

Аннотация
диссертационной работы
БАТЫРБЕКОВОЙ ЛАЗАТ САРСЕНБАЕВНЫ
на тему: «Состояние гепатобилиарной системы у населения Приаралья»
на соискание степени доктора философии (PhD)
по специальности 6D110100 «Медицина»

Научные консультанты: д.м.н., Сакиев Канат Зекенович
д.м.н., профессор Аманбекова Айгуль Укеновна
Научный зарубежный консультант:
MD, MPhil, Dr.Med Гржибовский Андрей Мечиславович

Актуальность:

В настоящее время патология гепатобилиарной системы остается актуальной проблемой. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) в мире насчитывается более 2 млрд. человек, страдающих заболеваниями печени [Ильченко А.А. - 2011]. Только в странах СНГ ежегодно регистрируется от 500 тыс. до 1 млн. человек, страдающих той или иной печеночной патологией [Ивашкин В.Т. - 2012]. По данным экспертов ВОЗ, каждая пятая женщина и каждый десятый мужчина в Европе страдают патологией печени и желчевыводящих путей [ВОЗ. Информационный бюллетень № 328. - 2009].

В этиологии нарушение функции гепатобилиарной системы доля факторов окружающей среды может составлять от 14 до 36%. В районах с неблагоприятной экологической обстановкой гепатобилиарная патология встречается в 3–4 раза чаще, чем на условно «чистых» территориях [Баранов А.А. – 2012; Фаустов А.С., Попов С.В. - 2014].

Одним из неблагоприятных регионов в Казахстане является Приаралья. В работах отечественных и зарубежных исследователей определены загрязнение окружающей среды (реки Сырдарьи) сульфатами, нитратами и магнием и солями тяжелых металлов (медью, кадмий, цинк, свинец и никель) превышающие ПДК несколько раз [Альназарова А.Ш. - 2010; Оракбай Л.Ж. - 2010; Rakhmatullaev Sh. - 2017]. Поступая в организм соли тяжелых металлов могут приводить к дисбалансу микроэлементов. Самым агрессивным путем поступление загрязняющих химических веществ является дыхательный путь в виде соли – пылевой аэрозоли. Суммарная нагрузка дисбаланса биоэлементов может быть причиной возникновения заболеваний гепатобилиарной системы, которую выполняет главную детоксикационную функцию в организме [Аксенова, О.И. 2011; Рахманин Ю.А. 2004.].

Следовательно, комплексное изучение состояния гепатобилиарной системы у взрослого населения Приаралья и в эксперименте при дисбалансе биоэлементов является актуальной проблемой и позволяет раскрыть механизм возникновения патологии гепатобилиарной системы в данном регионе.

Цель исследования: Установить особенности клинико-функциональных изменений гепатобилиарной системы и микроэлементного состава крови у взрослого населения, проживающего в экологически неблагоприятных зонах Приаралья, и оценить морфологические изменения печени в эксперименте при воздействии мелкодисперсной осажденной пыли зоны катастрофы Приаралья.

Задачи исследования:

1. Провести клинико-функциональные исследования гепатобилиарной системы и определить структуру, распространенность у населения Приаралья.

2. Оценить микроэлементный состав крови при патологии гепатобилиарной системы у населения Приаралья проживающих в зоне кризиса и катастрофы.

3. Изучить морфологические изменения печени и микроэлементный состав у экспериментальных животных при подостром и хроническом ингаляционном воздействии мелкодисперсной осажденной пылью воздуха зоны катастрофы Приаралья;

4. Разработать прогностическую модель развития хронического криптогенного гепатита у взрослого населения, проживающего в экологически неблагоприятных зонах Приаралья.

Научная новизна работы:

1. Комплексное клинико – функциональное исследование взрослого населения, проживающего в экологически неблагоприятных зонах Приаралья, показало высокий риск развития хронического криптогенного гепатита с персистирующим течением с минимальной степенью активности и изменения микроэлементного состава крови – снижение цинка и повышение меди.

2. Экспериментальное исследование показало, что хроническое воздействие мелкодисперсной осажденной пыли воздуха зоны катастрофы Приаралья вызывает воспалительные изменения гепатоцитов и умеренный фиброз печени перипортальной области, снижение цинка и повышение меди в крови и паренхиме печени животных.

3. Разработанная математическая модель позволила определить группу риска по развитию хронического криптогенного гепатита среди взрослого населения проживающего в зонах кризиса и катастрофы Приаралья.

Материалы и методы:

Работа проводилась на 2 этапа.

На первом этапе проводились клинико-функциональное исследование взрослого населения выделенных зон Приаралья Кызылординской области: катастрофы – г.Аральск и п.Айтеке – би; кризиса – п.Жосалы. п.Жалагаш и п.Шиели. Зоной контроля определен п.Атасу Карагандинской области. Осмотрено 4381 лиц.

Критерием включения явились: 1) время проживания взрослого человека в зоне экологического неблагополучия более 5 лет; 2) возраст от 18-69 лет; 3)

практический здоровое взрослое население Приаралья проживающего в зонах катастрофы и кризиса;

Критерием исключения явились: 1) наличие контакта на рабочем месте с производственными факторами выше 2 класса вредности и опасности; 2) больные состоящие на диспансерном учете с заболеваниями гепатобилиарной системы (вирусные гепатиты, алкогольный гепатит, аутоиммунный гепатит, неалкогольная жировая болезнь печени, киста и рак печени);

- больные социально значимыми заболеваниями.

Медицинский осмотр включал консультацию терапевта и анализ амбулаторных карт обследованных лиц, анкетирование по шкале CAGE, ультразвуковое исследование брюшной полости и ЭКГ. Биохимические исследования крови: аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза, гамма-глутамилтранспептидаза, щелочная фосфатаза, холестерин, билирубин, общий белок, альбумин, гамма глобулин, глюкоза, триглицериды и церрулоплазмин. Биохимический анализ проводился на полуавтоматическом анализаторе StarDust MC-15 с использованием реактивов DyaSys фирмы «Ордамед».

Проведены химические исследования по выявлению концентрации 5 микроэлементов в крови – меди (Cu), цинка (Zn), селена (Se), железа (Fe), йода (I) на атомно-абсорбционном спектрометре МГА-915 фирмы «Люмекс».

Второй этап - проведение экспериментального исследования гепатобилиарной системы животных при ингаляционной заправке мелкодисперсной осажденной пыли зоны катастрофы Приаралья (г.Аральск) с определением в крови биохимических показателей печени, микроэлементы (медь, цинк, селен, железо и йод) в крови и печени животных атомно-абсорбционным методом. После окончания срока эксперимента проводилась морфологическое исследование печени животных на специализированном компьютеризованном комплексе фирмы «Leica microsystems» (Швеция) с микроскопом «Leica DM1000», специально предназначенного для изучения гистологических препаратов при 100, 200 и 400 - кратных увеличениях с цветным микрофотографированием.

С целью оценки характера патоморфологических изменений печени животных использовали гистологические критерии степени активности процесса, рекомендованные R.G.Knodel et al.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Взрослое население Приаралья, проживающее в зоне катастрофы в 1,5 раза и кризиса в 1,4 раза чаще страдают патологией гепатобилиарной системы, чем в зоне контроля. Расчет отношений шансов (OR) показал, что риск развития хронического криптогенного гепатита у взрослого населения, проживающего в зоне кризиса 4,1 раза и зоны катастрофы в 13,3 раза выше, чем в зоне контроля.

2. Особенностью клинико – функциональных проявлений хронического криптогенного гепатита у взрослого населения, проживающего в зоне кризиса и катастрофы, имеет персистирующее течение с минимальной

степенью активностью и изменение микроэлементного состава – снижение цинка и повышение меди.

3. Хроническое воздействие мелкодисперсной осажденной пыли зоны катастрофы Приаралья у экспериментальных животных вызывает воспалительные изменения гепатоцитов с минимальной цитолитической и холестатической активностью и умеренный перипортальный фиброз печени, сопровождающиеся снижением цинка и повышением меди.

4. Проведенный логистический регрессионный анализ установил показатели, которые дают возможность определить группу риска по развитию хронического криптогенного гепатита среди взрослого населения Приаралья, проживающего в зоне экологического кризиса и катастрофы: место проживания (неблагоприятный регион), время проживания, ферменты цитолиза и холестаза (аланинаминотрансфераза, гамма-глутамилтранспептидаза, щелочная фосфатаза), медь и цинк в крови.

Практическая и теоретическая значимость

На основании расчетов отношений шансов установлен высокий риск развития хронического криптогенного гепатита у взрослого населения Приаралья, проживающего в зоне кризиса и катастрофы.

Разработанная прогностическая математическая модель, включающая 7 предикторов: место проживания (неблагоприятный регион), время проживания, ферменты цитолиза и холестаза (аланинаминотрансфераза, гамма-глутамилтранспептидаза, щелочная фосфатаза), медь и цинк в крови, с 85% вероятностью позволяет определить группы риска по развитию хронического криптогенного гепатита среди взрослого населения Приаралья, что позволит улучшить качество не только ранней диагностики, но и профилактических мер.

Внедрение результатов в практику

Результаты научно-исследовательской работы внедрены в научно-исследовательских работах «Института общественного здравоохранения и профессионального здоровья» и практической работе «КГП Поликлиники №5 г. Караганды», что позволило расширить представление о состоянии гепатобилиарной системы при влиянии экологической нагрузки на населения и влияние седиментированной пыли на печень в экспериментальных исследованиях. Получено акты внедрения на свидетельство о государственной регистрации прав на объект авторского права №1879 от 20 февраля 2019 года «Критерии оценки поражения печени у взрослого населения экологического неблагополучия Приаралья» и методические рекомендации для врачей «Алгоритм определения структуру терапевтической заболеваемости у взрослого населения Приаралья Кызылординской области».

Связь диссертации с другими научно-исследовательскими работами
Диссертация выполнялась в КГМУ в рамках программно-целевой научно-исследовательской работы «Комплексные подходы в управлении состоянием здоровья населения Приаралья».

Апробация работы

Основные положения и результаты работы доложены на III Международных научно практической конференции с участием «Новые задачи современной медицины (Санкт-Петербург. Россия, 26 декабря 2015 г.), Международных научно практической конференции молодых ученых с участием «Мир науки и молодежь: достижение и перспективы» (г.Караганда 26 февраля 2015г.), Международных научно практической конференции «Развитие науки в 21 веке» (г.Харьков, Украина, 11 апреля 2015 г.), Международный форум «Современные методологические проблемы изучения, оценки и регламинтирования факторов окружающей среды, влияющих на здоровье человека» (Москва. РФ. 15-16 декабря 2016 г.), Международный конгресс эпидемиологов «Healthy Living» (Maastricht-The Netherlands, 25-27 июнь 2015г.), научный форум «Медицина, химия и биология» (Москва. РФ. 2019 г.)

Результаты диссертационной работы доложены в НАО «Медицинский Университет Караганды» на заседании кафедры «Общая врачебная практика №2» протокол №11 от 06 мая 2019 года и на заседании «Научного экспертного совета» протокол №5 от 04.12.2019года.

Публикации:

По материалам диссертации опубликовано 25 работ, в том числе в изданиях, 8 статьи рекомендованных Комитетом по контролю в сфере образования и науки МОН РК и ВАК в том числе 2 интеллектуальная собственность авторского права, государственной регистрации №0313 от 17 февраля 2016 года и №1879 от 20 февраля 2019 года, 1 методические рекомендации, 2 статья в журнале входящих в базу Scopus «Медицина труда и промышленная экология», «Biomedical and Pharmacology Journal». Остальные 15 статьи опубликованы в сборниках материалах региональных, зарубежных конференции и журналах.

Выводы:

1. Частота заболеваний гепатобилиарной системы у взрослого населения Приаралья, проживающего в зоне катастрофы превышают показатели контрольной зоны в 1,5 раза, а в зоне - в кризиса в 1,4 раза.

Структура гепатобилиарной патологии населения зоны катастрофы Приаралья представлена хроническим некалькулезным холециститом (59,0%), хроническим криптогенным гепатитом (24,0%) и НАЖБП (13,0%).

В зоне кризиса наиболее чаще выявлен хронический некалькулезный холецистит (76,0%), хронический криптогенный гепатит составил 9,0%, и НАЖБП – 8,0%.

Хронический криптогенный гепатит в зоне катастрофы имеет вероятность (OR) развития 13,3 раза выше, чем в зоне контроля, в зоне кризиса вероятность выше в 4,1 раза контрольной зоны..

2. Хронический криптогенный гепатит у взрослого населения, проживающего в зоне кризиса и катастрофы Приаралья, имеет персистирующее течение с минимальной степенью активности (АЛАТ $54,4 \pm 1,7$ и $55,7 \pm 1,2$, АСАТ $53,1 \pm 2,6$ и $53,5 \pm 1,4$, ЩФ $158,8 \pm 7,9$ и $119,2 \pm 3,1$). У

больных с хроническим криптогенным гепатитом данных территорий установлено достоверное повышение меди (1463,7 и 1467,2 мкг/л), снижение цинка (3519,4 и 3543,8 мкг/л) и некоторое снижение селена (48,7 и 48,2 мкг/л), железа (267,2 и 296,2 мг/л) и йода (3,8 и 3,9 мкг/л).

3. Хроническое воздействие на экспериментальных животных мелкодисперсной осажденной пыли зоны катастрофы Приаралья, содержащей 74% сульфатов и тяжелые металлы (свинец, медь и кадмий), превышающие нормативное значение, вызывает воспалительные изменения с лимфоидной инфильтрацией гепатоцитов и умеренный перипортальный фиброз печени. Воспалительные изменения печени характеризуются минимальной цитолитической (АСАТ в 4,8 раза выше нормативных показателей) и холестатической (ЩФ в 3,1 раза выше нормативных показателей) активностью. Установлено повышение меди в крови и в паренхиме печени в 1,3 раза, снижение цинка в паренхиме печени в 2,6 раза от референтных значений.

4. Разработанная математическая модель позволяет с вероятностью 85% прогнозировать группу риска по развитию хронического криптогенного гепатита среди населения, проживающего в зонах катастрофы и кризиса Приаралья Кызылординской области, с установленными предикторами: место проживания (неблагоприятный регион), время проживания, ферменты цитолиз и холестаза (аланинаминотрансфераза, гамма-глутамил-транспептидаза, щелочная фосфатаза), медь и цинк в крови, что позволит улучшить раннюю диагностику и своевременное проведение профилактических мер.

Исполнитель: Батырбекова Л.С.