



## ОЦЕНКА КЛИНИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ГЕПАТОБИЛИАРНЫХ НАРУШЕНИЙ У ДЕТЕЙ В УСЛОВИЯХ ВОЗДЕЙСТВИЯ НЕГАТИВНЫХ ФАКТОРОВ СРЕДЫ ОБИТАНИЯ

Голованова Е. С.<sup>1</sup>, Толмачева О. Г.<sup>2</sup>, Маклакова О. А.<sup>2</sup>, Румянцева А. Н.<sup>2</sup>, Аминова А. И.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Пермская государственная медицинская академия им. ак. Е. А. Вагнера

<sup>2</sup> ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения», г. Пермь

Толмачева Ольга Геннадьевна

E-mail: root@fcrisk.ru

### РЕЗЮМЕ

Обследованы 303 ребенка с диагнозом «Дискинезия пузырного протока или желчного пузыря» (K82.8) и «Спазм сфинктера Одди» (83.4). Проведено углубленное обследование детей, проанализированы данные объективного осмотра, клиничко-лабораторные, биохимические, иммунологические, функциональные показатели (ультразвуковое исследование и кардиоинтервалография) и данные химико-аналитического исследования уровня содержания токсикантов (ароматические углеводороды, алифатические спирты, альдегиды и фенол) в биосферах организма детей. Проведена оценка эффективности лечения гепатобилиарных нарушений у детей в условиях воздействия негативных факторов среды обитания.

**Ключевые слова:** гепатобилиарные нарушения, дети, токсиканты, биосферы организма.

### SUMMARY

303 children with the diagnosis «Hepatobiliary disorders of cystic duct or gall bladder» and «Sphincter Oddu's spasm» have been examined. After a profound children's examination, the data of objective survey, and also laboratory, biochemical, immune, functional rates (such as ultrasound survey, cardiointervalography) and findings of chemical-analytical survey of the toxics rate (such as aroma carbons, phenol, aldehydes, aliphatic alcohols) in biospheres of children's organisms were analysed. The evaluation of the effectiveness of children's hepatobilliary disorders'treatment in conditions of the environmentae negative factors'influence.

**Keywords:** hepatobilliary disorders, childrens, toxics, biospheres of organisms.

Среди всей патологии органов пищеварения большое значение имеют поражения гепатобилиарной системы — 80% всех неинфекционных заболеваний желудочно-кишечного тракта у детей составляют дисфункции билиарного тракта [1, 4].

Отмечено, что в районах с неблагоприятной санитарно-гигиенической обстановкой гепатобилиарная патология встречается у детей в 3–4 раза чаще, чем на территориях санитарно-гигиенического благополучия [4]. Химические вещества, такие как алифатические спирты, альдегиды, ароматические углеводороды, марганец, хром, свинец, фенол являются приоритетными загрязнителями окружающей среды на территориях

крупных промышленных центров и обладают гепатотропным действием ввиду особенностей их биотрансформации и элиминации [8]. Следовательно, установление патогенетических особенностей формирования гепатобилиарной патологии у детей, обусловленной неблагоприятным воздействием техногенных химических факторов, является актуальной задачей, решение которой позволит проводить эффективную диагностику и профилактику трансформации функциональных нарушений в хронический процесс.

**Цель работы** — оценить клиническую эффективность лечения гепатобилиарных нарушений у детей в условиях воздействия негативных факторов среды обитания.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследованы 303 ребенка от 5 до 15 лет с гепатобилиарными нарушениями, из них 204 ребенка (группа наблюдения), проживающих в условиях неблагоприятного воздействия химических токсикантов техногенного происхождения, и 99 детей (группа сравнения), проживающих в условиях санитарно-гигиенического благополучия. Группы сопоставимы по возрасту и полу.

Обследование проводилось на базе педиатрического отделения ФБУН «ФНЦ МПГ УРЗН» в период 2009–2011 гг.

С целью углубленного обследования детей, унификации данных и последующего математического анализа разработана и использована индивидуальная анкета для родителей и карта специализированного клинического обследования пациентов. 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.

Изучали и анализировали жалобы, данные объективного осмотра, гематологические, биохимические и иммунологические показатели [2, 3, 5]. Белковосинтетическую функцию печени оценивали по уровню общего белка и альбумина в сыворотке крови, синдром цитолиза гепатоцитов — по уровню активности АЛАТ, АСАТ; холестатический синдром — по уровню билирубина, щелочной фосфатазы.

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). Активность окислительных процессов и антиоксидантной системы определяли по уровню малонового диальдегида и антиоксидантной активности в сыворотке крови. Клинико-лабораторная диагностика выполнена с помощью автоматического гематологического «Abakus junior» (Австрия), биохимического «Stat Fax-2600» (США), иммуноферментного «Stat Fax-2100» (США) анализаторов.

Химико-аналитические исследования включали в себя определение содержания в крови 9 компонентов, в том числе ароматические углеводороды, алифатические спирты, альдегиды и фенол с помощью атомно-абсорбционной спектрофотометрии, жидкостной и газовой хроматографии [6, 7].

Моторно-тоническая и эвакуаторная функции билиарного тракта оценивались методами фракционного дуоденального зондирования по традиционной методике и ультразвукового исследования органов гепатобилиарной зоны ультразвуковым

сканером Toshiba «APLIO XG» и Toshiba «Viamo SSA-640A» с использованием линейных датчиков.

Для оценки состояния вегетативной нервной системы использовали метод стандартной кардиоинтервалографии по Баевскому Р. М. [4], основанный на регистрации вегетативных импульсов на синусовый сердечный ритм с помощью программно-аппаратного кардиоинтервалографа «*Нейро-МВН-Нейро-Софт*».

Математическую обработку доказательной базы оценки эффективности рекомендуемого метода осуществляли с помощью непараметрических методов статистики с построением и анализом двумерных таблиц сопряженности, метода однофакторного дисперсионного анализа, методов линейного и нелинейного регрессионного анализа. Различия полученных результатов считают статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

С целью снижения контаминантной нагрузки, восстановления функционирования систем детоксикации и повышения адаптационных способностей организма у 50 детей, проживающих в условиях влияния негативных факторов внешней среды, применялся комплекс медикаментозной терапии, который включал ряд патогенетически обоснованных препаратов, способствующих: элиминации токсикантов; восстановлению функционирования систем детоксикации; повышению адаптационных способностей организма.

Methionine (метионин) в капсулах — комбинированный препарат, включающий эссенциальные фосфолипиды и метионин, для восстановления функции печени и повышения ее дезинтоксикационной способности, нормализации жирового, углеводного и белкового обмена веществ в организме.

Золототысячник Трава (centaurii Herba), Любисток Корень (levistici Radix), Шиповника Плоды (rosae Fructus), Розмарин (rosemary) в драже — комбинированный препарат растительного происхождения, оказывает мочегонное, спазмолитическое и противовоспалительное действие. Содержит активные вещества травы золототысячника, листьев розмарина и корня любистока лекарственного.

Бессмертника песчаного цветки (Helichrysi arenarii flores) в табл. — флавоноидсодержащее полифенольное лекарственное средство. Повышает секрецию желчи, осмотический градиент между желчью и кровью, что усиливает осмотическую фильтрацию в желчные капилляры воды и электролитов, увеличивает ток желчи по желчным путям, содержание холатов в желчи, снижает возможность выпадения в осадок холестерина желчи, оказывает расслабляющее действие на гладкую мускулатуру сфинктеров желчного пузыря и желчевыводящих путей.

Эхинацеи пурпурной травы сок (Echinaceae purpureae herbae succus) в каплях для приема внутрь — иммуномодулирующее средство растительного происхождения. Содержит активные вещества эхинацеи пурпурной, усиливающие естественные

защитные силы организма и действующие в качестве стимуляторов иммунитета.

Аминоксусная кислота в табл. — метаболическое средство, регулирующее обмен веществ, нормализующее и активирующее процессы защитного торможения в ЦНС, уменьшающее психоэмоциональное напряжение, повышающее умственную работоспособность, обладающее антитоксическим действием, регулирующее деятельность глутаматных (NMDA) рецепторов, за счет чего уменьшает психоэмоциональное напряжение, улучшает социальную адаптацию и настроение, облегчает засыпание и нормализует сон; уменьшает токсическое действие веществ на ЦНС.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Оценка клинической эффективности лечебных мероприятий гепатобилиарных нарушений у детей проводилась на основании сравнительного анализа клинических данных, уровня контаминации биосред, клинико-лабораторных показателей и данных инструментальных методов исследования до и после проведения лечебно-профилактических мероприятий.

У детей с гепатобилиарными нарушениями отмечалась положительная клиническая динамика. Реже (в 1,8 раза;  $p < 0,04$ ) возникали ноющие абдоминальные боли, не связанные с приемом пищи, тошнота (в 2,6 раза;  $p < 0,02$ ); урчание в животе (в 1,4 раза;  $p = 0,37$ ). У 65,5% детей нормализовался аппетит ( $p = 0,05$ ). Статистически недостоверно уменьшилось число детей, страдающих запорами (с  $18,1 \pm 2,73\%$  до  $10,34 \pm 2,44\%$ ,  $p = 0,18$ ).

Сократилось число жалоб астеновегетативного характера в 1,3–2,2 раза: достоверно уменьшилось количество детей с плаксивостью (с  $38,79 \pm 4,37\%$  до  $17,24 \pm 3,75\%$ ,  $p < 0,001$ ) и раздражительностью (с  $29,31 \pm 3,81\%$  до  $15,52 \pm 3,45\%$ ,  $p < 0,05$ ). Достоверно реже (в 2,2 раза) выявлялась потливость кистей и стоп ( $p < 0,03$ ), а ночные страхи сохранялись только у  $15,52 \pm 3,45\%$  больных ( $p < 0,06$ ).

При оценке соматического статуса после курса лечения наблюдалось уменьшение выраженности общетоксических симптомов. Кожные покровы приобретали физиологическую окраску у 75,9% детей ( $p < 0,001$ ). У 32,7% человек исчезли периорбитальные тени ( $p < 0,001$ ), сухость кожи уменьшилась в 1,8 раза ( $p < 0,01$ ). Снизилась в 2 раза частота встречаемости гиперплазии подчелюстных лимфатических узлов (с  $50,86 \pm 4,6\%$  до  $25,86 \pm 5,04\%$ ,  $p < 0,001$ ).

В процессе проведенного лечения при объективном обследовании со стороны желудочно-кишечного тракта также выявлялись достоверные различия: в 1,8 раза реже выявлялась обложенность языка ( $39,66 \pm 6,29\%$ ,  $p < 0,001$ ), налет на языке оставался легким ( $34,48 \pm 5,94\%$ ,  $p < 0,001$ ) и диффузным ( $29,31 \pm 5,45\%$ ,  $p < 0,05$ ); достоверно исчезала пальпаторная болезненность в околопупочной области (с  $41,38 \pm$

$4,46\%$  до  $15,52 \pm 3,45\%$ ,  $p < 0,001$ ) и в правом подреберье (с  $62,07 \pm 4,33\%$  до  $25,86 \pm 5,04\%$ ,  $p < 0,001$ ); статистически достоверно уменьшалось количество болевых точек и зон, связанных с нарушениями гепатобилиарной системы (табл. 1): в 2 раза в точке Керра ( $p < 0,02$ ) и Мерфи ( $p < 0,02$ ), в 3 раза — в точке Боаса ( $p < 0,06$ ) и в 3 раза наличие симптома Ортнера-Грекова ( $p < 0,001$ ).

На фоне проведенного лечения отмечалась нормализация функции кишечника, так у  $77,59 \pm 4,57\%$  пациентов появился ежедневный стул ( $p < 0,03$ ) оформленной консистенции ( $86,21 \pm 3,13\%$ ,  $p < 0,05$ ).

Проведение комплексной медикаментозной терапии приводило также к статистически достоверному снижению контаминации биосред токсикантами промышленного происхождения (табл. 2). После проведенного лечения у детей исчезают из крови содержание масляного альдегида, пропилового спирта и О-ксилола. Достоверно снижался (в 2,4 раза) уровень ацетальдегида в крови ( $p < 0,001$ ) и достигал референсного уровня; в 8,4 раза — концентрация изопропилового спирта ( $p < 0,03$ ) и в 2 раза, но статистически недостоверно — уровень пропионового альдегида ( $p < 0,13$ ).

Кроме того, проведенное лечение способствовало нормализации активности антиоксидантной системы и процессов перекисного окисления липидов. Уровень АОА снизился с  $39,64 \pm 1,88\%$  до  $35,17 \pm 2,44\%$  ( $p < 0,004$ ). Показатель гидроперекиси липидов уменьшился в 3 раза ( $p < 0,001$ ) и стал в пределах физиологической нормы. Содержания МДА с  $3,12 \pm 0,19$  мкмоль/см<sup>3</sup> достигло уровня  $2,62 \pm 0,27$  мкмоль/см<sup>3</sup> ( $p < 0,003$ ).

Проведенный курс медикаментозной терапии способствовал устранению дисфункции иммунной системы: снижению (в 1,2 раза;  $p < 0,0001$ ) содержания IgA, некоторому повышению уровня IgM ( $p = 0,17$ ), нормализации процента фагоцитоза ( $60,21 \pm 3,54\%$ ,  $p < 0,69$ ), достоверному повышению фагоцитарного индекса (в 1,1 раза;  $p < 0,0001$ ) на фоне снижения абсолютного фагоцитоза с  $2,53 \pm 0,2610^9$ /дм<sup>3</sup> до  $2,19 \pm 0,2810^9$ /дм<sup>3</sup> ( $p < 0,07$ ).

В процессе курсового лечения наряду с нормализацией лабораторных показателей, снижения контаминантной нагрузки биосред исчезали корреляционные взаимосвязи между ними.

Проведение медикаментозной терапии способствовало положительной динамике показателей ультразвукового сканирования: достоверно (в 2 раза) уменьшилось количество детей с реактивными изменениями печени (с  $26,72 \pm 4,15\%$  до  $13,79 \pm 3,13\%$ ,  $p < 0,03$ ) и поджелудочной железы (у каждого третьего больного;  $p < 0,01$ ); в 1,7 раза реже, но статистически недостоверно регистрировалась дисхолия в желчном пузыре ( $p < 0,12$ ).

Сравнительная оценка функционального состояния желчного пузыря при динамическом

Таблица 1

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА НАЛИЧИЯ БОЛЕВЫХ ТОЧЕК И ЗОН НА ПОВЕРХНОСТИ ТЕЛА У ДЕТЕЙ С ГЕПАТОБИЛИАРНЫМИ НАРУШЕНИЯМИ НА ФОНЕ ЛЕЧЕНИЯ			
Показатели	Частота встречаемости клинических симптомов, %		P
	До лечения (N = 50)	После лечения (N = 50)	
Точка Боаса	10,34 ± 1,71	3,45 ± 0,88	0,06
Точка Кера	31,03 ± 3,94	15,52 ± 3,45	0,02*
Точка Мерфи	29,31 ± 3,81	13,79 ± 3,13	0,02*
Симптом Ортнера-Грекова	31,03 ± 3,94	10,34 ± 2,44	0,001*

\* p — достоверность различий до и после лечения.

Таблица 2

СОДЕРЖАНИЕ ХИМИЧЕСКИХ ТОКСИКАНТОВ ПРОМЫШЛЕННОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ В КРОВИ БОЛЬНЫХ С ГЕПАТОБИЛИАРНЫМИ НАРУШЕНИЯМИ ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ (МГ/ДМ <sup>3</sup> )				
Токсикант	Референтный/ фоновый уровень	До лечения (N = 50)	После лечения (N = 50)	P
Ацетальдегид	0,077 ± 0,009	0,120 ± 0,017	0,050 ± 0,007	0,001*
Изопропиловый спирт	0,610 ± 0,07	5,392 ± 4,390	0,646 ± 0,629	0,03*
Масляный альдегид	0,00 ± 0,00	0,001 ± 0,000	0,00 ± 0,00	
М-крезол	0,0056 ± 0,0019	0,411 ± 0,114	0,297 ± 0,042	0,06
О-ксилол	0	0,002 ± 0,002	0,00 ± 0,00	
Пропиловый спирт	0,00 ± 0,00	0,055 ± 0,056	0,00 ± 0,00	
Пропионовый альдегид	0,00 ± 0,00	0,023 ± 0,043	0,011 ± 0,013	0,13
Фенол	0,057 ± 0,019	0,048 ± 0,010	0,042 ± 0,009	0,37
Формальдегид	0,0050 ± 0,0014	0,010 ± 0,002	0,010 ± 0,005	0,98

\* p — достоверность различий показателей до и после лечения.

Таблица 3

ПОКАЗАТЕЛИ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ БИЛИАРНОГО ТРАКТА У ДЕТЕЙ С ГЕПАТОБИЛИАРНЫМИ НАРУШЕНИЯМИ НА ФОНЕ ЛЕЧЕНИЯ				
Показатели	Нормативный показатель	До лечения (N = 50)	После лечения (N = 50)	P
Исходный объем желчного пузыря, мл	—	13,25 ± 4,91	14,27 ± 4,13	0,75
Объемный расход желчи, мл/мин	0,13–0,24	0,31 ± 0,019	0,26 ± 0,025	0,002*
Объем выделенной желчи, мл	4–12	6,72 ± 0,68	6,61 ± 0,75	0,83
Время сокращения желчного пузыря, мин	20–30	22,74 ± 2,23	24,82 ± 1,84	0,15
Объем выделенной желчи, %	40–60	48,27 ± 5,72	44,3 ± 5,61	0,32

\* p — достоверность различий показателей до и после лечения.



ультразвуковом исследовании с приемом желчегонного раздражителя выявляет достоверную нормализацию объемного расхода желчи у детей после проведенного лечения ( $p < 0,002$ ), тенденцию к нормализации времени сокращения желчного пузыря ( $p < 0,15$ ) и уменьшению объемных показателей желчи ( $p < 0,32$ ) в ответ на пробный завтрак (табл. 3).

В процессе лечения снизилась также частота функциональных нарушений билиарного тракта по данным объемного расхода желчи (в 1,8 раза;  $p < 0,001$ ): гиперкинетическая дисфункция билиарного тракта стала достоверно реже в 2 раза ( $с 64,87 \pm 3,88\%$  до  $31,03 \pm 5,63\%$  больных,  $p < 0,02$ ), а гипокинетический тип моторики желчного пузыря — реже в 3,2 раза ( $с 23,34 \pm 2,75\%$  до  $7,24 \pm 3,75\%$ ,  $p < 0,02$ ).

При оценке функциональной активности ВНС динамика показателей кардиоинтервалографии на фоне проводимой медикаментозной терапии свидетельствует об усилении активности регуляторного звена: увеличение индекса парасимпатических волн (ВПП1 с  $1,85 \pm 0,74$  до  $3,07 \pm 1,22$  у. е.,  $p < 0,05$  и ПВ с  $1908,6 \pm 1056,18$  мс до  $4262,18 \pm 2178,2$  мс,  $p < 0,03$ ), При проведении ортостатической пробы также наблюдается увеличение мощности всех волновых спектров, регистрация более высоких значений интегральных показателей ИЦ2 и СИЦ2 по сравнению с исходным уровнем

(ИЦ2  $22,13 \pm 0,26$  у. е. и  $4,61 \pm 0,7$  у. е., СИЦ2  $24,38 \pm 0,69$  у. е. и  $8,61 \pm 1,08$  у. е.,  $p < 0,01-0,002$ ), что свидетельствует об устранении дисфункции регуляторного, адаптационного и гуморально-метаболического звеньев ВНС, а также уровней их функционирования.

## ВЫВОДЫ

Таким образом, включение в курсовое лечение препаратов гепаторопного, желчегонного, иммуномодулирующего и метаболотропного действия оказывает выраженный положительный клинико-лабораторный эффект у детей с гепатобилиарными нарушениями, проживающих в экологически неблагоприятных условиях. Помимо исчезновения характерных жалоб и клинических симптомов гепатобилиарных нарушений, снижения концентрации ароматических углеводов, алифатических спиртов, альдегидов и фенола в крови, наблюдается нормализация эмоционально-личностной сферы, показателей вегетативного тонуса, вегетативной реактивности и высокая эффективность в устранении моторно-тонических и эвакуаторных нарушений желчного пузыря и желчевыводящих путей.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Баранов А. А. Избранные главы // Детская гастроэнтерология / под ред. А. А. Баранова, Е. В. Климанской, Г. В. Римарчук. — М., 2002. — С. 390–423.
2. Долгих О. В., Зайцева Н. В., Дианова Д. Г., Гугович А. М., Кривцов А. В., Лыхина Т. С. Оценка иммунного статуса в условиях воздействия химических факторов // Вестник Уральской медицинской академии науки: Тематический сборник по аллергологии и иммунологии. — Екатеринбург, 2010. — 2/1. — С. 124.
3. Землянова М. А., Звездин В. Н., Пустовалова О. В., Городнова Ю. В. Биохимические маркеры особенностей течения билиарной патологии у детей с повышенной контаминацией биосред // Здоровье семьи — 21 век. — 2010. — № 1.
4. Кожеватов Е. Д., Савельева Л. Ю. Экологические условия и заболеваемость населения: география и регионы // Материалы международной практической конференции. — М., 2002. — С. 45–48.
5. 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. 9
6. Румянцева А. Н., Устинова О. Ю., Аминова А. И. Особенности терапии гепатобилиарной дисфункции у детей, проживающих в условиях экологического неблагополучия // Сборник материалов XVIII Российского национального конгресса «Человек и лекарство» (тезисы докладов) (11–15 апреля 2011 г., Москва). — М., 2011. — С. 398–399.
7. Уланова Т. С., Нурисламова Т. В., Попова Н. А. Определение массовой концентрации фенола (кровь) газохроматографическим методом // Сборник методических указаний: МУК 4.1.2102–4.1.2116–06. Определение вредных веществ в биологических средах. — М.
8. 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, № 1. — P. 33–46.