

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

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Екатеринбург – 2014

Работа выполнена в Федеральном бюджетном учреждении науки
«Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления
рисками здоровью населения»

Научный руководитель

доктор медицинских наук, профессор **Голованова Евгения Самуиловна**

Научный консультант

доктор медицинских наук

Плотникова Инга Альбертовна

Официальные оппоненты

Привалова Лариса Ивановна доктор медицинских наук, профессор ФБУН
«Екатеринбургский медицинский научный центр профилактики и охраны здоровья
рабочих промпредприятий» Роспотребнадзора, главный научный сотрудник,
заведующая лабораторией научных основ биологической профилактики

Аверьянова Наталья Ивановна доктор медицинских наук, профессор ГБОУ ВПО
«Пермская государственная медицинская академия имени академика Е.А. Вагнера»
Минздрава России, заведующая кафедрой пропедевтики детских болезней и
сестринского дела в педиатрии

Ведущая организация

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего
профессионального образования «Ижевская государственная медицинская
академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита диссертации состоится «___» _____ 2014 г. в «10» часов на
заседании совета по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата
наук, на соискание ученой степени доктора наук Д 208.102.02, созданного на базе
Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего
профессионального образования «Уральский государственный медицинский
университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу:
620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 3.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке имени В.Н.Климова ГБОУ ВПО
УГМУ Минздрава России, по адресу: 620028 г. Екатеринбург, ул. Ключевская, д. 17,
а с авторефератом на сайте ВАК Министерства образования и науки РФ:
vak2.ed.gov.ru и на сайте академии www.usma .ru

Автореферат разослан «___» _____ 2014 года.

Ученый секретарь,
д.м.н., профессор

Гришина Ирина Федоровна

Общая характеристика работы

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, проживающих 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 12-ти перстной кишки 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 экскреции 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 неблагополучных 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 кафедре Пермского государственного национального исследовательского университета.

Положения, выносимые на защиту:

1. Для детского населения, проживающего на территории 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 Научного 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 XVII Российской Гастроэнтерологической Неделе (Москва, 2011), XIII Международном Славяно-Балтийском форуме «Санкт-Петербург-2011», VIII Северо-Западной научной гастроэнтерологической сессии (СПб, 2011), XIV Международном Славяно-Балтийском форуме «Санкт-Петербург-2012», IV 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, осуществлен 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.

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

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.

Содержание работы

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 были дети Пермского края в возрасте 6-12 лет, находящиеся в стационаре «Федерального научного центра медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения» с функциональными нарушениями билиарной системы (МКБ10 K82.8 – «Дискинезия пузырного протока или желчного пузыря» и K83.4 – «спазм сфинктера Одди»), проживающие в условиях неблагоприятного воздействия химических факторов среды обитания (группа наблюдения - 204 ребенка) и сравнительно, в условиях относительно благополучной санитарно-гигиенической ситуации (группа сравнения - 99 детей) – всего 303 человека. Группы были сопоставимы по возрасту и полу.

Предметом исследований являлись данные клинического обследования, медико-социального анкетирования, первичная медицинская документация (формы 003/у, 112/у), биосубстраты (пробы крови, мочи, желчи), клиничко-лабораторные показатели и результаты функциональных исследований (многофракционного дуоденального зондирования, ультразвукового исследования органов брюшной полости, 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, изучались причинно-следственные связи путем математического моделирования. Основные направления, объекты и объем исследований представлены в табл. 1.

Дизайн исследования

Этапы исследования	Объекты исследования	Объемы выполненных исследований
Санитарно-гигиеническая оценка территорий. Эпидемиологический анализ, прогноз заболеваемости.	Базы данных Госкомстата: формы 12, 30, 63 здрав., Роспотребнадзора, Росгидромета	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.
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 достоверности различий по двухвыборочному критерию Стьюдента и Фишера)	Дети от 6 до 12 лет, проживающие на территории с высоким уровнем токсикантной нагрузки; дети, проживающие на условно чистых территориях; биосреды (кровь, моча, желчь)	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 стандартной методике. 500 математических моделей; 2300 клинико-лабораторных, функциональных и химико-аналитических единиц информации
Сравнительный анализ клинико-лабораторных и катamnестических показателей. Клиническая апробация разработанной схемы патогенетической коррекции БД у детей в условиях антропогенного воздействия металлов.	Дети от 6 до 12 лет, проживающие на территории с комбинированной нагрузкой	72 детей (30 – группа наблюдения, 42 – группа сравнения); 1847 клинико-лабораторных и химико-аналитических ед. информации; 2 схемы лечения

Гигиеническая оценка качества атмосферного воздуха, питьевой воды (по 4 металлам – Mn, Ni, Cr, Pb) на территориях исследования за период 2009-2012 гг. выполнена по материалам мониторинговых наблюдений Управления Роспотребнадзора по Пермскому краю, ГУ «Пермский ЦГМС» по данным натурных 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.

Эпидемиологическая оценка заболеваемости детей выполнена по деперсонифицированным данным ФОМС методом сплошной выборки обращений детей 6-12 лет, постоянно проживающих в зонах экспозиции и на территории сравнения. По данным государственной статистической отчетности за 19-летний

период (1992-2011 гг.) выполнен анализ распространенности заболеваний у детского населения исследуемых территорий и прогнозирование заболеваемости путем построения трендовой модели с динамическим экспоненциальным сглаживанием (Е.М. Четыркин, 1977). Иммунологические, гематологические, биохимические показатели исследовались унифицированными методами (В.В.Меньшиков, 2003, В.С. Камышников, 2004; В.А. Ткачук, 2008 и др.). Оценка клеточного иммунитета проводилась по показателям субпопуляций CD4⁺-лимфоцитов, фагоцитарной активности нейтрофилов крови; гуморального иммунитета – по содержанию IgG, IgA в сыворотке крови. Активность окислительного метаболизма оценивалась по содержанию МДА в плазме крови, антиоксидантной защиты – по показателю общей АОА плазмы крови. 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); проточного цитометра FACS Calibur фирмы “Becton Dickinson” с использованием универсальной программы CellQuestPro с помощью компьютера Macintosh и методом мембранной иммуофлюоресценции с использованием меченых моноклональных антител к CD-рецепторам (“Becton Dickinson”, USA).

Идентификация марганца, хрома, никеля и свинца в биосредах (сыворотке крови, желчи и моче) проводилась детям обеих групп методом атомно-абсорбционной спектрофотометрии на атомно-абсорбционном спектрофотометре С-116М и методом прямого определения концентраций с относительным стандартом типа ГСОПМ-1, ГСОПМ-2, ГСПОМ-24.

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.

Состояние вегетативной нервной системы (ВНС) исследовалось с помощью программно-аппаратного кардиоинтервалографа «Нейро-МВН-Нейро-Софт» (А.Н. Флейшман, 1999) модифицированной методикой кардиоинтервалографии (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»).

Для диагностики моторно-тонических и эвакуаторных нарушений верхних отделов ЖКТ использовалась модифицированная методика рентгенологического исследования с барием (патент на изобретение №2220659 «Способ рентгенодиагностики дискинезий ДПК» от 13.05.2002), а для желчного пузыря и желчевыводящих путей – многофракционное дуоденальное зондирование по традиционной методике.

Для выявления причинно-следственных связей клинико-лабораторных показателей, данных морфофункциональных и морфологических исследований проведено статистическое моделирование на базе построения моделей логистической регрессии с использованием стандартных (SAS V 6.04, STATGRAF и др.) и специально разработанных программных продуктов. Проверка статистических гипотез относительно параметров моделей проводилась с использованием критериев Стьюдента и Фишера.

Для оценки эффективности медикаментозной коррекции дети были рандомизированы на две подгруппы: группа 1 (30 детей), получавших оптимизированную схему терапии: фильтрум-СТИ по 1 табл. х 3 раза в день (7 дней), эслидин по 1 капс. х 2 раза в день (21 день), хофитол по 1 табл. х 3 раза в день (14 дней), бускопан по 1 табл. х 2 раз в день (14 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 уровня контаминации биосред в течение 21 дня курации и в катамнезе через 3 месяца.

Результаты исследования

К положению 1. Для детского населения, проживающего на территории 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.

Показатель заболеваемости патологией билиарной системы среди детей и подростков Пермского края, начиная с 2001 года, неуклонно растет и составил 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 от 27,63‰ до 39,24‰ (при неблагоприятном прогнозе).

При ранжировании территорий Пермского края по распространенности болезней билиарного тракта среди детей и подростков в 2011 году установлено, что заболеваемость выше средне краевого и среднероссийского показателя была зарегистрирована на территории с высокоразвитой металлургической промышленностью – г. Чусовой 31,98‰, где темпы роста за последние 19 лет составили – 176,67% и прироста – 76,67%, при этом прогнозный уровень заболеваемости на 2015 год составил 35,00‰.

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.

Низкие показатели распространенности, темпов роста и прироста патологии желчного пузыря и желчевыводящих путей, отмечались на территории

относительного санитарно-гигиенического благополучия (пгт. Ильинский), где уровень заболеваемости среди детей и подростков на 1 января 2011 года составлял 9,54‰, что было ниже показателя по 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 концентрации металлов в атмосферном воздухе и питьевой воде пгт. Ильинский показал их присутствие в среднем ниже нормативных значений (марганца оксида, хрома и никеля).

Проживание детей в условиях длительной экспозиции химических веществ техногенного происхождения способствует накоплению их в биосредах организма и распределению в организме зависит от особенностей метаболизма. Установлено, что в крови детей группы наблюдения концентрация марганца превышает референсные показатели и значения в группе сравнения в 3,0 и 2,7 раза ($p=0,02$), уровень свинца – в 1,4 и 1,5 раза, соответственно ($p<0,001$), хрома – в 1,9 и 2,07 раза ($p<0,001$), содержание никеля – в 4,1 и 3,8 раза ($p<0,001$). В тоже время у детей группы наблюдения концентрация марганца в печеночной фракции желчи была ниже, чем в группе сравнения в 1,7 раза ($p<0,05$), свинца – в 2,3 раза ($p<0,001$), хрома в 1,3 раза ($p<0,001$) и никеля – в 1,3 раза ($p<0,05$) (рис.1.1-1.4).



Рис. 1.2- Содержание марганца в биосредах (мг/дм³)

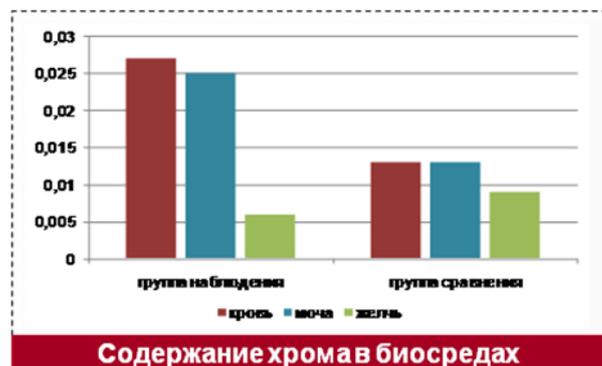


Рис. 1.3 – Содержание хрома в биосредах (мг/дм³)

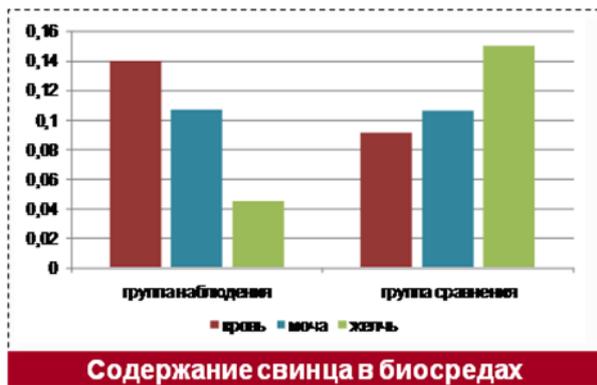


Рис. 1.4 – Содержание свинца в биосредах (мг/дм³)

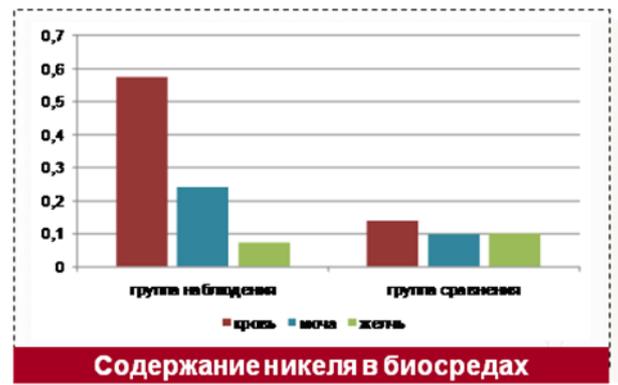


Рис. 1.5 – Содержание никеля в биосредах (мг/дм³)

Выявлено, что при дисфункции билиарного тракта изменяется проницаемость печеночного барьера для некоторых металлов. При анализе величины коэффициента распределения желчи (отношение концентрации химического вещества в крови к концентрации в экскретируемой жидкости) у детей группы наблюдения выявлены нарушения активного транспорта в желчь марганца и свинца – коэффициент распределения ниже в 4,7 раза ($p < 0,05$) и в 5,1 раз, соответственно ($p < 0,05$). При этом пассивный транспорт никеля был снижен в 5,6 раз ($p < 0,001$) и хрома – в 3,0 раза ($p < 0,05$). На фоне нарушений механизмов выведения исследуемых металлов с желчью у детей группы наблюдения в отличие от детей группы сравнения отмечалось усиление элиминации с мочой марганца, хрома и никеля в 2-2,4 раза ($p < 0,001-0,05$). При этом нарушения элиминации с мочой свинца не установлено ($p = 0,7$).

Таким образом, у детей с БД, проживающих на территории с неблагоприятной средой обитания зарегистрированы высокие показатели заболеваемости по болезням желчного пузыря и желчевыводящих и превышение содержания концентрации металлов в крови – свинца, марганца, хрома и никеля на фоне снижения их выведения с желчью, несмотря на компенсаторное усиление элиминации их почками.

К положению 2. Клинико-лабораторные параметры, показатели моторно-тонических и эвакуаторных нарушений желчного пузыря, желчевыводящих путей, дисфункции регуляторного, адаптационного и гуморально-метаболических звеньев ВНС, отражающие особенности течения дисфункций

билиарной системы у детей, находятся в причинно-следственных связях с уровнем содержания марганца, свинца, никеля, хрома в крови.

У детей с билиарными дисфункциями, проживающих на территориях с повышенной токсикантной нагрузкой, клиническая картина заболевания не имеет яркой специфичности. Анализ анамнеза и жалоб не выявил значимых различий анализируемых параметров у детей в группах наблюдения и сравнения. Однако, дети с БД группы наблюдения достоверно чаще предъявляли жалобы астеновегетативного характера в виде ночных потов ($p=0,04$), плаксивости ($p=0,02$) и ночных страхов ($p<0,05$).

Среди факторов перинатального риска у матерей достоверно чаще отмечались токсикозы беременных ($p<0,05$), патологические прибавки веса ($p<0,05$), анемии ($p<0,05$). В анамнезе у детей группы наблюдения чаще по отношению к группе сравнения имели место железодефицитная анемия ($p<0,001$), частые острые респираторные инфекции ($10,31\pm 0,86\%$ и $2,22\pm 0,65\%$, $p<0,001$, $OR=4,64$), низкая двигательная активность и редкие занятия физкультурой и спортом ($55,66\pm 4,75\%$ и $19,79\pm 6,14\%$, $p<0,001$).

Объективно гастроэнтерологическая симптоматика у детей была представлена болезненностью в околопупочной области при пальпации ($42,48\pm 4,55\%$ и $25,53\pm 5,58\%$, $p=0,04$, $OR=1,66$) и положительным симптомом Ортнера-Грекова ($31,86\pm 4,05\%$ и $14,89\pm 3,72\%$, $p=0,03$).

Нарушение процессов желчеотделения 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.

У детей группы наблюдения, в отличие от сравниваемой группы, отмечались более выраженные отклонения гомеостатических показателей: гепатоцеллюлярная дисфункция (повышение активности АСТ $46,05\pm 1,53$ Е/дм³ и $30,62\pm 1,92$ Е/дм³, $p=0,05$), дисбаланс окислительно-восстановительной системы (снижение АОА крови $32,961\pm 1,266\%$ и $38,579\pm 1,031\%$, $p<0,04$ и увеличение содержания продуктов пероксидации – МДА $3,12\pm 0,29$ мкмоль/см³ и $2,24\pm 0,17$ мкмоль/см³, $p=0,05$), иммунное воспаление (повышение содержания IgA $1,91\pm 0,074$ г/дм³ и $1,124\pm 0,13$

г/дм³, $p < 0,0001$, увеличение процента фагоцитоза $61,54 \pm 3,54\%$ и $53,24 \pm 1,40\%$, $p = 0,03$ и абсолютного фагоцитоза $2,83 \pm 0,162 \cdot 10^9/\text{дм}^3$ и $2,02 \pm 0,268 \cdot 10^9/\text{дм}^3$, $p < 0,05$) на фоне нарушения цитокиновой регуляции (снижение синтеза противовоспалительного цитокина – ИЛ-10 $10,51 \pm 0,24 \text{ пг}/\text{см}^3$ и $18,11 \pm 2,13 \text{ пг}/\text{см}^3$, $p < 0,03$) и смещения гуморального ответа в сторону гиперпродукции общего IgE ($249,0 \pm 52,67 \text{ МЕ}/\text{мл}$ и $73,628 \pm 62,99 \text{ МЕ}/\text{мл}$, $p < 0,05$).

По данным многофракционного дуоденального зондирования у детей группы наблюдения достоверно раза чаще, чем у детей группы сравнения ($79,45\%$ и $55,0\%$, соответственно, $p = 0,04$) определялись признаки гипертонуса сфинктера Одди (время закрытого сфинктера $18,35 \pm 1,65$ мин и $12,12 \pm 2,6$ мин, соответственно, $p < 0,03$) и Люткенса ($85,19\%$ и 50% , $p = 0,02$) (время фазы пузырьного протока – $5,86 \pm 0,49$ мин и $3,67 \pm 0,52$ мин, $p = 0,04$), что свидетельствовало о гипертоническом варианте билиарной дисфункции.

По данным ультразвукового функционального исследования - более частая (в 2 раза, $p < 0,05$) верификация дисхолии, в виде рыхлого осадка, занимающего $\frac{1}{2}$ объема желчного пузыря диагностирована у детей группы наблюдения. Проба с желчегонным завтраком показала, что достоверно чаще у детей группы наблюдения в отличие от детей группы сравнения выявляется гипокинетический тип дискинезии желчного пузыря ($50,0\%$ и $7,1\%$; $p < 0,001$, соответственно), проявлявшийся достоверным снижением объемного расхода желчи ($0,13 \pm 0,057$ и $0,23 \pm 0,023 \text{ мл}/\text{мин}$. $p < 0,001$); максимального объема желчи ($4,01 \pm 0,101 \text{ мл}$ и $6,89 \pm 0,050 \text{ мл}$, соответственно, $p < 0,01$), выделяемой в ответ на желчегонный завтрак и увеличением времени максимального сокращения желчного пузыря на пищевой раздражитель ($33,64 \pm 0,198 \text{ мин}$. и $20,11 \pm 0,804 \text{ мин}$., $p = 0,04$).

Морфофункциональные нарушения верхних отделов желудочно-кишечного тракта у детей с БД и превышением референсных уровней содержания в крови свинца, марганца, никеля, хрома, были представлены более высокой частотой встречаемости разнообразных дискинетических расстройств 12-ти ПК – дуоденогастральный (ДГР) ($p < 0,05$) и дуоденобульбарный рефлюксы (ДБР) ($p < 0,001$), что свидетельствует о выраженном спазме сфинктерного аппарата 12-ти

ПК, повышении внутриполостного давления в ней, а следовательно – о нарушении оттока желчи и застое в желчном пузыре и желчевыводящей системе.

У детей с БД группы наблюдения, проживающих в экологически неблагоприятных условиях, по сравнению с детьми группы сравнения выявляются существенно более выраженные нарушения функционирования разных звеньев и уровней функционирования ВНС. Исходная ваготония наблюдалась чаще у детей с повышенной контаминантной нагрузкой в отличие от лиц группы сравнения (48,5% и 21,0%, $p < 0,001$), что указывало на резкое напряжение и усиление функционирования регуляторного звена у большинства пациентов этой группы. Для детей группы наблюдения в ортостазе характерно значительное напряжение парасимпатического (регуляторного) звена ВНС – увеличение доли ПВ в 1,2 раза ($p < 0,05$) на фоне снижения мощности гуморально-метаболических влияний и суммарной доли СВ и ГВ в 1,3 раза ($p < 0,05$), свидетельствующие о перенапряжении и истощении активности центрального контура регуляции на фоне относительного напряжения автономного контура. Исходная симпатикотония (перенапряжение адаптационного звена ВНС) выявлялась у детей обеих групп редко, но достоверно чаще у детей группы наблюдения в отличие от детей, проживающих в «чистых районах» (11,5% и 3,0%, $p < 0,05$). При этом появляются признаки перенапряжения и срыва компенсаторных механизмов, на что указывает неадекватно слабый ответ адаптационного (снижение мощности СВ в 2,2 раза, $p < 0,001$) и гуморально-метаболического звеньев (снижение мощности ГВ в 2,3 раза, $p < 0,001$). У детей с исходной симпатикотонией и контаминацией биосред в ортостатазе отмечается выраженное напряжение симпатического (СВ $2956,4 \pm 400,51$ мс и $1861,0 \pm 429,91$ мс, $p < 0,05$) звена ВНС с резким падением индексов централизации (СИЦ $2,97 \pm 0,08$ у.е. и $5,47 \pm 0,01$ у.е., $p < 0,01$) что указывает на «истощение» механизмов регулирования этого звена ВНС.

Таким образом, выявлено, что у детей с контаминацией биосред токсикантами промышленного происхождения в отличие от детей группы сравнения преобладала гиперсимпатикотоническая (45,0% и 29,0%, $p < 0,05$) и асимпатикотоническая реактивность (10,0% и 6,0%, $p < 0,05$), что свидетельствовало о напряжении

регуляторных механизмов и срыве адаптационно-компенсаторного звена вегетативной нервной системы.

Установлены причинно-следственные связи особенностей отклонений параметров клинико-лабораторного, инструментального, функционального методов исследования с уровнем содержания в крови свинца, марганца, никеля и хрома. При повышении в крови концентрации: свинца, хрома, никеля отмечается увеличение активности АСТ ($R^2=0,27-0,57$, $F=54,17-95,31$, $p<0,001-0,01$); никеля, хрома, марганца - стимуляция фагоцитоза ($R^2=0,23-0,82$, $F=47,60-313,11$, $p<0,001$); хрома, марганца - повышенная продукция IgA ($R^2=0,10-0,39$, $F=18,94-83,54$, $p<0,05$). При повышении в крови уровней: марганца отмечается снижение выработки ИЛ-10 ($R^2=0,8$, $F=146,78$, $p<0,001$); никеля - снижение АОА ($R^2=0,26$, $F=54,17$, $p<0,01$); никеля и марганца - увеличение МДА ($R^2=0,25-0,49$, $F=55,18-78,07$, $p<0,01-0,05$); марганца и хрома - повышение IgE общего ($R^2=0,12-0,26$, $F=15,96-25,36$, $p<0,02-0,05$).

Содержание в крови хрома выше референсных значений достоверно связано с замедлением опорожнения желчного пузыря ($r=-0,5$, $p=0,03$). Показатели КИГ, характеризующие напряжение адаптационно-компенсаторных процессов, находятся в прямой зависимости от концентрации хрома в крови (СВ1) ($r=0,48$, $p<0,03$). Параметры неадекватного ответа регуляторного звена, свидетельствующие о резком снижении функционирования парасимпатического звена ВНС в ортопробе, имеют прямую зависимость с повышенным содержанием в крови хрома (pNN50) ($r=0,51$, $p<0,02$), а показатели, отражавшие срыв адаптационно-компенсаторных механизмов, были достоверно связаны с повышенным содержанием свинца (ИН2, СВ2) ($r=0,76$, $p<0,05$).

Обобщение полученных данных позволило определить основные патогенетические механизмы формирования БД у детей в условиях воздействия металлов: гепатоцеллюлярная дисфункция (повышение активности АСТ), нарушение процессов оксидации и периксидации (снижение антиоксидантной активности, увеличение содержания малонового диальдегида); иммунное воспаление (гипериммуноглобулинемия А, высокая фагоцитарная активность

лейкоцитов), нарушение цитокиновой регуляции (снижение ИЛ-10), смещение гуморального ответа организма в сторону гиперпродукции общего IgE на фоне нарушений функционирования ВНС и моторно-тонических нарушений билиарного тракта (гипертонус сфинктера Одди и Люткенса, гипокинез желчного пузыря), сочетающихся с дискинезией 12-ти ПК.

К положению 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, никель).

Учитывая, влияние токсикокинетики металлов на формирование БД у детей, была предложена программа терапии с включением препаратов элиминационного (лигнин гидролизный) и мембраностабилизирующего действия (Эслидин®), 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) (рис.2.1).

Применение схемы медикаментозной коррекции у больных группы 1 в отличие от детей группы 2 способствовало улучшению общего состояния: снижение частоты встречаемости жалоб ($p < 0,05$), регистрации симптома Ортнера-Грекова ($p < 0,05$). Отмечено, что на фоне проведенного лечения произошла нормализация функции кишечника в виде ежедневного стула оформленной консистенции ($p < 0,05$).

Положительная динамика клинических симптомов у детей группы 1 свидетельствует о купировании гепатоцеллюлярной дисфункции (снижение

активности АСТ, $p < 0,05$), общей сенсibilизации (общего IgE до показателей физиологической нормы, $p < 0,05$), дисбаланса окислительно-восстановительных процессов (нормализация АОА и концентрации МДА, $p < 0,001$) и иммунной системы (снижение содержания IgA в 1,2 раза, нормализация процента фагоцитоза до физиологических показателей $p < 0,0001$), цитокиновой регуляции (увеличение концентрации ИЛ-10, $p < 0,05$), В то же время в группе 2 динамика большинства исследуемых показателей была статистически недостоверна ($p = 0,69$).

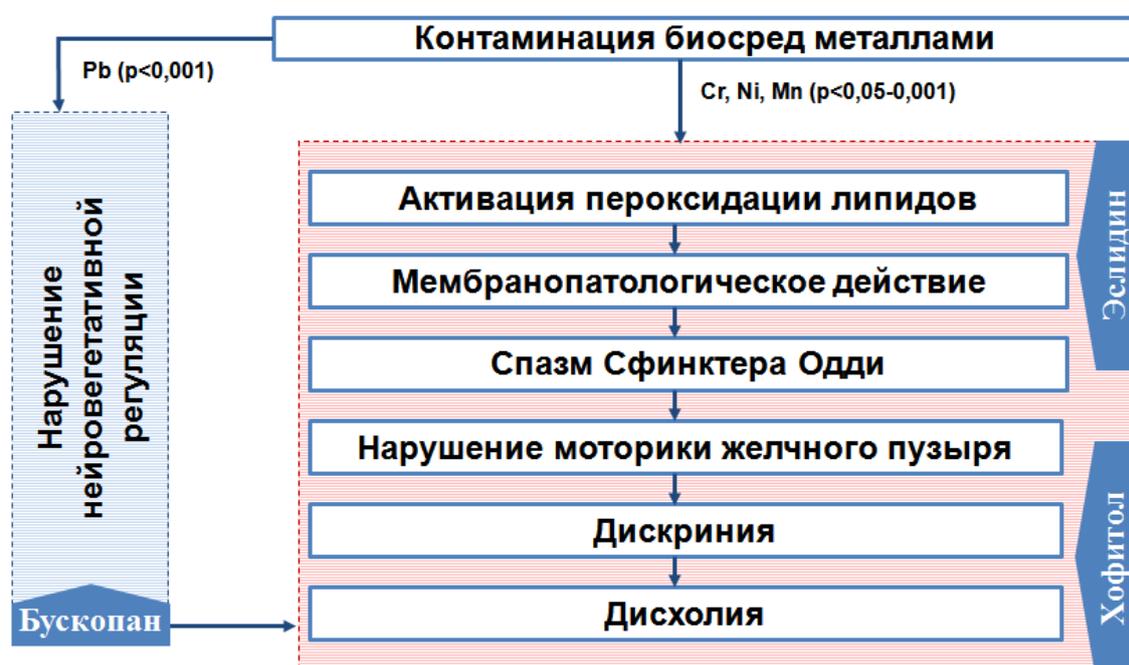


Рис. 2.1 – Патогенетическое обоснование медикаментозной коррекции билиарных дисфункций у детей, проживающих в условиях длительного воздействия свинца, хрома, никеля и марганца.

В группе 1 отмечалась достоверная нормализация моторно-эвакуаторной функции билиарной системы и 12-ти перстной кишки: снизилась частота верификации гипокинетического типа дисфункции желчного пузыря с $50,0 \pm 3,88\%$ до $16,03 \pm 3,63\%$ ($p = 0,02$), дискинезии 12-ти перстной кишки ($p < 0,05$), нормализовался тонус сфинктера Одди (время закрытого сфинктера с $18,35 \pm 1,65$ мин до $8,27 \pm 2,31$ мин, $p < 0,05$) и Люткенса (время фазы пузырного протока с $5,86 \pm 0,49$ до $3,16 \pm 0,02$ мин, $p < 0,05$).

У детей группы 1 с гиперсимпатикотонической реактивностью на фоне проводимой медикаментозной терапии достигнута нормализация вегетативной регуляции в виде инверсии мощности симпатических волн ($p=0,03$), усиления мощности парасимпатических регуляторных влияний ($p=0,03$) и активизации автономного контура. Отмечается активация мощности гуморально-метаболических влияний в условиях ортостаза – ГВ возросла с $328,40 \pm 45,18$ мс до $989,18 \pm 78,29$ мс ($p < 0,05$), что свидетельствует об устранении дисфункции гуморально-метаболического звена и уровня функционирования ВНС. В обеих группах у детей с асимпатикотонической реактивностью достоверных различий до и после лечения не наблюдалось.

Положительная динамика клинико-лабораторных параметров у детей группы 1 сопровождается и позитивными изменениям контаминации биосред металлами (табл.3.1-3.3). 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 тоже время экскреция металлов с желчью увеличилась ($p < 0,05$).

Таблица 3.1

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

Показатель	Референсный/Фоновый уровень (M±m)	Группа 1			Группа 2			p2
		до лечения (M+m)	после лечения (M+m)	p1	до лечения (M+m)	после лечения (M+m)	p1	
Mn	0,019±0,001	0,030±0,006*	0,024±0,006	0,05	0,036±0,002*	0,033±0,001*	0,16	0,05
Ni	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
Pb	0,133±0,007	0,140±0,002*	0,118±0,003	0,05	0,142±0,001	0,137±0,008	0,09	0,001
Cr	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 3.2

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

Показатель	Референсный/Фоновый уровень (M±m)	Группа 1			Группа 2			p2
		до лечения (M+m)	после лечения (M+m)	p1	до лечения (M+m)	после лечения (M+m)	p1	
Mn	0,016±0,003	0,021±0,002*	0,014±0,002	0,001	0,018±0,006*	0,016±0,001*	0,18	0,05
Ni	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
Mn	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
Cr	0,013±0,001 7	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 3.3

Содержание металлов в желчи у больных с БД на фоне лечения (мг/дм³)

Показатели	Группа 1			Группа 2			p2
	До лечения	После лечения	p1	До лечения	После лечения	p1	
Mn	0,008±0,012	0,0138±0,00	0,05	0,0083±0,001	0,0099±0,000	0,32	0,05
Ni	0,045±0,144	0,112±0,062	0,001	0,051±0,0174	0,078±0,001	0,06	0,05
Pb	0,006±0,012	0,009±0,001	0,001	0,007±0,0011	0,0085±0,004	0,05	0,001
Cr	0,074±0,014	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

С целью практической реализации результатов исследования нами был предложен алгоритм ранней диагностики дисфункций билиарной системы у детей, проживающих на территориях с загрязнением среды обитания металлами (свинец, марганец, никель и хром) (рис. 3.1).

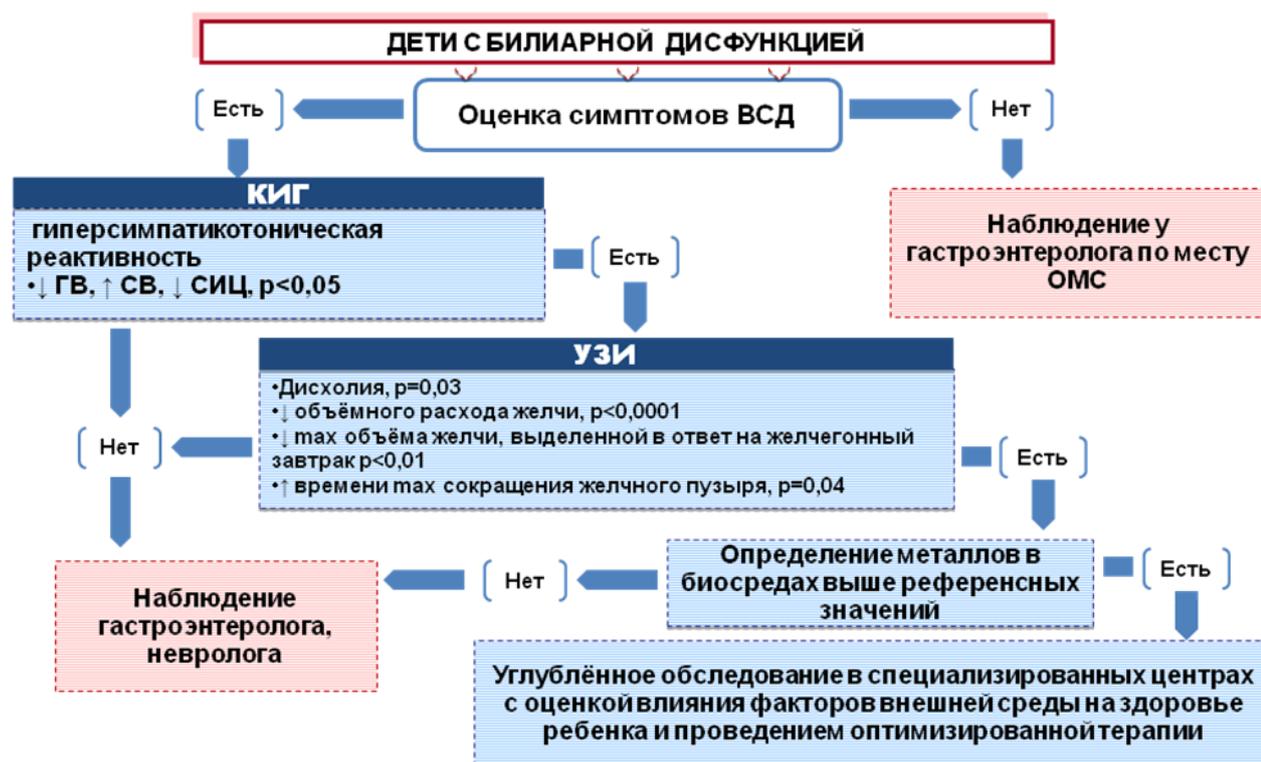


Рис. 3.1 – Алгоритм ранней диагностики и профилактики дисфункций билиарной системы у детей, проживающих в условиях воздействия свинца, марганца, хрома, никеля.

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 отличается: 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 с 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 раза, $p<0,05$) **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 (ПДК=2,2-3,0) содержания в атмосферном воздухе свинца, марганца,

хрома, никеля и высоким уровнем заболеваемости патологией билиарной системы, необходимо проводить диагностические и лечебно-профилактические мероприятия по раннему выявлению дисфункций билиарной системы 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 клиничко-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 путем включения препаратов элиминационного, цитопротекторного, метаболического и вегетотропного действия, выбор которых обусловлен клиническими показаниями и ведущими патогенетическими звеньями: гепатоцеллюлярная дисфункция (эслидин), дисбаланс окислительно-восстановительной системы, дисхолии (хофитол), дисфункции адаптационного и гуморально-метаболического звеньев ВНС, нарушение моторно-тонической функции ЖП (бускопан).

Список научных работ, опубликованных по теме диссертации

1. Аминова А.И., Акатова А.А., Яковлева А.С., Минченко Е.Ю., Толмачева О.Г. Новые подходы в лечении лямблиоза в детском возрасте // Российский журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии: Материалы Пятнадцатой Российской Гастроэнтерологической Недели. Москва.- 2009- №5 Т 19.- С. 117.
2. Аминова А.И., Акатова А.А., Яковлева А.С., Толмачева О.Г., Динер В.Э. Современные особенности лечения лямблиоза у детей // Материалы шестнадцатой Российской гастроэнтерологической недели. Москва.- 2010.- 11-13 октября.- С. 102.
3. Аминова А.И., Устинова О.Ю., Акатова А.А., Яковлева А.С., Толмачева О.Г. Клинические особенности гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей на экологически неблагоприятных территориях // Актуальные проблемы медико-экологических наук: Материалы Всероссийской научно-практической конференции. Уфа: РИЦ БашГУ.- 2010. апрель.- С. 6-10.
4. Толмачева О.А., Маклакова О.А., Устинова О.Ю., Аминова А.И. Применение новых лекарственных форм пробиотических препаратов у детей раннего возраста // Мат. Научно-практ. конф. «Фармакотерапия и диетология в педиатрии». Ставрополь.- 2010- С.129
5. Толмачева О.Г., Аминова А.И., Устинова О.Ю., Акатова А.А. Инновации в лечении *Helicobacter pylori*-ассоциированных хронических гастродуоденитов у детей // Материалы шестнадцатой Российской гастроэнтерологической недели. Москва.- 2010.- 11-13 октября - С.29
6. Яковлева А.С., Толмачева О.Г., Аминова А.И., Акатова А.А. Профилактика дисрегуляторных нарушений слизистой оболочки верхних отделов желудочно-кишечного тракта у детей с

экомодифицированным течением хронического гастродуоденита // Материалы шестнадцатой Российской гастроэнтерологической недели, Москва.- 2010.- 11-13 октября.- С.28

7. Толмачева О.Г., Аминова А.И., Устинова О.Ю. Эрадикация *Helicobacter pylori* новыми фармакологическими формами 3-компонентной схемы // Вестник Пермского Университета. Биология. Пермь. 2010.- №3.-С. 54-57.

8. Толмачева О.Г., Маклакова О.А., Устинова О.Ю., Аминова А.И. Клинико-лабораторные признаки гепатобилиарных нарушений у детей, проживающих в условиях влияния негативных факторов внешней среды // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. Научно-практический журнал. Гастроэнтерология, Гепатология, Колопроктология, Фармакотерапия, Питание: Мат. 13-го Международного Славяно-Балтийского научного форума. СПб.- 2011.-№ 2-3.-С. М91-М92.

9. Аминова А.И., Устинова О.Ю., Носов А.Е., Толмачева О.Г. Клинико-функциональные признаки гепатобилиарных нарушений у работающих в условиях вредных производственных факторов // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. Научно-практический журнал. Гастроэнтерология, Гепатология, Колопроктология, Фармакотерапия, Питание: Мат. 13-го Международного Славяно-Балтийского научного форума «Санкт-Петербург – Гастро-2011». СПб.- 2011.- № 2-3.- С. М3.

10. Аминова А.И., Устинова О.Ю., Голованова Е.С., Толмачева О.Г. Клинико-патогенетические особенности функциональной диспепсии у детей, проживающих в условиях санитарно-гигиенического неблагополучия // Российский журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии: Мат. 17-ой Российской Гастроэнтерологической Недели. Москва- 2011.- 10-12 октября - № 5, Т. XXI. С. 115.

11. Аминова А.И., Устинова О.Ю., Голованова Е.С., Толмачева О.Г. Профилактика хронической гастродуоденальной патологии у детей дошкольного возраста, проживающих в условиях санитарно-гигиенического неблагополучия // Российский журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии: Мат. 17-ой Российской Гастроэнтерологической Недели. Москва,- 2011.- 10-12 октября - № 5, Т. XXI. С. 115.

12. Толмачева О.Г., Голованова Е.С., Аминова А.И. Факторы риска развития гепатобилиарных нарушений у детей в условиях негативного воздействия окружающей среды // журнал Врач-Провизор-Пациент: Материалы 4-го Санкт-Петербургского международного научно-медицинского фестиваля «Врач – Провизор – Пациент». СПб.- 16 сентября.- №1, С. М 16.

13. Аминова А.И., Устинова О.Ю., Голованова Е.С., Толмачева О.Г. Клинико-патогенетические особенности функциональной диспепсии у детей, проживающих в условиях санитарно-гигиенического неблагополучия // Российский журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии: Мат. 17-ой Российской Гастроэнтерологической Недели. Москва.- 2011- 10-12 октября № 5, Т. XXI. С. 115.

14. Толмачева О.Г., Голованова Е.С., Аминова А.И. Влияние токсикантов окружающей среды на дисфункцию вегетативной нервной системы у детей с гепатобилиарными нарушениями. Материалы 8-ой Северо-Западной научной гастроэнтерологической сессии. СПб.- 2011.- 24-25 ноября.-№4, С. М 35.

15. Толмачева О.Г., Голованова Е.С., Аминова А.И., Яковлева А.С. Профилактика и лечение гепатобилиарных нарушений у детей с контаминацией биосред токсикантами антропогенного происхождения. Материалы 14-го Международного Славяно-Балтийского научного форума «СПб Гастро 2012». СПб.- 2012.- 14-16 мая 2012.-№2-3, С. М 90.

16. Толмачева О.Г., Голованова Е.С., Аминова А.И. Сравнительная оценка содержания токсикантов в биосредах организма у детей с билиарной дисфункцией в условиях различного

воздействия химических веществ антропогенного происхождения. Гастросессия СПб.- 2012.-21 ноября.- № 4, С. М.38

17. Толмачева О.Г., Голованова Е.С., Аминова А.И. Факторы риска, способствующие гепатобилиарным нарушениям у детей в условиях негативного воздействия внешней среды. // Пермский медицинский журнал. // Пермь.- 2011.- №6, Т.28, С.111-114

18. Толмачева О.Г., Голованова Е.С., Аминова А.И., Маклакова О.А. Анализ токсикантов в биосредах организма у детей с гепатобилиарными нарушениями в условиях негативного воздействия внешней среды. Пермский медицинский журнал. Пермь.- 2012г. - №6. С.64-68

19. ¹Толмачева О.Г., ²Голованова Е.С., ¹Аминова А.И., ¹Устинова О.Ю., ¹Землянова М.А., ¹Долгих О.В., ¹Уланова Т.С, ¹Возгомент О.В. Гепатобилиарные нарушения у детей в условиях антропогенного воздействия химических веществ. //В журнале «Фундаментальные исследования» // Москва.- 2012.- №8, С.162-168

20. ²Голованова Е.С.,¹Толмачева О.Г., ¹Маклакова О.А., ¹Румянцева А.Н., ¹Аминова А.И. Оценка клинической эффективности лечения гепатобилиарных нарушений у детей в условиях воздействия негативных факторов среды обитания. //В журнале «Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология» // Москва.- 2012.- №6, С.35-39

21. Толмачева О.Г., Голованова Е.С., Аминова А.И., Роль тяжелых металлов (свинец, марганец, хром, никель) в формировании заболеваний гепатобилиарной системы у детей // Российский журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии: Мат. 19-ой Российской Гастроэнтерологической Недели. Москва- 2013.- 30 сентября -2 октября - № 5, Т. XXIII. С. 84.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АЛТ - аланинаминотрансфераза	МДА - малоновый диальдегид плазмы
p – вероятность отклонения параметра	МКБ – международная классификация болезней
R ² – коэффициент детерминации	ИЦ – индекс централизации
ИВСП – индекс ваго-симпатического равновесия	ПДК _{м.р} - предельно допустимая концентрация максимально разовая
ОР – отношение шансов	ПДК _{с.с.} - предельно допустимая концентрация среднесуточная
АСТ – аспаратаминотрансфераза	ИН – индекс напряжения
АОА – антиоксидантная активность	ЖП – желчный пузырь
ДИ- доверительный интервал	МДА – малоновый диальдегид
ДАЛК – дельта-аминолевулиновая кислота	ПВ – мощность парасимпатических волн
ДПК - двенадцатиперстная кишка	СВ – мощность симпатических волн
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт	СИЦ – суммарный индекс централизации
БД – билиарная дисфункция	ВНС – вегетативная нервная система
r – коэффициент корреляции	Ig A – иммуноглобулин А

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
Автореферат
диссертации на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Автореферат напечатан по решению экспертной комиссии
ГБОУ ВПО УГМУ Минздрава России 17.01.2014 г.