

МАТЕРІАЛИ ВСЕУКРАЇНСЬКОЇ НАУКОВО- ПРАКТИЧНОЇ КОНФЕРЕНЦІЇ

“ЕКОЛОГІЯ І ЗДОРОВ'Я ДІТЕЙ”

м. Чернівці

17-18 листопада 1999 року

УДК:616.36/369-053.2-06:616.594.14]-06:574.23

*В.Л.Балтєнков, Ю.Д.Годованець, І.Ф.Мешишен,
Н.А.Скращук, М.Г.Гінгуляк*

ПРОГНОЗУВАННЯ ЗАХВОРЮВАНЬ ГЕПАТОБІЛІАРНОЇ СИСТЕМИ У ДІТЕЙ, ЯКІ ПЕРЕНЕСЛИ «ХІМІЧНУ ІНТОКСИКАЦІЙНУ АЛОПЕЦІЮ»

Кафедра дитячих хвороб N1 (зав. – проф. Л.О.Безруков)
Буковинської державної медичної академії
Обласна дитяча клінічна лікарня N1 (гол. лікар – Р.Г.Андрійчук)

Резюме. Проведено багатофакторний кореляційний аналіз банку даних клініко-параклінічного обстеження дітей, які перенесли “хімічну інтоксикаційну алопецію” (“ХІА”), з урахуванням стану гепатобіліарної системи під час гострого періоду хвороби та подальшого диспансерного спостереження. Виявлено основні фактори ризику формування функціональних та органічних розладів печінки та жовчовивідних шляхів. Отримані дані підтверджені розрахунками атрибутивного, відносного ризику та відношенням ризику виникнення захворювань залежно від анамнезу, клінічних та параклінічних особливостей гострого періоду за методами клінічної епідеміології.

Ключові слова: діти, “хімічна інтоксикаційна алопеція”, гепатобіліарна система.

Вступ. Актуальною проблемою медицини сьогодення є виявлення та своєчасна діагностика захворювань, обумовлених впливом на організм шкідливих факторів зовнішнього середовища [3,4,10]. Саме такою хворобою є “хімічна інтоксикаційна алопеція” (“ХІА”), що відмічалася у 1988 році у дітей м.Чернівці.

Поряд із основною симптоматикою [1,9], що виділила клінічну картину в окреме захворювання (тотальна алопеція, підвищена реактивність центральної нервової системи та респіраторні розлади), увагу педіатрів привернув

стан гепатобіліарної системи, оскільки в процесі диспансерного спостереження відмічено зростання показників розповсюдженості функціональної та органічної патології печінки та жовчовивідних шляхів.

За даними літератури, гепатобіліарна система є однією з провідних систем організму, що беруть участь у процесах детоксикації та елімінації ксенобіотиків [2,13]. До оцінки токсичних ефектів хімічних сполук на різних рівнях структурно-функціональної організації живих систем доцільно використовувати диференційні та інтегральні підходи [8,15]. При цьому важливо визначити патогенетичне значення тих чи інших порушень функціонально-біохімічних процесів - від елементу системи до організму в цілому. Збільшення тривалості або інтенсивності дії хімічного агента викликає перебудову кореляційних зв'язків, що свідчить про напруження адаптаційних можливостей організму.

Використання факторного аналізу [5] під час дослідження кореляційних зв'язків між інтегрованими біологічними системами та підсистемами може надати суттєву допомогу у визначенні порогових концентрацій ксенобіотиків та бути одним із критеріїв розвитку процесів хронічної токсичності. Вирішальною ознакою шкідливої дії хімічних речовин, поряд із незворотнім характером пошкоджень, є зміна якості регулювання життєвих процесів. Тому включення до програми дослідження показників функціонального стану основних регулюючих систем організму, у тому числі імунітету та антиоксидантного захисту, виправдано і надає можливість попередньо виявити патологію на доклінічному рівні.

Мета дослідження. Вивчити основні фактори, що сприяли формуванню патології гепатобіліарної системи у дітей, які перенесли "хімічну інтоксикаційну алопецію". Дослідити можливості прогнозування захворювань. Виділити провідні напрямки профілактики та лікування функціональних та органічних розладів печінки та жовчовивідних шляхів.

Матеріали і методи. Вивченню підлягали дані клініко-лабораторного та функціонального обстеження дітей, які перенесли "ХІА" (93 чол.), з урахуванням гострого періоду захворювання та в катамнезі впродовж десяти років диспансерного спостереження. Комплекс параклінічного обстеження включав як загальноприйняті, так і спеціальні методики. Проведено загальноклінічні аналізи; біохімічні, імунологічні дослідження крові; дослідження показників системи антиоксидантного захисту (рівень відновленого глутатіону, ступінь активності глутатіонзалежних ферментів, СОД у еритроцитах крові, рівень МДА, SH-груп та середніх молекул у плазмі крові); функціональні методики (фракційне дуоденальне зондування, УЗО печінки та жовчовивідних шляхів). Отримані дані порівнювалися з параклінічними показниками обстеження дітей, які проживають у м.Чернівці та за результатами дослідження були визнані практично здоровими (100 чол.).

За отриманими даними щодо забруднення ґрунту 17 металами (М) та радіонуклідами (R), концентрація яких не перевищувала гранично допустиму концентрацію (ГДК), складено карту з визначенням екологічного характеру зон проживання дітей. Виведено середні величини забруднення ґрунту полювантами, коефіцієнти яких склали відповідно для М - $2,89 \pm 0,5$ ум. од., для R - $0,5 \pm 0,04$ ум. од. До першої ("умовно чистої") зони увійшли ті регіони міста, де вміст М у ґрунті становив менше за $2,89$ ум. од., а R - меншим за $0,5$ ум.

од. До другої, забрудненої поллютантами - кількість М більше за 2,89 ум. од., а R - більше за 0,5 ум. од. Математична обробка результатів дослідження проводилася за пакетом прикладних програм "STATGRAF" [6, 7]; оцінка показників ризику - за методами клінічної епідеміології [14].

Результати дослідження та їх обговорення. У гострому періоді захворювання у дітей відмічалися помірно виражені прояви з боку гепатобіліарної системи. Так, 5,4% постраждалих мали клінічні ознаки реактивного гепатиту, 44,1% - гострого холецистити, у 8,6% дітей діагностовано дискінезію жовчовивідних шляхів; у 19,4% дітей за ультразвукового обстеження виявлена деформація жовчного міхура. Впродовж наступних років, за даними диспансерного спостереження, зросла кількість скарг, що характеризують негативний стан печінки та жовчовивідних шляхів.

З метою виявлення основних факторів, що сприяли формуванню патологічних змін гепатобіліарної системи у дітей, вивчення можливості прогнозування та запобігання захворювань, проведено багатофакторний конвергуючий кореляційний аналіз. До банку даних включені результати клініко-параклінічного обстеження дітей під час гострого періоду захворювання та отримані впродовж подальшого диспансерного спостереження.

На основі проведеного багатофакторного кореляційного аналізу побудована математична модель, що характеризує формування патології гепатобіліарної системи у групі дітей, які постраждали внаслідок "ХІА":

$$Y(st)=0,54F1+0,49F2+0,03F3-0,1F4-0,23F5$$

Виділено п'ять основних факторів імовірності виникнення патології гепатобіліарної системи у дітей постраждалої групи:

* I-й фактор - найбільш значущий з погляду його діагностичної цінності ($r=0,54$). Включає клінічні прояви реактивного гепатиту у гострому періоді захворювання за наявності змін печінки та жовчовивідних шляхів (збільшення правої долі печінки, ущільнення жовчних ходів, інфільтрація судин печінки) на УЗД у дітей, які мають фонову патологію шлунково-кишкового тракту;

* II-й фактор ($r=0,49$) - підтверджений діагноз "аномалія жовчного міхура" за даними деформації або згину жовчного міхура на УЗД за одночасного підвищення активності лужної фосфатази та зміни в динаміці активності ГлСТ. Це свідчить про взаємозв'язок між наявністю у патогенезі хвороби проявів холестазу та зміненням процесом антиоксидантного захисту організму;

* III-й фактор ($r=0,03$) - наявність дисамаглобулінемії за біохімічного дослідження крові під час гострого періоду захворювання (збільшення фракції J2- та B-глобулінів) та збереження змін імунологічного статусу дітей. Даний фактор свідчить про порушення білковосинтезуючої функції печінки у дітей під час гострого періоду захворювання і зниження рівня киснево-залежних нейтрофільних лейкоцитів крові та їх рецелторної активності в динаміці диспансерного спостереження;

* IV-й фактор ($r=-0,01$) характеризує зміни, що спостерігаються в системі антиоксидантного захисту організму дітей: зниження рівня ГлSH та активності глутатіонзалежних ферментів на фоні зменшення показників

клітинного імунітету. Це вказує на погіршення функціонально-метаболічної активності нейтрофільних лейкоцитів крові, враховуючи НСТ-тест із зниженням ступеня активності ферментів антиоксидантного захисту організму;

* V-й фактор ($r=-0,23$) характеризує формування патології жовчного міхура - ущільнення стінок згідно даних сонографічного обстеження під час гострого періоду захворювання у дітей, що мають обтяжену спадковість.

Найбільше впливають на формування патології гепатобіліарної системи I-й та II-й фактори, що мають вищі коефіцієнти кореляції до величини Y. Тому їх діагностичні критерії є більш істотними для визначення діагнозу. Найменше значення за абсолютною величиною коефіцієнта кореляції має III-й фактор. Це пов'язано з тим, що його ознаки не є специфічними тільки для патології гепатобіліарної системи. Вектор із знаком "+" вказує на пряму залежність між зростанням значення показника даного фактора та імовірністю захворювання гепатобіліарної системи у дитини. Значущість IV-го фактора за абсолютним показником є незначною, тому введена у формулу із знаком "-". Тобто ознаки, які увійшли до цього фактора, також не є специфічними, із зростанням його абсолютної величини зменшується вірогідність виникнення патології гепатобіліарної системи конкретної дитини. Незначною є значущість V-го фактора за абсолютною величиною. Це, мабуть пов'язано з тим, що до нього увійшли ознаки, що характеризують загальні принципи формування патології жовчного міхура у дітей із обтяженою спадковістю щодо захворювань гастроентерологічної та гепатобіліарної системи.

За даними багатфакторного аналізу у патогенезі ураження печінки та жовчовивідних шляхів досліджуваної групи дітей можна виділити синдроми цитолізу, холестазу, мезенхімально-запальної реакції, які відмічалися вже під час гострого періоду та частково утримувалися впродовж наступних років диспансерного спостереження. З урахуванням даних літератури [12], вищенаведені фактори можна охарактеризувати як "синдром малої печінкової недостатності". Беручи до уваги особливості клінічних проявів, це вкладається в клініку «токсичної гепатопатії» легкого, та у деяких випадках - середнього ступеня важкості [11]. Роль імунологічних факторів у формуванні патології гепатобіліарної системи є однією з провідних, враховуючи пролонгований характер перебігу захворювань. Універсальний характер системи антиоксидантного захисту організму щодо механізмів детоксикації ксенобіотиків також вплинув на формування цієї патології.

Отримані дані підтверджуються розрахунками атрибутивного (AR), відносного ризику (RR) та відношенням ризику (OR) виникнення захворювань залежно від анамнезу, клінічних та параклінічних особливостей гострого періоду за методами клінічної епідеміології [14].

Беручи до уваги екологічне неблагополуччя регіону впродовж останніх років, існує можливість зростання показників розповсюдженості захворювань гепатобіліарної системи з урахуванням характеру зон проживання дітей. Для проведення дослідження у цьому напрямку було сформовано дві клінічні групи спостереження: групу "А" склали 19 дітей, які проживали в "умовно чистій" зоні; групу "Б" - 65 дітей, які після перенесеної хвороби мешкали в районах міста, забруднених металами та радіонуклідами, що вірогідно впливає на збільшення частоти випадків функціональної патології

Ризик виникнення функціональних та органічних захворювань гепатобілярної системи у дітей, які перенесли "ХІА"

Показники ризику	Фактори ризику				
	Обтяжена спадковість щодо патології гепатобіл. системи	Реактивний гепатит та холецистит у гострому періоді	Дані УЗД		
			Збільшення прав. долі печінки	Інфільтр. судин печінки	Ущільнення жовчних ходів
		Холецистит			
RR	1,3	4,5	2,0	1,4	1,4
95% CI:	(0,9-1,3)	(3,5-5,5)	(1,2-2,8)	(0,6-2,2)	(0,8-2,0)
AR	0,2	0,7	0,4	0,2	0,2
OR	2,3	24,8	5,7	2,4	2,6
95% CI:	(1,7-2,9)	(23,8-25,8)	(4,6-6,8)	(1,2-3,6)	(1,4-3,8)
Pst	P>0,05	P<0,05	P<0,05	P>0,05	P<0,05
X	2,2	90,2	22,0	3,1	4,1
		Дискінезія жовчовивідних шляхів			
RR	0,9	0,4	1,1	0,7	0,6
95% CI:	(-0,1-1,9)	(0,9-1,8)	(0,4-1,5)	(-0,3-1,7)	(-0,4-1,6)
AR	-0,1	-0,4	0,03	-0,2	-0,3
OR	1,4	0,2	1,1	0,5	0,3
95% CI:	(0,6-2,2)	(-1,3-1,8)	(0,1-2,1)	(-0,9-1,9)	(0,2-0,4)
Pst	P>0,05	P>0,05	P>0,05	P>0,05	P>0,05
X	0,1	0,3	0,02	1,1	2,8

жовчовивідних шляхів.

Атрибутиваний ризик виникнення патології, з урахуванням зон проживання дітей, за даними клінічної епідеміології складає 19%, відносний ризик-1,73 (95%CI:1,43-2,0, P>0,05, X =4,8); відношення ризику - 2,2 (95%CI:2,2-2,4, P>0,05, X =4,8).

Діти, які проживають в зоні екологічного неблагополуччя і мають спадкову схильність до захворювань шлунково-кишкового тракту та гепатобілярної системи, перинатальну патологію, клінічні прояви атопічного діатезу в анамнезі, складають сенситивну групу щодо виникнення патології печінки та жовчовивідних шляхів та потребують цілеспрямованого обстеження з метою її верифікації.

До загальноприйнятого комплексу лікувально-реабілітаційних заходів, починаючи з гострого періоду захворювання, необхідно включати компоненти, що підвищують функціональну активність імунної та антиоксидантної систем організму. Слід враховувати всі особливості патогенезу ураження гепатобілярної системи, а не тільки нозологічну спрямованість, що впливає на ефективність лікувально-реабілітаційних заходів.

Висновки.

1. Формування патології гепатобілярної системи у дітей, які перехворіли на "ХІА", носить багатофакторний характер. Серед них: перенесений реактивний гепатит у гострому періоді захворювання, деформація жовчного міхура, прояви холестазу, клінічні та параклінічні ознаки зміненої реактивності організму та системи антиоксидантного захисту, обтяжена спадковість

щодо гастроентерологічної патології. Визначення характеру ураження вказаної системи, прогнозування формування патології в динаміці, обґрунтування лікувально-профілактичних заходів необхідно проводити, враховуючи всі названі компоненти.

2. У дітей, що постраждали внаслідок "ХІА", у динаміці диспансерного спостереження відзначається вірогідне збільшення функціональних розладів жовчовидільної системи в групі, яка впродовж наступних років мешкала в екологічно несприятливій зоні.

3. З метою виявлення ранніх доклінічних змін на рівні регуляторних систем організму під час обстеження дітей слід використовувати показники імунного захисту, прооксидантної та антиоксидантної систем, функціональні методи дослідження печінки та жовчовивідних шляхів.

Література. 1. Банит А.С., Пенишкевич И.Т., Разумеева Г.И., Бережной В.В. О химической интоксикации у детей г.Черновцы //М-лы Всес. конфер. с уч. инстр. специалистов "Медико-экологические проблемы охраны здоровья матери и ребенка": Тез.докл.- Черновцы, 1991.- С.38-39. 2. Власова С.Н., Шабунина Е.И., Пересмеина А.И. Активность глютатионзависимых ферментов эритроцитов при хронических заболеваниях печени у детей//Лаб.дело.-1990.-№8. - С.19-21. 3. Вельтищев Ю.Е. Экологически детерминированная патология детского возраста// Российский вестник перинатологии и педиатрии.-1996.-Т1-№2.-С.5-9. 4. Влияние низких доз ионизирующей радиации и других факторов окружающей среды на организм/Под ред. д.м.н. Руднева М.И.-К.:Наукова думка,1994.-198с. 5. Голиков С.Н., Саноцкий И.В., Тиунов Л.А. Общие механизмы токсического действия. – Ленинград:Медицина,1986. - 280с. 6. Григорьев С.Г., Левандовский В.В., Перфилов А.М., Юнкеров В.И. Пакет прикладных программ "STATGRAF" на персональном компьютере: Практ.пособие по обработке результатов мед.-биологич исследований.- Санкт-Петербург, 1992.-102с. 7. Гублер Е.В. Вычислительные методы анализа и распознавания патологических процессов.-Л.:Медицина, Ленингр. отд.,1987.-249с. 8. Ершов Ю.А., Плетнева Т.В. Механизмы токсического действия неорганических соединений.-М.:Медицина,1989.-272с. 9. Зербино Д.Д., Резник Л.Н., Бабак И.Д. Исследование химической болезни детей в г.Черновцах (1988-1989гг)//Матер.Всес.научн.-практ. конференции с участием иност. специалистов «Мед.-эколог. проблемы охраны здоровья матери и ребенка:Тез.докл.-Черновцы,1991.-С.42-44. 10. Лук'янова О.М., Антикін Ю.Г. Наукові підсумки виконання національної програми "Діти Чорнобиля" //ПАГ-1992.-N37. - С.3-5. 11. Лужников Е.А. Клиническая токсикология: Уч.пособие.-М.:Мед., 1982.-368с. 12. Передерий В.Г., Хмельевский Ю.В., Коноплева Л.Ф. и соавт. Клиническая оценка биохимических показателей при заболеваниях внутренних органов.- К.:Здоров'я, 1993.-192с. 13. Domingo J.L., Corbella J. Areview of the health harrards from gallium exposure//Frens.Elem.Med.-1991.-Vol.8,N2.-P.56-64. 14. Fletcher R.H., Fletcher S.W., Wagner E.K. Clinical epidemiology - the essentials// William & Wilkins, Baltimore / London, 1982.-223p. 15. Mender A.A., Forres J.R. Hepatitis cronica actova//Rev.cub. Med.- 1989.- V0L 28.-N30.-P.251-264.

PROGNOSTICATING DISEASES OF THE HEPATOBILIARY SYSTEM IN CHILDREN WHO SUFFERED FROM "CHEMICAL INTOXICATION ALOPECIA"

V.L.Baltencov, Yu.D.Hodovanets, I.F.Meshchyshen, N.A.Skrashchuk, M.G.Ginguliak

Abstract. We have carried out a polyfactor correlation analysis of a pool of findings of a clinico-paraclinical survey of children who suffered from "chemical intoxication alopecia" ("CIA"), taking into consideration the state of the hepatobiliary system at the time of an acute stage of the disease and further follow-up observation. The chief factors of the development of the functional and organic disorders of the liver and bile passages have been revealed. The obtained data have been confirmed by calculations of attributive relative risk and the ratio of the risk of disease appearance, depending on the anamnesis, clinical and paraclinical peculiarities of the acute period in accordance with methods of clinical epidemiology.

Key words: children, "chemical intoxication alopecia", hepatobiliary system.

Bukovinian State Medical Academy (Chernivtsi)