

ОЦЕНКА КЛИНИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ МЕТОДА КОРРЕКЦИИ ВЕГЕТАТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ У ДЕТЕЙ С ГЕПАТО-БИЛИАРНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ, ПРОЖИВАЮЩИХ В УСЛОВИЯХ ВЫСОКОЙ АНТРОПОГЕННОЙ НАГРУЗКИ

Толмачева О. Г.¹, Голованова Е. С.², Румянцева А. Н.¹, Аминова А. И.¹, Устинова О. Ю.¹

¹ Федеральное бюджетное учреждение науки «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения» федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека

² Пермская государственная медицинская академия имени Е.А. Вагнера г.Пермь, Россия

Актуальность. В крупных промышленных регионах в условиях экологического неблагополучия распространенность болезней пищеварительной системы среди детей школьного возраста в три раза превышает среднестатистические значения и достигает от 160–300% до 600%. Установлено, что заболевания желчевыводящей системы выявляются у 79% детей с патологией желудочно-кишечного тракта, при этом 80% из них имеют дисфункцию билиарного тракта [7]. По данным А. А. Баранова (2002), А. А. Ильченко (2002) уровень заболеваемости детского населения болезнями желчного пузыря и желчевыводящих путей составляет 100–364%, а в структуре заболеваний желудочно-кишечного тракта эта патология стабильно занимает второе место [6]. По данным Г. А. Волкова с соавт., распространенность билиарной патологии у детей, с учетом только лишь клинически выраженных проявления дисфункций, составляет 37–40%, при этом гипомоторная форма дискинезии желчного пузыря имеет место у 52,8% пациентов, гипермоторная — у 14,2%, нормотония — у 32,9% [1, 2, 5].

Одними из ведущих этиологических факторов развития первичной дискинезии желчных путей являются адаптационные нарушения в виде дисфункции звеньев вегетативной нервной системы (ВНС). Известно, что ВНС (plexus hepaticus, симпатический и парасимпатический отдел) согласовывает и контролирует работу желчевыводящей системы [3]. Умеренное раздражение блуждающего нерва вызывает координированную активность желчного пузыря и сфинктеров, сильное раздражение — спастическое его сокращение, в то время, как повышение тонуса симпатического звена сопровождается расслаблением сфинктеров и снижением тонуса желчного пузыря (ЖП) [3,6,7].

Воздействие неблагоприятных экологических факторов вызывает перенапряжение адаптационно-компенсаторных механизмов, в том числе

и при болезнях печени и желчного пузыря [1,5]. Лечение гепатобилиарных дисфункций без учета влияния неблагоприятных внешнесредовых факторов на процессы адаптации снижает клиническую эффективность используемых стандартных схем, препятствуют достижению стойкой ремиссии [8]. Результативность лечения гепатобилиарной дисфункции можно существенно повысить за счет повышения адаптационных резервов ВНС с привлечением лекарственных средств сочетанного анксиолитического, антидепрессивного, ноотропного, стресс-протекторного, антиастенического, антиамнестического, противогипоксического, нейропротекторного (аффинно очищенные антитела к мозгоспецифическому белку S-100) действия, обладающего минимальными побочными эффектами и не усиливающего метаболическую нагрузку на печень. Аффинно очищенные антитела к мозгоспецифическому белку S-100 модифицирует функциональную активность белка S-100, оказывая ГАМК-миметическое и нейротрофическое действие, повышает активность эндогенных стресс-лимитирующих систем, способствует восстановлению процессов нейрональной пластичности, не вызывает седативного, миорелаксантного, холинолитического действия.

Цель: оценить клиническую эффективность вегетотропного препарата (аффинно очищенные антитела к мозгоспецифическому белку S-100) в коррекции вегетативных расстройств у детей с гепатобилиарной патологией, проживающих в условиях санитарно-гигиенического неблагополучия.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Было обследовано 60 детей с гепатобилиарной патологией в возрасте от 8 до 12 лет (мальчиков 45% и девочек 55%), проживающих на территории

с неблагоприятным санитарно-гигиеническим состоянием среды обитания. Данные территории характеризуются загрязнением атмосферного воздуха химическими веществами техногенного происхождения: свинцом (I класс), бензолом (II класс), толуолом (II класс), марганцем и его соединениями (II класс) в концентрациях выше, чем 1,05 ПДК (толуол, марганец, свинец) и максимально разовых ПДК по бензолу выше чем 3,7 ПДК.

С целью верификации диагноза «функциональное билиарное расстройство желчного пузыря» (K82.8, МКБ10) и «функциональное билиарное расстройство сфинктера Одди» (K83.4, МКБ10) всем пациентам предпринято углубленное обследование, включающее анамнестическое, клиническое, лабораторное, инструментальное, химико-токсикологическое исследования с аналитической оценкой на содержания в крови промышленных токсикантов. Методом атомно-абсорбционной спектrophотометрии на атомно-абсорбционном спектrophотометре С-116М определяли содержание металлов — марганец, свинец. Органические соединения идентифицировали методом газо-хроматографического анализа (бензол, толуол) [4].

Для оценки вегетативного баланса пациентам до и после окончания курса лечения с помощью программно-аппаратного кардиоинтервалографа «Нейро-МВН-Нейро-Софт» проводилась кардиоинтервалография в покое и в ортостатической пробе с последующей статистической обработкой. Для анализа полученных данных использовали следующие показатели: симпатические показатели — амплитуда моды (АМо), индекс напряжения (ИН, SI), медленные волны I порядка (МВ1, СВ, НЧ, LF); парасимпатические показатели — вариационный размах (ВАР, ВР, Дх), RMSSD, NN50, pNN50, вегетативный показатель ритма (ВПР), показатель активности парасимпатической регуляции (ПАПР), быстрые волны (ДВ, ПВ, ВЧ, HF); гуморально-метаболический показатель — медленные волны 2 порядка (МВ2, ГВ, НЧ, VLF); показатели баланса между симпатическим и парасимпатическим отделами ВНС — математическое ожидание (М), среднее квадратичное отклонение (СКО, δ , SDNN), средняя длительность интервалов RR (RRNN, Mean), коэффициент вариации (В, CV), Мода (Мо), индекс вегетативного равновесия (ИВР), общая

мощность спектра (ОМС, ТР, SPT), индекс вагосимпатического равновесия (ИВСПР); показатели баланса между центральным и автономным контурами регуляции — индекс централизации (ИЦ), суммарный индекс централизации (СИЦ).

Все больные в зависимости от применяемых схем лечения, были разделены на две группы: основная группа (40 чел.), получавшие на фоне базисной терапии (включающей лекарственные средства элиминационного (энтегнин — по 0,8 x 2 раза в день (с 1 по 7 день), антиоксидантного (гипоксен — по 0,25 x 2 раза в день (с 1 по 21 день) желчегонного и гепатопротекторного (эслидин — по 0,4 x 3 раза в день (с 1 по 21 день) действия) препарат тенотен, содержащий аффинно очищенные антитела к мозгоспецифическому белку S-100, — по 2 таб. x 2 раза в день (с 1 по 21 день). Группе сравнения (20 чел.) проводили лечение только базисной схемой в течение 21 дня.

Клиническую эффективность применяемой терапии оценивали по динамике клинических симптомов и показателей кардиоинтервалографии [2].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В крови всех обследуемых детей с гепатобилиарными нарушениями регистрировались ароматические углеводороды (бензол, толуол) и металлы (свинец и марганец), концентрация которых достоверно превышала фоновые/референтные уровни (по свинцу в 1,9, по марганцу в 2,9 раза) (табл. 1).

Все обследованные пациенты предъявляли жалобы на абдоминалгии (у 97% детей), диспепсические (тошнота — у 58% пациентов) и астеновегетативные симптомы (утомляемость — у 50%, зябкость — у 17%, головные боли — у 31%, головокружения — у 30% детей); при физикальном обследовании у них определялись семиотические признаки со стороны желудочно-кишечного тракта: диффузная обложенность языка (у 48%), глубокая пальпаторная болезненность живота (у 79%),

Таблица 1

СОДЕРЖАНИЕ ХИМИЧЕСКИХ ТОКСИКАНТОВ ПРОМЫШЛЕННОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ В КРОВИ У БОЛЬНЫХ С ГЕПАТОБИЛИАРНЫМИ НАРУШЕНИЯМИ (мг/дм ³)			
Токсикант	Фоновый/референтный уровень <i>M±m</i>	Больные с гепатобилиарной дисфункцией	Достоверность различий <i>p</i>
Бензол	0	0,0025±0,0009	0,001
Толуол	0	0,004±0,0015	0,001
Свинец	0,132±0,0071/0,100	0,192±0,007	0,01
Марганец	0,0194±0,0015/0,011	0,032±0,003	0,001

локализуемая в правом подреберье (у 77%), пальпаторное увеличение печени (у 45% пациентов); симптомы интоксикации (параорбитальные тени у 61% и бледность у 71% больных).

При осуществлении исходной кардиоинтервалографии у всех пациентов с гепатобилиарной патологией по сравнению с возрастной нормой отмечались изменения, свидетельствующие о процессах перенапряжения (ИН $183,97 \pm 51,35$ ед. и $89,19 \pm 45,95$ ед., $p < 0,05$), истощения (ОМС $3864,45 \pm 65,67$ мс, и $7897,33 \pm 52,04$ мс, $p < 0,05$), дисфункции разных отделов и контуров вегетативной регуляции с преимущественной активацией не сегментарных симпатических центров, а высших (гуморально-метаболических) центров ВНС (СИЦ $1,85 \pm 0,89$ и $1,21 \pm 0,79$, $p < 0,05$).

В обеих группах детей на фоне проводимой терапии наблюдалась позитивная динамика со стороны клинических симптомов, более выраженная в основной группе больных, в отличие от группы сравнения: купированы жалобы на абдоминальные боли (у 89,0% и 77,0%, $p < 0,05$, соответственно), диспепсию (тошнота у 57,0% и 39,0%, $p < 0,05$), астено-вегетативные симптомы (утомляемость у 91,0% и 33,0%, $p < 0,001$; зябкость у 87,0% и 32,0%, $p < 0,001$; головные боли у 91,0% и 37,0%, $p < 0,001$; головокружения у 88,0% и 38,0%, $p < 0,01$). При физикальном обследовании в обеих группах исчезли диффузная обложенность языка (у 68,0% и 55,0%, $p > 0,05$), глубокая пальпаторная болезненность в правом подреберье (у 89,0% и 77,0%, $p > 0,05$), пальпаторное увеличение печени (у 91,0% и 88,0% $p > 0,05$); симптомы интоксикации (параорбитальные тени у 71,0% и 34,0%, $p < 0,05$ и бледность у 79,0% и 51,0%, $p < 0,05$).

При сопоставлении результатов исследования контаминации биосред до и после лечения установлено, что в основной группе детей, уменьшилось до референсного уровня содержание свинца ($0,192 \pm 0,007$ мг/дм³ до $0,109 \pm 0,03$ мг/дм³, $p = 0,0001$) и марганца ($0,032 \pm 0,003$ мг/дм³ до $0,020 \pm 0,001$ мг/дм³, $p = 0,0001$), бензол, толуол в крови у детей не определялись. В группе сравнения также отмечалось достоверное снижение содержания в крови исследуемых контаминант, однако их концентрации не достигла референсного уровня (свинец $0,192 \pm 0,007$ мг/дм³ до $0,148 \pm 0,02$ мг/дм³, $p = 0,01$) и марганец ($0,032 \pm 0,003$ мг/дм³ до $0,026 \pm 0,002$ мг/дм³, $p = 0,05$).

На фоне лечения более выраженные позитивные сдвиги в показателях кардиоинтервалограммы регистрировались в основной группе пациентов, получавших вегетотропный препарат, содержащий аффинно очищенные антитела к мозгоспецифическому белку S-100. Отмечалась нормализация сниженной до лечения общей мощности волнового спектра (ОМС с $3864,45 \pm 65,67$ мс до $8371,23 \pm 317,85$ мс, $p = 0,0001$) с соответствующим увеличением всех его составляющих (VLF с $1650,6 \pm 43,59$ мс

до $1780,71 \pm 152,64$ мс, LF с $1738,71 \pm 24,24$ мс до $2610,95 \pm 130,97$ мс, $p = 0,0001$, HF с $2276,99 \pm 14,34$ мс до $3979,65 \pm 273,89$ мс, $p = 0,0001$), но с преимущественным возрастанием парасимпатических регуляторных влияний (RMSSD с $61,15 \pm 5,68$ до $87,9 \pm 25,82$ ед., $p = 0,04$), то есть повысились адаптационные возможности организма с преимущественной активацией автономного контура вегетативной регуляции.

Нормализация сниженной ОМС наблюдалась и в ортостазе, соответственно увеличились и все составляющие спектра (VLF с $1162,30 \pm 39,47$ мс до $4582,15 \pm 120,74$ мс, $p = 0,0001$, LF $1347,90 \pm 48,72$ мс, $12376,95 \pm 129,52$ мс, $p = 0,0001$, HF с $1354,25 \pm 22,21$ мс до $26336,93 \pm 162,12$ мс, $p = 0,0001$), что свидетельствовало об устранении дисфункции различных звеньев и уровней функционирования вегетативной нервной системы (SDNN с $47,61 \pm 9,92$ до $105,35 \pm 19,39$ ед., $p = 0,0001$, SKO с $0,05 \pm 0,003$ до $0,105 \pm 0,02$ ед., $p = 0,05$, ИВР с $198,07 \pm 47,24$ до $103,57 \pm 6,49$ ед., $p = 0,0002$, ИВСР с $0,99 \pm 0,43$ до $0,47 \pm 0,23$ ед., $p = 0,027$). Данная терапия привела к достоверному снижению (в 2 раза) в ортостазе индекса напряжения (ИН с $183,97 \pm 51,35$ ед. до $98,18 \pm 6,48$ ед., $p = 0,0013$), в 5 раз снизился индекс централизации (ИЦ с $0,86 \pm 0,37$ до $0,17 \pm 0,09$ ед., $p = 0,0006$), в 3 раза — суммарный индекс централизации (СИЦ с $1,85 \pm 0,89$ до $0,64 \pm 0,31$ ед., $p = 0,01$), то есть отмечалась коррекция гиперактивации центрального контура регуляции (адаптационное и гуморально-метаболическое звенья ВНС).

В группе сравнения при исследовании исходного вегетативного тонуса наблюдалось увеличение индекса напряжения (ИН с $77,44 \pm 22,37$ ед. до $104,75 \pm 16,92$ ед., $p = 0,04$), что указывало на сохранение процессов перенапряжения ВНС.

В ортостазе отмечалось увеличение ОМС (в 1,5 раза меньше, чем в основной группе) (ОМС с $3864,45 \pm 65,67$ до $28864,61 \pm 176,43$, $p = 0,0001$) с увеличением всех составляющих спектра, но в основном за счет симпатического звена вегетативной регуляции (соотношение возрастания HF/LF в основной группе 2, в группе сравнения 1,2), т.е. сохранялись перенапряжение и дисфункция звеньев ВНС.

Таким образом, оптимизированная схема терапии, направленная на коррекцию адаптационных нарушений у детей с гепатобилиарной патологией, проживающих в условиях воздействия неблагоприятных экологических факторов, в состав которой включены препараты, обладающие сочетанным анксиолитическим, ноотропным, стресспротекторным, антиастеническим, антигипоксическим, нейропротекторным и антидепрессивным (тенотен), а также элиминационным (энтегнин), антиоксидантным (гипоксен) продемонстрировала более высокую клиническую эффективность в нормализации адаптационно-компенсаторных процессов, что способствовало более оптимальному функционированию ВНС.

ВЫВОДЫ

У детей, проживающих в условиях санитарно-гигиенического неблагополучия, отмечаются клинические и функциональные признаки перенапряжения и истощения адаптационно-компенсаторных процессов в виде дисфункции отделов ВНС. Функциональная КИГ (исследование вегетативного тонуса, вегетативной реактивности и вегетативно-обеспечения деятельности) позволяет оценить критерии дезадаптации регуляторного, адаптационного и гуморально-метаболического звеньев ВНС, а её неинвазивность, простота использования, высокая информативность, отсутствие возрастных ограничений позволяют рекомендовать этот метод для мониторинга за состоянием адаптационно-компенсаторных систем у детей с гепатобилиарной патологией. Детям с гепатобилиарной патологией, проживающим в экологически неблагоприятных условиях, с целью коррекции адаптационных нарушений целесообразно на фоне базисной терапии (содержащей лекарственные средства элиминационного, антиоксидантного желчегонного

действия) включать препарат с вегетотропными свойствами — аффинно очищенные антитела к мозгоспецифическому белку S-100. Использование данного метода лечения позволяет добиться более выраженной положительной динамики со стороны клинической картины и показателей функционирования звеньев ВНС. С целью оценки эффективности используемой терапевтической схемы рекомендуется повторное исследование КИГ. При нормализации показателей необходимо проводить мониторинг состояния адаптационно-компенсаторных систем 1 раз в 6 месяцев. В качестве мониторинга использовать такие показатели функциональной кардиоинтервалографии с оценкой критериев дезадаптации регуляторного, адаптационного и гуморально-метаболического звеньев ВНС, как М, ВПР, ИВР, СКО, ПАПР, ОМС, RMSSD, SDNN, Мо, АМо, ИН, мощность ПВ, СВ, ГВ, ИЦ, ИВСР, СИЦ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аминова А. И., Маклакова О. А., Устинова О. Ю., Акатова А. А. Клинико-anamнестические особенности течения гепатобилиарных дисфункций у детей с химической контаминацией биосред // Российский журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии: Материалы Пятнадцатой Российской конференции «Гепатология сегодня». — М., 2010. — Т. 20. — С. 83.
2. Баевский Р. М. Математический анализ изменений сердечного ритма при стрессе / Р. М. Баевский, О. И. Кириллов, М. С. Клецкин — М., 1984. — 222 с.
3. Вейн А. М. Вегетативно-сосудистая дистония / А. М. Вейн, А. Д. Соловьева, О. А. Колосова // Медицина. — М., 1981. — 306 с.
4. Голованова Е. С., Толмачева О. Г., Маклакова О. А., Румянцева А. Н., Аминова А. И. Оценка клинической эффективности лечения гепатобилиарных нарушений у детей в условиях воздействия негативных факторов среды обитания. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология, 2012, № 6, с. 35–39
5. Зайцева Н. В. Методические рекомендации об обнаружении и определении 1,2-дихлорэтана и ряда ароматических углеводородов в биологическом материале методом газожидкостной хроматографии / Н. В. Зайцева — 1992.
6. Ильченко А. А. Терапия при дисфункциях билиарного тракта / Трудный пациент –2005. — № 3.
7. 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.
8. 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.