*	17,1	82,9
Малоновый диальдегид плазмы, мкмоль/см ³	1,8-2,5	3,12 ±0,29	2,24 ±0,17	0,05	43,0	57,0
Антиоксидантная активность плазмы, %	36,2-38,6	33,961 ±1,266	36,579 ±1,856	0,04*	58,5	41,5
Дельта-аминолевулиновая кислота (моча), мкмоль/см ³	0,0012-0,013	0,014 ±0,001	0,013 ±0,001	0,51	47,8	52,2

Примечание – р* – достоверность различий показателей сравниваемых групп

Результаты исследования иммунологических показателей крови детей с билиарными дисфункциями

Показатель	Физиологическая норма	Группа наблюдения (n=204)	Группа сравнения (n=99)	P	% проб выше группы сравнения	% проб ниже группы сравнения
1	2	3	4	5	6	7
IgG, г/дм ³	8,22-11,18	10,608 ±0,401	11,198 ±0,565	0,09	27,6	72,4
IgA, г/дм ³	0,68-1,44	1,910 ±0,074	1,124 ±0,139	0,05	30,1	69,9
IgM, г/дм ³	1,11-1,82	1,325 ±0,04	1,358 ±0,06	0,36	38,1	61,9
IgE общий, МЕ/мл	0-49,9	249,000 ±52,671	73,628 ±62,99	0,05	27,0	73,0
Фагоцитарное число, у.е.	0,8-1,2	1,211 ±0,063	1,014 ±0,108	0,96	48,0	53,0
Фагоцитарный индекс, у.е.	1,5-2	1,842 ±0,049	1,521 ±0,083	0,67	56,0	44,0
Процент фагоцитоза, %	35-60	61,549 ±2,405	53,243 ±1,407	0,03	53,7	46,3
Абсолютный фагоцитоз, 10 ⁹ /дм ³	0,964-2,988	2,837 ±0,162	2,028 ±0,268	0,05	31,3	68,7
Интерлейкин-1β, пг/см ³	0-11	1,97 ±0,684	1,865 ±0,614	0,78	46,2	53,8
Интерлейкин-4, пг/см ³	0-4	1,653 ±0,702	1,568 ±0,315	0,81	53,3	46,7
Интерлейкин-6, пг/см ³	0-10	6,691 ±5,786	7,227 ±13,671	0,13	6,9	93,1
Интерлейкин-8, пг/см ³	0-10	9,096 ±5,631	4,551 ±20,909	0,13	16,7	83,3
Интерлейкин-10, пг/см ³	0-20	10,510 ±1,245	18,110 ±2,133	0,03*	22,7	77,3
T4 свободный, пмоль/дм ³	10-25	15,184 ±0,672	15,155 ±1,125	0,96	50,5	49,5
ТТГ, мкМЕ/см ³	0,3-4	2,391 ±0,273	2,853 ±0,465	0,09	27,2	72,8
Антитела к лямблиям, у.е.	0-1,1	0,571 ±0,208	0,444 ±0,298	0,48	46,3	53,7
IgG антитела к глиадину, ед./см ³	0-40	22,371 ±5,979	16,49±7,479	0,21	46,8	53,2

Продолжение таблицы 20

1	2	3	4	5	6	7
IgA антителла к глиадину, ед./см ³	0-40	6,628 ±2,935	2,63 ±2,506	0,02*	55,0	45,0
Интерферон-γ, пг/см ³	0-15	8,021 ±0,025	7,222 ±3,893	0,6	22,7	77,3
Кортизол, нмоль/дм ³	150-660	360,152 ±72,727	461,85 ±211,264	0,31	25,0	75,0
СЕА (карцино-эмбриональный антиген), нг/см ³	0-2,9	1,173 ±0,248	1,359 ±0,598	0,56	31,7	68,3
CD16+56+-лимфоциты, абс., 10 ⁹ /дм ³	0,09-0,59	0,411 ±0,063	0,432 ±0,156	0,79	38,8	61,2
CD16+56+-лимфоциты, отн., %	5-27	15,0 ±2,094	14,857 ±5,247	0,96	40,8	59,2
CD19+-лимфоциты, абс., 10 ⁹ /дм ³	0,09-0,66	0,396 ±0,049	0,388 ±0,100	0,88	49,0	51,0
CD19+-лимфоциты, отн., %	6-25	14,796 ±1,502	13,071 ±2,142	0,17	67,3	32,7
CD3+CD25+-лимфоциты, абс., 10 ⁹ /дм ³	0,1-0,3	0,196 ±0,028	0,308 ±0,193	0,21	16,7	83,3
CD3+CD25+-лимфоциты, отн., %	5-12	7,190 ±0,860	11,231 ±7,336	0,24	7,1	92,9
CD3+CD4+-лимфоциты, абс., 10 ⁹ /дм ³	0,41-1,59	1,003 ±0,106	1,126 ±0,192	0,24	30,6	69,4
CD3+CD4+-лимфоциты, отн., %	31-60	36,306 ±2,173	39,643 ±4,366	0,15	36,7	63,3
CD3+CD8+-лимфоциты, абс., 10 ⁹ /дм ³	0,19-1,14	0,679 ±0,070	0,729 ±0,158	0,54	34,7	65,3
CD3+CD8+-лимфоциты, отн., %	13-41	25,143 ±2,076	25,571 ±2,907	0,80	49,0	51,0
CD3+CD95+-лимфоциты, абс., 10 ⁹ /дм ³	0,4-0,7	0,769 ±0,086	0,965 ±0,254	0,12	19,0	81,0
CD3+CD95+-лимфоциты, отн., %	15-25	28,405 ±2,368	32,538 ±3,819	0,06	21,4	78,6
CD3+-лимфоциты, абс., 10 ⁹ /дм ³	0,69-2,54	1,883 ±0,148	2,075 ±0,359	0,30	32,7	67,3
CD3+-лимфоциты, отн., %	55-84	68,959 ±1,954	72,429 ±3,94	0,10	30,6	69,4
Фактор некроза опухолей, пг/см ³	0-6	2,78 ±1,844	14,553 ±18,14	0,15	0,0	100,0

Примечание – р* – достоверность различий показателей сравниваемых групп

Биохимический состав желчи у детей с билиарными дисфункциями

Показатель	Физиологическая норма	Группа наблюдения (n=204)	Группа сравнения (n=99)	p	p1
Билирубин фракция «В» мкмоль/л	429-718	498,36±130,78	438,34±144,15	0,7	0,9
Билирубин фракция «С» мкмоль/л	34-171	81,87±27,97	101,71±42,15	-	0,26
Холестерин фракция «В» млмоль/дм ³	1,80-4,32	2,57±0,601	2,39±1,15	0,07	0,07
Холестерин фракция «С» млмоль/дм ³	0,45-1,12	0,56±0,07	0,72±0,05	0,09	0,08
ДФА фракция «В» у.е.	0,05-0,09	0,077±0,007	0,069±0,01	0,06	0,09
ДФА фракция «С» у.е.	0,04-1,07	0,040±0,009	0,042±0,012	-	0,07

p - достоверность различий по сравнению с физиологической нормой

p1 – достоверность различий по отношению к группе сравнения

ПРИЛОЖЕНИЕ В

Таблица 1

Содержание тяжелых металлов в желчи у больных с билиарным дисфункциями группы наблюдения и сравнения
(мг/дм³)

Показатели	Группа 1 (n=30)			Группа 2 (n=42)			p2
	До лечения	После лечения	p1	До лечения	После лечения	p1	
Марганец	0,008±0,0012	0,0138±0,0034	0,05	0,0083±0,001	0,0099±0,0003	0,32	0,05
Свинец	0,0455±0,014	0,112±0,062	0,001	0,0510±0,017	0,0780±0,001	0,06	0,05
Хром	0,0067±0,012	0,0094±0,0014	0,001	0,0071±0,0011	0,0085±0,0042	0,05	0,001
Никель	0,074±0,0014	0,132±0,014	0,05	0,0691±0,001	0,0923±0,004	0,44	0,05

p1 – достоверность различий в группе до и после лечения

p2 – достоверность различий между группами после лечения

Таблица 2

Динамика содержания химических веществ в крови больных БД на фоне оптимизированной и стандартной схем лечения
(мг/дм³)

Показатель	Референсный/фоновый уровень (M±m)	Группа 1 (n=30)			Группа 2 (n=42)			p2
		до лечения (M+m)	после лечения (M+m)	p1	до лечения (M+m)	после лечения (M+m)	p1	
Марганец	0,019±0,001	0,030±0,006*	0,019±0,006	0,05	0,036±0,002*	0,033±0,001*	0,16	0,05
Никель	0,230±0,020	0,574±0,05*	0,224±0,02	0,05	0,568±0,03*	0,496±0,011*	0,72	0,05
Свинец	0,133±0,007	0,140±0,022*	0,118±0,003	0,05	0,142±0,001	0,137±0,008	0,09	0,001
Хром	0,016±0,002	0,027±0,017*	0,014±0,006	0,01	0,031±0,003*	0,025±0,005*	0,45	0,001

p1– достоверность различий в группе до и после лечения

p2 – достоверность различий между группами после лечения;

*– достоверно значимые различия по сравнению с референсными значениями

Таблица 3

Динамика содержания химических веществ в моче больных БД на фоне оптимизированной и стандартной схем лечения
(мг/дм³)

Показатель	Референсный/Фооновый уровень (M±m)	Группа 1 (n=30)			Группа 2 (n=42)			p2
		до лечения (M+m)	после лечения (M+m)	p1	до лечения (M+m)	после лечения (M+m)	p1	
Марганец	0,0163±0,003	0,021±0,002*	0,014±0,002	0,001	0,018±0,006*	0,016±0,001*	0,18	0,05
Никель	0,160±0,013	0,240±0,022*	0,081±0,006	0,05	0,247±0,009*	0,185±0,001*	0,08	0,001
Свинец	0,109±0,015	0,171±0,006*	0,08±0,001	0,05	0,168±0,007	0,161±0,001	0,74	0,001
Хром	0,013±0,00017	0,025±0,005*	0,014±0,002	0,05	0,024±0,003*	0,022±0,005*	0,55	0,001

p1– достоверность различий в группе до и после лечения

p2 – достоверность различий между группами после лечения;

*– достоверно значимые различия по сравнению с референсными значениями

Таблица 4

Динамика иммунологических показателей у детей с билиарными нарушениями на фоне лечения

Показатель	Физиологическая норма	Группа 1 (n=30)			Группа 2 (n=42)			p2
		до лечения (M±m)	после лечения (M±m)	p1	до лечения (M±m)	после лечения (M±m)	p1	
IgG, г/дм ³	8,22-11,18	10,19±0,44	10,25±0,48	0,95	10,18±0,42	9,43±0,14	0,60	0,08
IgA, г/дм ³	0,68-1,44	1,91±0,08	1,01±0,06	0,0001*	1,93±0,06	1,82±0,16	0,78	0,05
IgM, г/дм ³	1,11-1,82	1,24±0,05	1,36±0,16	0,17	1,39±0,24	1,72±0,64	0,07	0,06
Фагоцитарное число, у.е.	0,8-1,2	1,11±0,07	1,24±0,12	0,13	1,15±0,02	1,18±0,42	0,89	0,34
Фагоцитарный индекс, у.е.	1,5-2	1,97±0,07	1,78±0,1	0,001*	1,98±0,15	1,88±0,54	0,95	0,58
Процент фагоцитоза, %	35-60	61,03±2,33	43,21±2,54	0,06	61,14±2,87	60,18±2,67	0,67	0,05
Абсолютный фагоцитоз, 10 ⁹ /дм ³	0,964-2,988	2,83±0,16	2,0±0,18	0,05	2,72±0,17	2,78±0,42	0,64	0,05

p2 – достоверность различий между группами после лечения

p1 – достоверность различий показателей в группе до и после лечения

* – достоверно значимые различия по сравнению физиологическими значениями

Таблица 5

Динамика показателей биохимического анализа крови у детей с БД на фоне лечения в группе 1 и группе 2

Показатели	Физиологическая норма	Группа 1 (n=30)			Группа 2 (n=42)			p2
		до лечения (M±m)	после лечения (M±m)	p1	до лечения (M±m)	после лечения M±m	p1	
Альбумины, г/дм ³	38-51	38,23±0,4	45,21±0,91	0,05	36,01±0,5	38,3±0,92	0,12	0,05
Триглицериды, ммоль/ дм ³	0,3-1,7	0,76±0,12	1,34±0,01	0,05	0,78±0,71	0,81±0,88	0,91	0,05
АСТ, г/дм ³	6-37	46,05±3,12	31,12±2,86	0,05	45,82±0,21	38,05±0,72	0,35	0,05
Глюкоза, ммоль/ дм ³	3,3-5,5	4,0±0,12	4,72±0,01	0,05	4,0±0,09	4,51±0,12	0,21	0,33
IgE общий, МЕ/мл	0-49,9	249,0 ±52,67	50,71±4,15	0,01	244,03±0,011	92,12±0,02	0,33	0,05
АОА плазмы, %	36,2-38,6	33,96±1,26	39,64±1,44	0,05	34,82±0,07	35,92±0,06	0,40	0,05
МДА плазмы, мкмоль/см ³	1,8-2,5	3,12±0,29*	2,22±0,27	0,003	3,31±0,16*	2,91±0,18	0,69	0,08
Интерлейкин-10	0-15	10,02±0,02	15,24±1,18	0,05	10,81±0,28	11,54±0,45	0,72	0,05

p2 – достоверность различий между группами после лечения

p1 – достоверность различий показателей в группе до и после лечения

* – достоверно значимые различия по сравнению физиологическими значениями