

Федеральное бюджетное учреждение науки
«Федеральный научный центр медико-профилактических технологий
управления рисками здоровью населения»

Н.В. Зайцева, О.Ю. Устинова, А.И. Аминова

**ГИГИЕНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ НАРУШЕНИЯ
ЗДОРОВЬЯ ДЕТЕЙ ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ
ХИМИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ СРЕДЫ ОБИТАНИЯ**

*Под общей редакцией чл.-корр. РАМН, д-ра мед. наук,
профессора Н.В. Зайцевой*

Пермь 2011

Авторы:

Н.В. Зайцева (гл. 1, 2, 3, 4, 5),
О.Ю. Устинова (гл. 1, 2, 3, 4, 5),
А.И. Аминова (гл. 1, 2, 3, 4, 5),
О.А. Маклакова (гл. 1, 4),
А.А. Акатова (гл. 2),
М.А. Землянова (гл. 2),
С.В. Фарносова (гл. 2),
М.А. Сафонова (гл. 3),
Е.Ю. Минченко (гл. 3),
К.П. Лужецкий (гл. 5),
О.В. Возгомент (гл. 5)

УДК 613.614(470)

Г46

Рецензент

доктор медицинских наук, профессор *В.А. Хорошавин*
(Управление Роспотребнадзора по Пермскому краю)

Г46

Гигиенические аспекты нарушения здоровья детей при воздействии химических факторов среды обитания / под ред. Н.В. Зайцевой. – Пермь: Книжный формат, 2011. – 489 с.

ISBN 978-5-91-754-118-1

Обобщены результаты научных исследований, выполненных сотрудниками ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения». Раскрыты особенности течения ряда наиболее распространенных неинфекционных соматических заболеваний детского возраста, обусловленных длительным воздействием техногенных химических факторов. Приведены результаты оценки содержания химических веществ техногенного происхождения в биосредах детей с патологией внутренних органов. Методом построения однофакторных и многофакторных моделей доказано влияние промышленных токсикантов на течение хронической неинфекционной патологии. Представлены клинико-лабораторные особенности формирования соматических заболеваний у детей с контаминантной нагрузкой биосред. Предложены стандарты диагностики бронхиальной астмы, хронического гастродуоденита, медицинские технологии верификации гепатобилиарной патологии, заболеваний щитовидной железы у детей, проживающих в условиях санитарно-гигиенического неблагополучия.

Исследования базируются на принципах доказательной медицины и представляют интерес с точки зрения применения современных технологий экологического и эпидемиологического анализа.

Монография предназначена для санитарных врачей, педиатров, преподавателей и студентов высших учебных медицинских и естественнонаучных образовательных учреждений.

Руководство предназначено для специалистов аналитических лабораторий системы Роспотребнадзора, научно-исследовательских институтов, работающих в области гигиены окружающей среды и защиты прав потребителей, аспирантов, студентов старших курсов медицинских вузов.

УДК 613.614(470)

ISBN 978-5-91-754-118-1

© Зайцева Н.В., Устинова О.Ю., Аминова А.И. и др., 2011
© ФБУН «Федеральный научный центр
медико-профилактических технологий
управления рисками здоровью
населения» Роспотребнадзора, 2011

ОГЛАВЛЕНИЕ

Оглавление	3
Термины и определения	5
Аббревиатуры	7
Введение	8
Глава 1. Особенности заболеваемости детского населения на территориях санитарно-гигиенического неблагополучия	13
Список литературы	46
Глава 2. Бронхиальная астма	72
2.1. Бронхиальная астма у детей, проживающих в условиях санитарно-гигиенического неблагополучия	72
2.2. Особенности формирования бронхиальной астмы у детей, проживающих в условиях сочетанного воздействия геотехногенных факторов.....	92
Патогенетические особенности развития и течения БА у детей в условиях неблагоприятных воздействия химических факторов природного и техногенного происхождения.....	103
2.3. Стандарт диагностики бронхиальной астмы.....	107
2.3.1. Алгоритм клинической диагностики бронхиальной астмы у детей, проживающих в условиях санитарно-гигиенического неблагополучия.....	107
2.3.2. Протокол и стандарт диагностики бронхиальной астмы, формирующейся при воздействии геотехногенных факторов	117
2.4. Влияние социально-экономических факторов на особенности формирования бронхиальной астмы у детей, проживающих на территории санитарно-гигиенического неблагополучия.....	132
Список литературы	146
Глава 3. Хронический гастродуоденит	155
3.1. Особенности формирования, клиники и диагностики хронического гастродуоденита у детей, проживающих на территориях санитарно-гигиенического неблагополучия	155
3.2. Метод клинико-лабораторной оценки степени повреждения слизистой оболочки желудка у больных с экомодифицированным хроническим гастродуоденитом.....	189

3.3. Протоколы диагностики и лечения хронического гастродуоденита у детей, ассоциированного с неблагоприятным воздействием химических факторов среды обитания.....	201
3.4. Особенности клиники и диагностики хронического гастродуоденита, ассоциированного с <i>Helicobacter pylori</i> , у детей, проживающих в условиях санитарно-гигиенического неблагополучия.....	226
Приложение к главе 3.1.....	240
Приложение к главе 3.2.....	261
Приложение к главе 3.4.....	269
Список литературы.....	273
Глава 4. Гепатобилиарные дисфункции.....	291
Особенности клиники и диагностики гепатобилиарных нарушений у детей, проживающих на территориях санитарно-гигиенического неблагополучия.....	291
Приложения к главе 4.....	337
Приложение А.....	337
Приложение В.....	356
Список литературы.....	373
Глава 5. Заболевания щитовидной железы, обусловленные сочетанным воздействием техногенных факторов и природного йоддефицита.....	381
5.1. Особенности течения и диагностики йоддефицитных заболеваний у детей, проживающих на территории санитарно-гигиенического неблагополучия	381
5.2. Особенности формирования и ранней диагностики аутоиммунного тиреоидита у детей в условиях повышенной антропогенной нагрузки.....	422
Приложение к главе 5.....	458
Приложение к главе 5.1.....	458
Приложение «А» к главе 5.2.....	467
Приложение «Б» к главе 5.2.....	470
Приложение «В» к главе 5.2	474
Список литературы.....	477

ТЕРМИНЫ И ОПРЕДЕЛЕНИЯ

Адаптационный эффект – эффект повышения функциональных способностей организма как целого и/или его способностей противостоять какой-либо нагрузке.

Аллергическая реакция – приобретенная повышенная чувствительность организма к веществам (аллергенам), обусловленная иммунологическими механизмами.

Биотрансформация ксенобиотика – химическое превращение молекул ксенобиотика, его метаболизм.

Доза – основная мера экспозиции, характеризующая количество химического вещества, воздействующего на организм.

Заболевание, связанное с окружающей средой, – любое заболевание, возникающее непосредственно или опосредованно, полностью или частично в результате воздействия факторов окружающей среды на человека.

Индекс опасности (Hazard index, HI) – сумма коэффициентов опасности для веществ с однородным механизмом действия или сумма коэффициентов опасности для разных путей поступления химического вещества.

Интоксикация – патологическое состояние, вызванное общим действием на организм токсических веществ экзогенного или эндогенного происхождения.

Коэффициент опасности (Hazard quotient, HQ) – отношение воздействующей дозы (или концентрации) химического вещества к его безопасному (референтному) уровню воздействия.

Ксенобиотик – чужеродное вещество, химическое соединение, не присутствующее в норме в организме.

Кумуляция – накопление химического соединения в организме, органах или тканях в результате воздействия его повторных доз.

Референтная доза (концентрация) – суточное воздействие химического вещества в течение всей жизни, которое по имеющимся современным данным не приводит к возникновению неприемлемого риска для здоровья чувствительных групп населения.

Риск для здоровья – вероятность развития неблагоприятных последствий для здоровья отдельных индивидуумов или группы лиц, подвергшихся определенному воздействию химических веществ.

Токсикант (синонимы – токсическое вещество, яд) – химический компонент окружающей среды, поступающий в количестве (реже в качестве), не соответствующем врожденным или приобретенным свойствам организма, и поэтому не совместимый с его жизнью.

Удельный комбинаторный индекс загрязнения воды (УКИЗВ) – показатель, рассчитываемый для водных объектов Пермского края по 14–15 загрязняющим веществам. Значение УКИЗВ может варьироваться в водах различной степени загрязненности от 1 до 16. Большему значению индекса соответствует худшее качество воды в различных створах (пунктах).

Факторы риска – факторы, провоцирующие или увеличивающие риск развития определенных заболеваний.

Экскреции – выведения вещества из организма в окружающую среду.

Экспозиция – мера контакта организма с химическим агентом. Учитывает временные характеристики контакта и уровни содержания химического агента в среде обитания.

Элиминация – процесс, приводящий к снижению концентрации веществ в крови, органах и тканях.

АББРЕВИАТУРЫ

АИТ – аутоиммунный дефицит
АЛАТ – аланинаминотрансфераза
АОА – антиоксидантная активность
АСАТ – аспартатаминотрансфераза
БА – бронхиальная астма
ГБП – гепатобилиарная патология
ДГР – дуоденогастральный рефлюкс
ДФА – дифениламиновый показатель
ДПК – двенадцатиперстная кишка
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
ИФА – иммуноферментный анализ
ЙДЗ – йоддефицитные заболевания
ЛПВП – липопротеиды высокой плотности
ЛПНП – липопротеиды низкой плотности
МДА – малоновый диальдегид
МКБ – международная классификация болезней
МЭС – медико-экономические стандарты
СРБ – С-реактивный белок
УЗИ – ультразвуковое исследование
ФГДС – фиброгастроудоденоскопия
ФИ – фагоцитарный индекс
ФК – функциональный класс
ФЧ – фагоцитарное число
ХГ – хронический гастрит
ХГД – хронический гастродуоденит
ЩЖ – щитовидная железа
ЦИК – циркулирующие иммунные комплексы
ЦНС – центральная нервная система
ЯБ – язвенная болезнь
ЯБДК – язвенная болезнь ДПК
ЯБЖ – язвенная болезнь желудка
H. pylori – геликобактер пилори (*H. Pylori*)
OR – отношения шансов
p – вероятность отклонения параметра

ВВЕДЕНИЕ

Основы здоровья каждого поколения закладываются в детском возрасте, и здоровье взрослого населения во многом определяется тем, какие показатели здоровья наблюдались в детстве, поэтому подрастающее поколение – особая группа населения, показатели здоровья которой определяют социально-экономическое состояние общества в будущем.

В докладе Министра здравоохранения и социального развития РФ Т.А. Голиковой, посвященном итогам 2010 г. и перспективам на 2011 г., отмечена положительная динамика демографических процессов, наблюдаемая в течение последних 4 лет. Увеличивается рождаемость. Так, в 2010 г. родилось на 27,9 тыс. детей (1,6 %) больше, чем в 2009 г., коэффициент рождаемости достиг значения 12,6 ‰ против 10,4 ‰ в 2006 г. (рост – 21,2 %). Суммарный коэффициент рождаемости, который характеризует средний уровень рождаемости одной женщины репродуктивного возраста, в 2010 г. составил 1,59 против 1,30 в 2006 г. Снижился общий коэффициент смертности с 15,2 в 2006 г. до 14,3 в 2010 г. (5,9 %). Естественная убыль населения к 2010 г. уменьшилась за 4 года в 2,85 раза – с 4,8 до 1,7 ‰ соответственно, а коэффициент младенческой смертности – на 26,4 %.

Выступая на пленарном заседании XII конгресса педиатров России с докладом «Санитарно-эпидемиологическое благополучие среды и здоровье детского населения Российской Федерации» 20 февраля 2008 г. руководитель Федеральной службой по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека Геннадий Онищенко отметил, что проводимые в последние годы в Российской Федерации масштабные социально-экономические изменения позволили добиться улучшения санитарно-эпидемиологической обстановки и снижения уровня заболеваемости и прежде всего среди детского населения. Г.Г. Онищенко отметил, что это явилось одним из важных факторов, определивших позитивную динамику детской смертности в стране, показатели которой за последние три года составили соответственно 11,0, 10,2 и 9,4 ‰.

В послании Президента 2010 г. Федеральному собранию Д.А. Медведевым были определены приоритетные направления демографической политики и охраны детства в стране, также отмечены наиболее позитивные сдвиги, которые произошли в результате реализации мер, предложенных Президентом и Правительством. Это относительная стабилизация общей

заболеваемости новорождённых, уровня заболеваемости детей первого года жизни и уровня детской инвалидности, снижение младенческой смертности и смертности среди детей в раннем, дошкольном возрастах (на 20–35 %).

Однако в последнее десятилетие на фоне снижения смертности и увеличения рождаемости в Российской Федерации сформировались устойчивые негативные тенденции в состоянии здоровья детей, основной причиной которых является рост заболеваемости. По результатам Всероссийской диспансеризации только 32 % детей признаны здоровыми (I группа здоровья), чуть более половины имеют функциональные отклонения или факторы риска заболеваний (II группа здоровья), 16 % – хронические заболевания (III, IV, V группы здоровья). В структуре общей заболеваемости детей 1-е место занимают болезни костно-мышечной системы, 2-е – болезни органов пищеварения, 3-е – болезни эндокринной системы. Наиболее высокий уровень впервые выявленной патологии отмечен по болезням крови и кроветворных органов (32 %), прежде всего за счет анемии (33 %); патологии эндокринной системы (31 %) в основном за счет болезней щитовидной железы (34 %) и ожирения (25 %); патологии костно-мышечной системы (27 %); органов пищеварения (25 %); системы кровообращения (24 %). Увеличивается численность детей-инвалидов в возрасте до 18 лет. Одной из основных причин инвалидности детей по-прежнему являются болезни нервной системы (21 %), среди которых более половины (57 %) составляют детский церебральный паралич, психические расстройства (21 %), из них 73 % – умственная отсталость. В структуре заболеваний, обуславливающих возникновение инвалидности, ведущее место принадлежит инфекционным и соматическим заболеваниям (37 %), 2-е и 3-е места – психическим расстройствам (22 %) и заболеваниям нервной системы (21 %) [1].

В ноябре 2010 г. Президент Российской Федерации Дмитрий Медведев, выступая перед Федеральным собранием, отметил низкий уровень здоровья детского населения. Уже к первому классу школы хроническая соматическая патология выявляется почти у трети детей. Еще более негативные показатели определяются у подростков – отклонения в состоянии здоровья имеют две трети из них. В докладе на съезде партии «Единая Россия» В.В. Путин констатировал, что, несмотря на улучшение демографической ситуации на национальном уровне, сохраняется еще ряд острых злободневных проблем в состоянии здоровья детей и в организации его охраны. Председатель правительства обозначил наиболее актуальные из них, такие как низкий уровень рождаемости; высокий процент детей из группы соци-

ального риска (социальные сироты, беспризорные и безнадзорные дети, дети, подвергнувшиеся насилию и др.); высокий уровень хронической патологии у детей (от 10 % в дошкольном до 60 % в старшем подростковом возрасте); нерешенные проблемы репродуктивного (например, высокий уровень аборт у подростков) и психического (поведенческие расстройства, девиантное поведение) здоровья подростков; актуальные социальные проблемы – наркомания, туберкулез, инфекции, передающиеся половым путем и др. [5, 166, 222].

По словам председателя комиссии Общественной палаты РФ Евгения Очкасова, за последние пять лет общая заболеваемость детей в возрасте до 14 лет выросла на 16 %, в возрасте 15–17 лет – на 18 %, при этом 53 % детей в РФ имеют ослабленное здоровье, 2/3 детей в возрасте до 14 лет – хронические заболевания, и лишь 10 % выпускников школ можно назвать здоровыми.

Одной из причин высокой заболеваемости детского населения является недостаточная эффективность реализации основных государственных программ по модернизации здравоохранения. Так, в докладе Министра здравоохранения и социального развития Т.А. Голиковой было отмечено медленное развитие профилактического направления, несмотря на то что в отличие от лечебного оно не требует больших дополнительных финансовых средств. Число посещений амбулаторно-поликлинических подразделений при значительном объеме инвестиций, вложенных в развитие первичной медицинской помощи, в 2010 г. практически не увеличилось и в расчете на одного жителя осталось на уровне 2008 г. – 2,4. «Необходимо развивать все элементы первичной специализированной помощи – указывает Т.А. Голикова, – в качестве необходимой составной части амбулаторного лечения целесообразно развивать стационарозамещающие технологии, дневные стационары и стационары на дому». Согласно современной государственной политике программы модернизации здравоохранения должны быть нацелены на расширение охвата населения современными специализированными, в том числе высокотехнологичными методами диагностики и лечения, а также всеми методами медицинской реабилитации, как ранней, так и поздней.

С целью снижения заболеваемости и улучшения демографической ситуации Президент РФ Д.А. Медведев в своем выступлении перед Федеральным собранием поручил с 2011 г. проводить углубленную диспансеризацию детей и подростков, особое внимание уделяя вакцинопрофилактике, доступности качественных лекарственных препаратов и *ранней диагностики*

у детей и подростков туберкулеза, онкологических и других соматических заболеваний.

Геннадий Онищенко одной из актуальных задач определил внесение в региональные программы обеспечения санэпидблагополучия детей корректив с учетом результатов социально-гигиенического мониторинга здоровья детей и влияющих на него факторов риска, расширение научных исследований по разработке критериев оценки адаптационных возможностей детей и подростков к воздействию факторов окружающей и производственной среды и разработке на их основе комплекса профилактических мероприятий.

В то же время при реализации поставленных перед отечественным здравоохранением задач следует учитывать, что уровень общественного здоровья зависит не только от своевременности оказания и качества медицинской помощи, уровня развития и организации здравоохранения.

Доказана связь заболеваемости с неблагоприятным санитарно-гигиеническим состоянием окружающей среды вклад которой в показатели общественного здоровья составляет более 25 % и превышает по эффективности воздействия долю влияния медицинских мероприятий. Всемирная организация здравоохранения относит к индикаторным показателям качества среды обитания состояние здоровья населения и рекомендует использовать данные показатели для оценки ситуации в регионе или на территории, для грамотного и эффективного планирования системы действий по улучшению качества жизни населения, для анализа результативности природоохранной деятельности и т.п. [46, 106, 150].

По индикаторным показателям состояния здоровья населения доказывают необходимость разработки стратегических направлений по улучшению ситуации, устанавливают причины (экологические, социально-экономические, образ жизни, генетические и пр.) негативных изменений медико-демографических показателей, высокого уровня заболеваемости населения по индикаторным классам болезней и нозологическим группам [4, 123].

В то же время доказательная база зависимости заболеваемости и внешне-средовых факторов до сих пор не разработана. Существуют определенные трудности в диагностике болезней, обусловленных негативным воздействием внешней среды, связанные с общими тенденциями видоизменения традиционной типичной клинической картины многих заболеваний. Введен термин патоморфоз, характеризующий изменение признаков отдельной нозологической формы, заболеваемости и причин смертности под влиянием

различных воздействий и внешних факторов (экологических, биологических и социальных) [28, 111, 175, 229].

Начиная с XX века произошли существенные изменения в структуре болезней человека. Резко изменились не только общая заболеваемость и смертность, но и течение и клиника отдельных болезней. Возникли новые наследственные и профессиональные болезни, связанные с влиянием неблагоприятных внешнесредовых факторов. Увеличилось количество различных форм аллергических заболеваний. Все это изменило общую «панораму» болезней – произошло изменение всей нозологической системы [182, 229].

Этиология патоморфоза сложна и многообразна. Возможно, основная причина естественной эволюции болезни кроется в эволюции патогенных свойств возбудителя (мутаций бактерий и вирусов), а также сдвигов в биохимическом, метаболическом и иммунном статусе человека, в генезе которых существенную роль играют неблагоприятные внешнесредовые техногенные факторы [148]. В связи с патоморфозом болезней возникают определенные трудности в диагностике, снижается эффективность лечебно-профилактических мероприятий, так как изменяются основные патогенетические звенья формирования болезни, являющиеся мишенью для терапевтического воздействия [152, 154, 179, 182].

Процессы эволюции болезни необходимо учитывать в медицинской практике при разработке усовершенствованных стандартов оказания медицинской помощи больным на территориях с неблагоприятными санитарно-гигиеническими факторами среды обитания [49, 53, 89, 182].

Создание алгоритмов и методов диагностики, формирование доказательной базы вреда здоровью при воздействии негативных факторов среды обитания, в том числе определение факторов риска здоровью населения, источников опасности, приоритетных путей воздействия, выявление причинно-следственных связей в системе «факторы среды обитания – здоровье населения» и определение долевого вклада факторов различной природы в общую заболеваемость индикаторных классов и нозологических групп; разработка программ действий по снижению факторов риска данных заболеваний и лечебно-профилактических мер в отношении контингентов риска являются актуальными и приоритетными направлениями современной медицинской науки и практики [53, 89, 118, 129, 143].

ГЛАВА 1. ОСОБЕННОСТИ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ДЕТСКОГО НАСЕЛЕНИЯ НА ТЕРРИТОРИЯХ САНИТАРНО-ГИГИЕНИЧЕСКОГО НЕБЛАГОПОЛУЧИЯ (ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР)

Демографическая ситуация в России за последнее десятилетие характеризуется значительным снижением численности населения. По данным Переписи населения 2002 г., население России с 1989 по 2002 г. сократилось на 1,8 млн. В то же время повышение показателя рождаемости и устойчивый рост миграционного притока в Россию, достигшего к 2009 г. 247 тыс. человек, привели к сокращению естественной убыли населения (с 959 тыс. человек в 2000 г. до 249 тыс. человек в 2009 г.). Однако и в 2009 г. естественная убыль населения в России почти на 99 % была скомпенсирована миграционным приростом [70, 123, 179].

В 2010 г. наметились положительные тенденции в динамике демографических показателей, свидетельствующие об успешной реализации национального проекта «Здоровье». По оценке Росстата, численность постоянного населения Российской Федерации в 2010 г. увеличилась по сравнению с 2009 г. на 23,3 тыс. (0,07 %) и составила 141,914 млн человек. С 2008 по 2009 г. снизилась естественная убыль населения на 112,7 тыс. человек, а в январе-апреле 2010 г. еще на 24,2 тыс. человек по сравнению с соответствующим периодом 2009 г. Миграционный прирост при этом компенсировал численные потери населения уже только на 61,2 % [4, 70, 49, 160].

В докладе министра здравоохранения и социального развития Российской Федерации Т.А. Голиковой «Итоги реализации приоритетного национального проекта „Здоровье“ в 2006–2010 гг.» отмечено, что в 2010 г. продолжилась тенденция сокращения смертности и увеличения рождаемости в России (рис. 1.1) [70].

В настоящее время Россия по уровню рождаемости находится в группе экономически развитых стран, таких как Италия, Испания, Греция, Германия, Чехия, где суммарный коэффициент рождаемости устойчиво держится на уровне 1,5–1,6. В России в 2009 г. по сравнению с 2008 г. данный показатель имел тенденцию к росту (1,49 и 1,54 соответственно) [201]. Всего за январь-

декабрь 2010 г. родилось 1,789 млн человек, что почти на 28 тыс. больше по сравнению с 2009 г. Рост рождаемости составил 1,6 % [70].

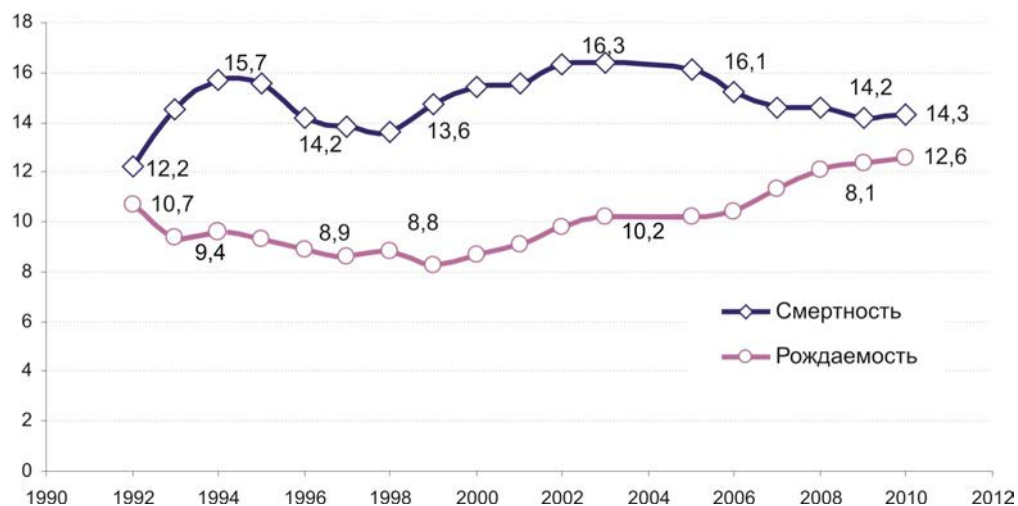


Рис. 1.1. Динамика смертности и рождаемости в Российской Федерации (1990–2010 гг.)

Однако в России в 2010 г. сохранялась устойчивая тенденция роста показателя смертности – умерло 2,031 млн человек. Население России в 2010 г. сократилось на 241,4 тыс. человек (рис.1.2), однако по отношению к 2009 г. темпы естественной убыли сократились на 5,6 % [70].

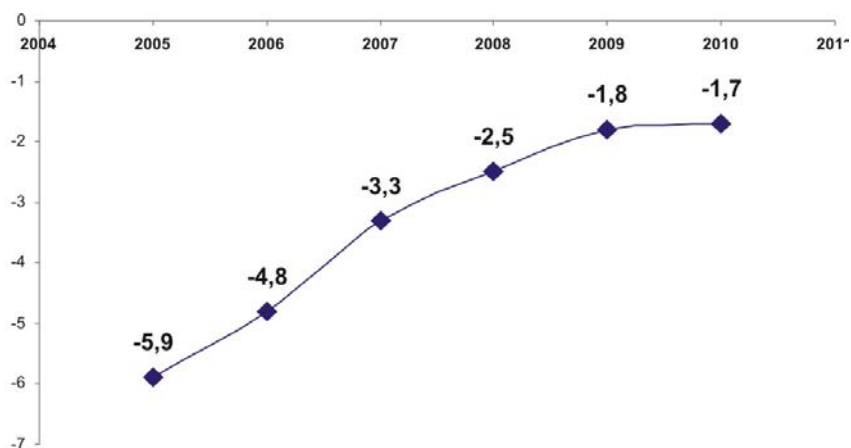


Рис. 1.2. Динамика естественного прироста населения в Российской Федерации

Благодаря реализации государственной политики в области охраны здоровья материнства и детства снизились темпы убыли и детского населения [55]. Так, если в период с 1995 по 2008 г. численность детского населения уменьшилась на 32,5 % (с 38015 тыс. до 26 055 тыс. (по данным ЮНИСЕФ)), то с 2008 г. впервые за этот период зарегистрирован прирост показателя [112]. По данным Росстата, количество детского населения в возрасте 0–14 лет в 2010 г. достигло 21 401,0 тыс., при этом рост показателя по сравнению с 2009 г. составил 1,4 %. Наиболее возросла численность детей 0–4 и 5–9 лет (3,4 и 3,5 % соответственно), в то время как количество детей в возрасте 10–14 лет, напротив, уменьшилось на 2,8 % [57, 70].

В то же время на фоне позитивных демографических тенденций тревожной остается ситуация с ростом заболеваемости и инвалидности [72, 123, 145, 229, 240]. С одной стороны, благодаря государственным программам стимулирования рождаемости, снижения младенческой смертности наметились явные тенденции улучшения медико-демографических показателей, с другой – сохраняется высокий уровень заболеваемости и смертности среди взрослого населения по многим классам болезней [123]. Это указывает на необходимость поиска причин данной ситуации и разработки эффективных мер повышения уровня здоровья населения, в том числе детского, что имеет стратегическое государственное значение [57, 101, 111, 160].

В 2009 г., по данным Росстата, продолжалась тенденция увеличения заболеваемости населения по большинству основных классов болезней (прирост с 2008 по 2009 г. составил 2,9 % – с 1561,5 до 1607,2 ‰). Наиболее неблагоприятными по состоянию здоровья населения являются следующие субъекты Российской Федерации: Кемеровская, Челябинская, Ярославская области, Пермский край, Томская и Архангельская области, Ненецкий автономный округ, Нижегородская, Самарская и Орловская области, г. Санкт-Петербург [57, 71, 120].

В структуре болезней среди всего населения первое место занимают болезни органов дыхания, заболеваемость по данному классу болезней с 2008 по 2009 г. увеличилась на 9,9 % (с 366,6 до 403,2 ‰). На втором ранговом месте стоят болезни системы кровообращения, их рост к 2009 г. составил 2,0 % (с 220,5 до 224,7 ‰), на третьем – болезни костно-мышечной системы, распространенность которых выросла за этот же период на 1,4 % (с 125,0 до 126,8 ‰). Несмотря на отсутствие роста заболеваемости по патологии органов пищеварения с 2008 по 2009 г., данный класс болезней продолжает удерживать в рейтинге четвертое место (113,1 ‰). На пятом

месте в таблице рангов находятся болезни глаз и придаточных пазух (110,5 ‰) [57, 71, 120].

По данным государственной отчетности, за последнее десятилетие увеличилась общая заболеваемость детей в возрасте от 1 года до 14 лет на 65,83 % (в среднем по 5 % ежегодно) и достигла к 2009 г. 1958,1 ‰. Тревожная ситуация связана с высокой заболеваемостью новообразованиями и патологией нервной системы, их рост только за год (к 2009 г.) составил 5,6 % и 0,6 % соответственно. Кроме того, возросли показатели заболеваемости хроническим бронхитом, эмфиземой, а также врожденными аномалиями (пороками развития), хромосомными нарушениями детей в 1,2–1,5 раза [57, 71, 120, 130, 145, 217].

С 2005 по 2009 г. на 34,2 % увеличилось число детей-инвалидов (с 51 985 до 69 781 чел.), особенно по классу онкологических заболеваний (с 2005 по 2009 г. на 43,8 % – с 2024 до 2911 человек), психических расстройств и девиантному поведению (на 58,3 % – с 8878 чел. до 14 053 чел.), болезней нервной системы (на 44,3 % – с 8735 до 12 601 ребенка) [57, 71, 120, 130, 145, 217].

В структуре общей заболеваемости детского и подросткового населения на территории России (ЮНИСЕФ, 2008 г.) ведущее место стабильно занимают болезни органов дыхания, на их долю приходится до 60 % болезней в разные возрастные периоды, прирост этого показателя ежегодно составляет 4–5 %. На втором месте – травмы, отравления и другие последствия воздействия внешних причин (5,8 %), на третьем – болезни кожи и подкожной клетчатки (5,1 %), на четвертом – некоторые инфекционные и паразитарные заболевания (5,05 %), на пятом – болезни органов пищеварения (4,7 %), далее – болезни глаза и придаточных пазух (3,15 %) [46, 57, 71, 120, 130, 145, 217].

Анализ причин высокой заболеваемости детей и, как следствие, инвалидности и ранней потери трудоспособности взрослого населения является актуальной задачей современной медицины, решать которую необходимо на государственном уровне [6, 72, 145].

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ, 1995 г.) в числе основных 5 интегральных критериев сравнительной оценки и прогноза здоровья населения в отдельных странах и регионах мира, наряду с состоянием здоровья, уровнем организации здравоохранения, образования и экономического развития, рекомендует учитывать и состояние окружающей среды [13, 46].

Проведенные эпидемиологические исследования как в России, так и за рубежом показали связь роста заболеваемости с влиянием неблагоприятных

факторов окружающей среды на здоровье человека [47, 111, 124, 129, 145, 153, 182]. Доказано, что вклад факторов среды обитания в состояние здоровья людей в 2 раза превышает значение медицинских факторов, таких как своевременность оказания и качество медицинской помощи, уровень развития и организации здравоохранения. Становится очевидным, что здоровье населения является обобщенным показателем качества среды обитания и ее влияния на жизнедеятельность организма человека. В связи с этим показатели общественного здоровья становятся интегральными индикаторами медико-экологического благополучия, критериями его оценки, а экологические процессы – ведущими детерминантами благополучия людей [3, 46, 101, 180, 187].

По данным Государственного доклада «О санитарно-эпидемиологической обстановке в Российской Федерации в 2009 году», в нашей стране около двух третей населения проживают в условиях загрязнения атмосферного воздуха, более 50 млн человек подвергаются воздействию вредных веществ, превышающих предельно допустимую концентрацию (ПДК) в 10 раз. В настоящее время около 15 % территории России относится к зонам экологического бедствия [28, 36, 37, 120]. Если с 2004 по 2008 г. к территориям «риска» по уровню загрязнения атмосферного воздуха было отнесено 12 территорий 9 субъектов Российской Федерации, то в период с 2006 по 2009 г. в эту категорию была уже отнесена 41 территория 24 субъектов Российской Федерации [120].

Ведущими загрязнителями атмосферного воздуха за последние 5 лет явились формальдегид, свинец и его неорганические соединения, 3,4-бенз(а)пирен, хром⁺⁶, этилбензол, фенол, азота диоксид, взвешенные вещества, углерода оксид, серы диоксид, сероуглерод, бензин, фтористые газообразные соединения [11, 21, 28, 36, 37, 120]. Отраслями промышленности, значительно загрязняющими атмосферный воздух жилых территорий всех федеральных округов (в 5 и более раз выше ПДК_{м.р.}) в 2005–2009 гг., являлись электроэнергетика и автомобильный транспорт, жилищно-коммунальное хозяйство, а также пищевая отрасль, строительство и другие. В то же время, несмотря на ежегодное снижение доли проб атмосферного воздуха городских поселений с превышением гигиенических нормативов, указанный показатель по-прежнему превышал и превышает средние показатели по Российской Федерации: в течение 7 лет – в Сибирском, Дальневосточном федеральных округах, на протяжении последних 3 лет – в Уральском федеральном округе [76, 81, 91, 120]. Так, в 2009 г. средний показатель

по РФ (1,4 %) превышен в 4 федеральных округах: Сибирском – на 1,4 % (2,8 %, 1-е ранговое место); Южном – на 0,9 % (2,3 %, 2-е ранговое место); Дальневосточном – на 0,5 % (1,9 %, 3-е ранговое место); Уральском – на 0,4 % (1,8 %, 4-е ранговое место). Наибольший процент исследованных проб приходился на азота диоксид (16,5 %), окись углерода (15,4 %), взвешенные вещества (14,7 %), углеводороды (12,9 %), серы диоксид (11,8 %), тяжелые металлы (6,9 %) [77, 120].

Рост загрязнения атмосферного воздуха в первую очередь связан с увеличением количества автотранспорта в городах, значительным износом или отсутствием современного очистного оборудования на предприятиях, а также с использованием в производстве некачественного сырья. В Москве, Санкт-Петербурге, Приморском крае, Тюменской, Курганской, Новосибирской и других областях доля выбросов автомобильного транспорта составляет более 90 % всех выбросов в атмосферу селитебных зон [8, 11, 36, 81, 114, 120, 168]. Первые 6 ранговых мест по уровню загрязнения атмосферного воздуха вблизи автомагистралей занимают Южный, Уральский, Дальневосточный, Сибирский, Центральный и Приволжский федеральные округа, где доля проб атмосферного воздуха с уровнем загрязнения выше ПДК превышает средний показатель по РФ (1,4 %) [28, 76, 120].

Несмотря на то что Россия является крупнейшей водной державой и располагает 1/5 общемировых ресурсов воды, обеспечение населения доброкачественной питьевой водой по-прежнему вызывает серьезную озабоченность [80, 110, 116, 125, 170]. В 2009 г. в 4 федеральных округах отмечалось превышение доли проб воды водных объектов I категории, не соответствующей гигиеническим нормативам по санитарно-химическим показателям в сравнении со средним показателем по РФ (21,9 %): Северо-Западном, Уральском, Центральном и Приволжском. В 3 федеральных округах отмечалось превышение доли проб водных объектов II категории, не соответствующих гигиеническим нормативам по санитарно-химическим показателям, в сравнении со средним показателем по РФ (24,1 %). В 2010 г. службами мониторинга природной среды Росгидромета было зафиксировано 2482 случая экстремально высокого и высокого загрязнения водных объектов. В 35 субъектах РФ отмечалось превышение среднероссийского уровня (28,0 %) доли проб воды из источников централизованного питьевого водоснабжения, не соответствующих гигиеническим нормативам по санитарно-химическим показателям, из них в 20 субъектах этот показатель превышал среднероссийский в 1,5 раза и более [80, 110, 120, 125, 170].

Высокий износ водопроводных сооружений и сетей, антропогенное загрязнение поверхностных и подземных вод, использование устаревших очистных сооружений приводит к ухудшению качества воды по химическим и биологическим свойствам. Основными приоритетными веществами, загрязняющими питьевую воду, являются соли кальция, магния, железа, аммиак, бор, кадмий, марганец и его соединения, мышьяк, нитраты, ПАВВ, свинец и его соединения, сульфаты, формальдегид, фториды, хлориды, хром трехвалентный, цинк, ртуть [18, 21, 80, 110, 197]. В 2009 г. на территориях 27 субъектов Российской Федерации отмечалось загрязнение питьевой воды централизованных систем хозяйственно-питьевого водоснабжения химическими веществами более чем в 5 раз, из них: на территориях 4 субъектов по веществам 1–2-х классов опасности. Питьевую воду централизованных систем хозяйственно-питьевого водоснабжения, не отвечающую гигиеническим нормативам по содержанию химических веществ, ежегодно употребляет более 10 млн человек [110, 120, 125, 131, 137].

Являясь начальным звеном всех трофических цепей, загрязненная почва может стать источником вторичного загрязнения атмосферного воздуха, водоемов, подземных вод, продуктов питания и кормов животных и тем самым влиять на санитарно-гигиеническую обстановку в целом [69, 178]. В 2009 г. зарегистрировано 26 территорий субъектов РФ, где доля проб почвы, неудовлетворительных по санитарно-химическим показателям в селитебной зоне, превысила средний показатель по РФ (7,2 %). В 2009 г. в 3 федеральных округах отмечалось превышение гигиенических нормативов по содержанию тяжелых металлов в почве жилых территорий по сравнению со средним показателем по РФ (5,8 %): Уральском, Дальневосточном и Северо-Западном. В 2009 г. по сравнению с 2008 г. почва в жилой зоне населенных мест ухудшилась по содержанию свинца, ртути. В 2009 г. зарегистрировано 15 территорий субъектов РФ, где доля проб почвы, не соответствующих гигиеническим нормативам по содержанию пестицидов в селитебной зоне, превысила средний показатель по РФ (0,4 %). Микробное загрязнение почвы на территориях жилой застройки продолжает оставаться значительным. В 2009 г. удельный вес проб продовольственного сырья и пищевых продуктов, не отвечающих требованиям гигиенических нормативов по санитарно-химическим показателям, увеличился и составил 2,71 % против 2,55 % в 2008 г. [69, 76, 77, 120]. Химическими загрязнителями пищевых продуктов являются как токсичные вещества природного происхождения, например, микотоксины, так и соединения антропогенного происхождения (диоксины, токсичные элементы, радиоактивные изотопы и металлы) [120].

Факторы окружающей среды имеют сложное разнонаправленное действие на организм человека. С одной стороны, они могут явиться причиной заболевания, с другой – играют значительную роль в патоморфозе болезней. В настоящее время комплексная химическая внешнесредовая нагрузка складывается из суммарного загрязнения атмосферного воздуха, питьевой воды, почвы и качества питания, последнее может усиливать отрицательное влияние на организм факторов среды обитания [17, 37, 69, 84, 117, 124, 178, , 218, 212, 203, 233].

Углубленные многоцентровые исследования зависимости заболеваемости от качества атмосферного воздуха проведены как в России [139, 61, 62, 68, 77, 94, 88, 91, 109, 114, 145], так и за рубежом [161, 177, 184, 201]. За последние 2 десятилетия только в Германии опубликовано более 50 работ, посвященных анализу влияния атмосферного воздуха на развитие бронхолегочных заболеваний [220]. Аналогичные когортные исследования на 120 000 испытуемых проведены в Нидерландах [205]. Авторы оценивали связь загрязнения атмосферного воздуха автотранспортом со случаями смерти от легочно-сердечной недостаточности, учитывали концентрации сажи и диоксида азота (NO_2), а также оксид азота (NO), диоксида серы (SO_2), твердых частиц с аэродинамическим диаметром, меньшим или равным 2,5 микрон (ТЧ 2,5), и твердых частиц с аэродинамическим диаметром, меньшим или равным 10 микрон (PM10) [205].

S.M. Bernard et al. (2010), D. Schwela (2000) установили, что воздействие твердых частиц и химических агентов, в том числе полициклических ароматических углеводородов (ПАУ) и мелкодисперсных веществ ($<2,5$ мкм, ТЧ 2,5), кислых сульфатов, диоксида серы и частиц менее 3 мкм в диаметре может усугубить течение хронических респираторных и сердечно-сосудистых заболеваний, изменить состояние иммунной системы, привести к преждевременной смерти и, возможно, способствовать развитию онкологических заболеваний. Систематическое вдыхание угарного газа, диоксида серы и диоксида азота, по данным этих исследований, влечет за собой снижение работоспособности, обострение существующих сердечно-сосудистых заболеваний, нарушение функции легких [105, 241, 193, 235, 224].

С 1962 г. проводятся масштабные работы по биомониторингу и оценке связи между загрязнением окружающей среды и здоровьем населения в Сицилии, где большое внимание уделяется разработке программ административного регулирования мероприятий по профилактике онкологических заболеваний и врожденных дефектов [194, 196, 207, 217, 231].

Более 917 977 жителей восемнадцати областей (в общей сложности 73 муниципалитета) Италии, отнесенных к группе «потенциально загрязненных», были включены в региональные стандартизованные исследования по оценке риска здоровью населения при различной внешнесредовой техногенной нагрузке. В ходе исследований установлено, что проживание вблизи предприятий металлургической промышленности способствует увеличению инфекционной заболеваемости (на 23 % у мужчин и 12 % у женщин), болезней органов дыхания (пневмокониоз – более чем в 6 раз), патологии пищеварительной системы (цирроз печени – на 33 % у мужчин и 9 % женщин; рак печени – на 13 % и 16 % соответственно), случаев рака молочной железы у женщин (на 5 %) [77, 78, 91, 196, 231]. Хроническое воздействие озона, SO₂, NO₂, CO, взвешенных частиц PM10 на органы дыхания сопровождается достоверным повышением показателя смертности от кардиореспираторных заболеваний [196].

В. Brunekreef et al. (2009) методом математического моделирования доказали, что длительное загрязнение атмосферного воздуха имеет тесную корреляционную взаимосвязь со случаями смерти от легочно-сердечной недостаточности. Анализируя ассоциации конкретных причин смертности с концентрацией сажи и диоксида азота, установили увеличение относительного риска (OR=1,05, 95%-ный доверительный интервал – ДИ – 1,00-1,11) для физических причин (nonaccidental) смертности, 1,04 (ДИ 0,95–1,13) – для смертности от сердечно-сосудистых заболеваний, 1,22 (ДИ 0,99–1,50) – для смертности по поводу заболеваний дыхательной системы, 1,03 (ДИ 0,88–1,20) для смертности от рака легких. Аналогичные результаты получены для NO и PM2.5. В то же время американскими учеными не было подтверждено влияние SO₂ на риск возникновения рака легких, но отмечалось увеличение риска смертности от естественных причин для населения, проживающего вблизи автомагистралей при интенсивности движения в 10 000 автомобилей за 24 часа (автомобилей / сутки) (OR=1,03, 95 % ДИ – 1,00–1,08), для сердечно-сосудистой смертности OR=1,05 (ДИ – 0,99–1,12), OR=1,07 (ДИ – 0,96–1,19) для смертности от рака легких [205, 240].

Влияние химического состава питьевой воды на состояние здоровья и заболеваемость населения установлено в исследованиях, проведенных на протяжении ряда лет специалистами организаций Роспотребнадзора, НИИ гигиенического профиля, зарубежными учеными [84, 3, 116, 125, 134, 210]. Подтверждены полученные ранее данные об увеличении риска заболеваний различных органов и систем в результате длительного использования насе-

лением питьевой воды с нарушением гигиенических нормативов, регламентирующих содержание химических веществ [116]. Например, в работах L. Ritter (2002) установлено увеличение показателя HQ для свинца, тригалометанов и трихлоруксусной кислоты выше 1,0 [232, 233].

Установлено, что повышенное содержание железа в питьевой воде способствует развитию аллергических заболеваний [32]. Высокая жесткость воды (избыток кальция и магния) вызывает раздражение и без того сухой кожи больных АД, способствует нарушениям процессов кератинизации (ихтиоз), что ведет к нарушению основной барьерной функции кожи [12, 29, 140, 149, 232].

Особое внимание уделяется методам дезинфекции воды, играющим, с одной стороны, позитивную роль в плане снижения инфекционной заболеваемости и смертности, с другой – способствующим образованию побочных токсических веществ. В связи с этим актуальной становится оценка качества воды для осуществления мониторинга и создания программ для минимизации риска [141, 238, 210, 221, 246]. S.D. Richardson et al. (2007 г.), изучая в течение более 30 лет генотоксичность и канцерогенность побочных продуктов дезинфекции (ППД) (хлор, озон, диоксид хлора, хлорамина) и их соединений с природными органическими веществами, антропогенными загрязнителями, бромидами, йодидами, установили, что 85 из них обладают мутагенными свойствами, при этом только 11 идентифицируются в США, а 74 – считаются нетоксичными в связи с их умеренными уровнями биологического воздействия. Авторы ранжировали ППД по уровню токсичности и выделили восемь веществ (категория 1) с высокими канцерогенными свойствами: четыре контролируемых (бромдихлорметан, дихлоруксусная кислота, дибромацетат и бромат) и четыре нерегулируемых ППД (формальдегид, ацетальдегид, МХ и НДМА); 43 новых ППД (категории 2 и 3), которые присутствуют в умеренных количествах: 29 – с умеренной генотоксичностью (хлоралгидрат и хлорацетальдегид, которые также являются канцерогенами) и 14 – с минимальной токсичностью [226].

В последние годы актуальной становится задача снижения возможного токсического влияния малых доз кадмия, поступающего с пищей, на здоровье населения и идентификации групп высокого риска кумуляции данного химического элемента в организме. Как отмечает ряд зарубежных ученых, диеты с высоким содержанием клетчатки и морепродуктов существенно увеличивают пищевое потребление кадмия. При этом неуклонно растут концентрации кадмия в сельскохозяйственных почвах (на 0,2 % в год) и, соответственно,

в зерновых. Группами риска являются курильщики, у которых регистрируемые уровни кадмия в крови в 4–5 раз выше (около 1,5 мкг/л), чем у некурящих. Кроме того, у лиц с железодефицитными анемиями увеличивается поглощение данного элемента в желудочно-кишечном тракте [197, 215].

Ряд ученых справедливо отмечает сложность диагностики заболеваний, связанных с воздействием факторов среды обитания как в детском возрасте, так и у взрослых [53, 121, 139, 143, 145]. Это обусловлено технической сложностью и экономической затратностью методов оценки состояния окружающей среды, длительным скрытым периодом, отсроченностью ответа организма на эффект воздействия, химическим многообразием состава окружающей среды и вынужденной экстраполяцией экспериментальных моделей на человека [124, 195]. В связи с этим развиваются новые научные направления в области токсикогеномики, что может привести к идентификации индивидуальной восприимчивости к вредным химическим веществам техногенного происхождения. Развитие геномики и протеомики является перспективным для прогнозирования рисков и предотвращения заболеваний, связанных с воздействием химических веществ [121, 246, 227].

В ряде мультицентровых исследований изучалось значение метаболических генотипов и фенотипов (ALDH2 (альдегид дегидрогеназы), CYP (цитохрома P450) CYP1A1, CYP1A2, CYP2E1, CYP2D6, EPHX (epoxidohydrolase), NAT2 (N-ацетил-трансферазы), NAD(P)H: хитон-оксидоредуктаза (NQR)NQO1, PON1 (параоксоназы), GST (глутатион S-трансферазы) GSTM1, GSTT1 и GSTP1) для детоксикации и метаболизма чужеродных химических веществ [228].

При оценке воздействия окружающей среды на здоровье населения наиболее часто в качестве основного параметра общественного здоровья рассматривают показатели заболеваемости детского населения [100, 111, 143, 145, 150, 239].

Как отмечалось в докладе ВОЗ, более 33 % болезней в детском возрасте обусловлено вредным влиянием факторов внешней среды [209]. В связи с этим в США была создана многоуровневая программа SHIELD, направленная на изучение особенностей воздействия экологических стрессоров (летучих органических химических веществ, табачного дыма, аллергенов, биоаэрозолей, металлов, пестицидов, полихлорированных бифенилов, фталатов) на риск развития болезней органов дыхания [221, 192].

Организм ребенка является наиболее чувствительным к качеству среды обитания, а сроки проявления неблагоприятных эффектов у них короче, что обусловлено несовершенством адаптационных и детоксикационных

процессов, анатомо-физиологическими особенностями строения и развития ребенка [211]. В 2006 г. американские ученые выдвинули концепцию «lifestage», подразумевающую оценку потенциальных внешнесредовых факторов риска для здоровья детей в разные периоды развития – от зачатия до подросткового возраста [191]. По мнению авторов, предлагаемый подход к оценке риска позволит обеспечить более полный анализ чувствительности ребенка в различные критические периоды жизни, в том числе основных биологических проявлений и механизмов действия; оценить потенциал токсичности в каждом возрастном периоде; показать значимость причинно-следственных взаимосвязей внешнего воздействия и маркеров «ответа»; сформировать повозрастную концепцию здоровья детей для всех возрастов [18, 111, 121, 174, 200, 191, 198, 240, 247].

Дети отличаются от взрослых высокой скоростью метаболических процессов. Если основной обмен у взрослого составляет 23 ккал/кг массы тела в сутки, то у новорожденного – 38–42 ккал/кг, а к 1,5 годам он достигает 55–60 ккал/кг. Как важнейшую закономерность следует рассматривать гетерохронность роста и созревания отдельных органов и систем. В разные возрастные периоды интенсивность роста и дифференцировки органов и тканей неодинакова. К медленно созревающим системам следует отнести нервную, гормональную и иммунную системы, играющие ведущую роль в нервно-гуморальной регуляции и являющиеся наиболее чувствительными к воздействию вредных внешнесредовых факторов [33, 79, 107].

Целесообразность учета детской заболеваемости определяется тем, что дети в меньшей степени, чем взрослые, подвержены внутригородской миграции. Они теснее привязаны к территории, на которой живут и учатся, не испытывают непосредственного влияния профессиональных вредностей. Это повышает достоверность медико-статистических исследований, позволяя делать более объективные выводы об экологической обусловленности заболеваний [13, 118, 150, 152, 154].

В ходе научно-исследовательских работ, в том числе выполненных в рамках реализации Программы «Гигиеническая безопасность 2005–2010», проведен анализ влияния неблагоприятных санитарно-гигиенических факторов на здоровье населения [6, 15, 89, 132, 133, 156]. Доказано, что в результате хронического влияния комплекса химических загрязнителей техногенного происхождения на территориях санитарно-гигиенического неблагополучия более часто регистрируют нарушения показателей здоровья детей в виде:

- снижения уровня, нарушений гармоничности физического и нервно-психического развития [17, 132, 133, 167];
- повышенного уровня общей и впервые выявленной заболеваемости [43, 152, 221];
- увеличения числа хронических болезней [37, 43, 53, 152];
- длительно, тяжело и атипично протекающих заболеваний, не поддающихся лечению традиционными методами [72, 129, 122];
- увеличения числа злокачественных новообразований;
- роста числа младенцев с врожденными пороками развития, а также детей с морфогенетическими стигмами дисэмбриогенеза [122, 217];
- массового появления «необычных заболеваний»,
- «омоложения» болезней, более типичных для взрослого населения (язвы желудка, гипертонии, ишемической болезни сердца, сахарного диабета и др.) [145, 152];
- увеличения числа инвалидов детства, а также прогрессирования процесса инвалидизации детей в результате хронической патологии и травм [145, 152].

На распространенность нарушений здоровья детей, связанных с санитарно-гигиеническим неблагополучием среды обитания, влияют количественные и качественные региональные особенности антропогенного загрязнения объектов биосферы, природно-климатических и геохимических характеристик территорий; полифакторность нарушений состояния здоровья, их биологическая и социальная обусловленность; качество лечебно-профилактического обеспечения конкретного населенного пункта, в частности уровень диагностических и лечебно-оздоровительных технологий [100, 115, 119, 157, 166].

Наиболее точную информацию о состоянии здоровья детского населения дают выборочные углубленные осмотры, проводимые в рамках научных исследований и дополненные анализом качества природной среды, определением суммарных и реальных экологических нагрузок, а также количественных характеристик экологического риска территории [10, 101, 122, 141, 156].

Согласно результатам экологических экспертиз неспецифические патологические эффекты на здоровье детского населения, вызываемые сочетанным влиянием многочисленных загрязнителей разной природы, определяются качеством поллютантов, продолжительностью их воздействия, а также возрастной и индивидуальной чувствительностью организма. Несомненно, на фоне повсеместно регистрируемого ухудшения показателей здоровья населе-

ния актуальной остается проблема детального изучения уровня загрязнения территории, выявления приоритетных загрязнителей в связи с особенностями механизмов их действия на организм [9, 11, 17, 28, 36, 41, 101].

Однако неблагоприятная санитарно-гигиеническая обстановка вносит свой вклад в перераспределение рангов ведущих нозологических форм по отдельным регионам в зависимости от специфики комплексного воздействия химических факторов среды обитания [9, 11, 17, 28, 36, 41, 52, 101, 122].

Плод и ребенок особенно уязвимы при действии токсических веществ, которые нарушают процессы пренатального и постнатального развития. Свинец, метилртуть, полихлорированные бифенилы (ПХБ), диоксины и связанные с ними полигалогенированные ароматические углеводороды (РНАНs), некоторые пестициды, табачный дым (ETS), аэроаллергены, аэрогенные токсичные вещества (особенно твердые частицы (РМ) и озон), побочные продукты хлорирования и дезинфекции (ППД), ультрафиолетовое облучение, промышленные частоты магнитного поля, радиочастотное (РЧ) излучение, опасные бытовые отходы и растворители могут стать причиной гибели плода, развития врожденных пороков, задержки внутриутробного развития, преждевременных родов, клинически явных когнитивных, неврологических и поведенческих отклонений, детских онкологических заболеваний, астмы и других респираторных заболеваний [144, 159, 209].

При анализе заболеваемости детей в зонах с различной повышенной техногенной нагрузкой выявились определенные изменения в структуре, распространенности, тяжести течения, хронизации и темпов роста заболеваемости [112, 221].

Так, на территориях с развитой нефтеперерабатывающей промышленностью заболеваемость детского населения в 1,7 раза превышает среднероссийский показатель, прослеживается тенденция к увеличению распространенности у детей патологии органов дыхания в 1,4 раза, заболеваний желудочно-кишечного тракта – в 1,2 раза, болезней кожи и подкожной клетчатки – в 1,7 раза. Установлено, что в структуре заболеваемости детей на данных территориях приоритетное место принадлежит болезням органов дыхания, на 2-м месте – болезни глаза и его придаточного аппарата, на 3-м – травмы и отравления, на 4-м и 5-м местах – болезни кожи и заболевания органов пищеварения. На основании данных клинко-анамнестического обследования только 7,3 % имели I группу здоровья, 78,9 % – II и 13,8 % – III [42, 72, 91, 115, 123].

На территориях с поликомпонентным загрязнением атмосферного воздуха органическими соединениями и металлами, характерным для круп-

ных мегаполисов с развитой промышленной структурой, отмечается превышение уровня заболеваемости органов дыхания уже в 1,8–2,0 раза с преобладанием патологии органов дыхания с аллергокомпонентом (в 4,6 раза), в 2,8 раза увеличивается частота встречаемости расстройств вегетативной нервной системы, в 1,6 раза – патологии иммунной системы [65, 79, 91, 101, 109, 136, 165]. На данных территориях риск возникновения врожденных аномалий развития органов кровообращения в 3,4 раза выше, чем на территориях относительного санитарно-гигиенического благополучия, нервной системы – в 2,1 раза, органов дыхания – в 1,5–1,6 раза соответственно [31, 130, 139, 165]. Характерен полиморфизм соматической патологии, у одного ребенка верифицируется до 7–9 сопутствующих заболеваний, что в 3,0–3,4 раза больше по сравнению с детьми, проживающими в условиях низкой антропогенной нагрузки [33, 136, 142, 165].

На территории с высоким уровнем загрязнения атмосферного воздуха выбросами промышленных предприятий металлургической отрасли выявлено, что проживание детей в условиях загрязнения атмосферного воздуха органическими соединениями (бензол, ацетон, ацетальдегид) и тяжелыми металлами (хром, никель, марганец) сопровождается повышением уровня заболеваемости болезнями органов дыхания в 1,9 раза, в том числе болезнями органов дыхания с аллергокомпонентом в 3,5 раза, органов пищеварения, преимущественно в виде функциональной патологии кишечника и билиарных дисфункций, в 2,3 раза, сердечно-сосудистой системы в 2,2 раза [31, 48, 60, 91, 105, 165, 176]. В 2,5 раза увеличивается число детей, имеющих хроническую патологию (III группа здоровья у 35,3 %). Характерно одновременное наличие 5–12 сопутствующих заболеваний. В структуре соматической заболеваемости второе место занимают болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани, третье – болезни кожи и подкожной клетчатки. Заболевания желудочно-кишечного тракта и нервной системы занимают четвертое и пятое места [23, 43, 44, 128, 165, 181].

Проживание детей в условиях загрязнения атмосферного воздуха тяжелыми металлами (ванадий, марганец) приводит к повышению уровня заболеваемости болезнями органов дыхания в 1,6 раза, в том числе болезнями органов дыхания с аллергокомпонентом – в 5,1 раза, гепатобилиарной зоны – в 2,5 раза, расстройств вегетативной нервной системы – в 1,8 раза, опорно-двигательного аппарата – в 2,5 раза. Количество детей с I группой здоровья уменьшается в 2,2 раза [88, 136, 183].

Кроме атмосферного загрязнения немаловажными факторами риска для здоровья являются качество питьевой воды, гигиеническое состояние

почвы, в особенности уровень их химического загрязнения. Широко известны факты положительной корреляции уровня загрязнения питьевой воды нитратами, марганцем, солями тяжелых металлов и распространенности гастритов и патологии гепатобилиарной системы [19, 80, 83, 110, 116, 134]. По данным С.Б. Нарзулаева и соавт. [117], наиболее значительная корреляция с геохимическими характеристиками почвогрунтов отмечается для заболеваний печени, почек, крови и органов кроветворения, нервной системы.

Результаты исследований состояния здоровья детей, проживающих в условиях загрязнения питьевой воды продуктами гиперхлорирования (хлороформ, тетрахлорметан, дихлорэтан, дихлорбромметан, дибромхлорметан) и атмосферного воздуха пылью, сероводородом и формальдегидом, свидетельствуют о том, что обращаемость детского населения за медицинской помощью по поводу заболеваний желудочно-кишечного тракта в 4,6 раза выше, иммунодефицитов – в 4 раза, болезней глаз – в 8,6 раза, расстройств вегетативной нервной системы – в 7,2 раза выше, чем у детей, использующих воду хозяйственно-бытового назначения, соответствующую СанПиН «Санитарно-эпидемиологический надзор за системами горячего водоснабжения», которые вошли в новый СанПиН 2.1.4.2496–09 «Питьевая вода. Гигиенические требования к качеству воды централизованных систем питьевого водоснабжения. Контроль качества. Гигиенические требования к обеспечению безопасности систем горячего водоснабжения» [116, 125, 131, 134, 159]. Отмечается снижение числа детей с I группой здоровья в 5,1 раза. Установлено, что у 64 % детей, постоянно потребляющих питьевую воду из системы централизованного водоснабжения города, в крови зарегистрированы химические вещества техногенного происхождения, в том числе галогенорганические примеси (хлороформ, трихлорметан, дихлорметан и др.) [80, 116, 134, 159]. По результатам эпидемиологических исследований выявлен неканцерогенный риск, связанный с потреблением питьевой воды, на уровне 0,00015 в отношении болезней глаз (ведущий фактор – хлор), на уровне 0,0001 в отношении болезней печени (ведущий фактор – дихлорметан), 0,0007 – в отношении болезней кожи (ведущий фактор риска – соединения железа). В ряде исследований на основании разработанной «Методики установления причинно-следственных связей между показателями здоровья населения и качеством воды сети хозяйственно-питьевого водоснабжения» идентифицированы хлорорганические соединения, формирующие наибольший риск для здоровья: хлороформ, четыреххлористый углерод, дихлорметан. Эти же примеси идентифицированы в крови жителей города в концентрациях,

достоверно влияющих на клинико-лабораторные показатели состояния здоровья [92, 110, 116, 159, 182].

Данные исследования согласуются с результатами многочисленных исследований по изучению структуры заболеваемости детского населения в различных регионах Российской Федерации и за рубежом. Так, мониторинг состояния здоровья детей и подростков такого крупного мегаполиса, как Москва, показал рост уровня заболеваемости по обращаемости среди детей до 14 лет с 1997 по 2007 г. в 1,2 раза (с 1735,1 до 2166,6 ‰), среди подростков до 18 лет – в 1,5 раза (с 1079,1 до 1591,5 ‰) [114, 168]. При этом в структуре общей заболеваемости детского и подросткового населения ведущее место стабильно занимают болезни органов дыхания (от 45,8 до 59,4 % в разные возрастные периоды), прирост респираторной заболеваемости ежегодно составляет 4–5 %. Среди всех болезней органов дыхания превалируют острые респираторные заболевания [41, 87, 112, 114, 136, 183].

Доказано повреждающее действие городских поллютантов и других загрязнителей воздушной среды на систему местной противовирусной и антибактериальной защиты органов дыхания [225, 136,]. За счет раздражительного действия атмосферных загрязнителей (пыль, окиси азота, окись углерода, формальдегид, углеводороды, сернистый газ) облегчается проникновение аэроаллергенов через поврежденную слизистую, поддерживается острое и хроническое бронхолегочное воспаление [31, 233].

При обследовании даже практически здоровых детей, проживающих в загрязнённых районах промышленных городов, часто регистрируется снижение показателей вентиляции лёгких. М. Neuberger (2004) доказали временную связь между высокой концентрацией твердых частиц (ТЧ) и SO_2 в атмосферном воздухе и увеличением смертности от патологии дыхательной и сердечно-сосудистой системы при проведении повторных поперечных и смешанных продольных исследований когорты детей школьного возраста. Отметили падение частоты выявляемых нарушений функции легких в районах, где снизился уровень загрязнения атмосферного воздуха. Активная инспирация твердых частиц вызывает краткосрочное сокращение форсированной жизненной емкости FVC ($p < 0,01$), объема форсированного выдоха за одну секунду ОФВ₁ ($p < 0,01$) и максимальной скорости выдоха МEF₅₀ ($p < 0,05$). У учащихся с обструкцией дыхательных путей, бронхиальной астмой усугублялись клинические симптомы: хрипы ($p < 0,01$), одышка, кашель при засыпании и кашель в ночное время ($p < 0,05$) [225].

Рост патологии органов дыхания у детей был отмечен в большинстве промышленных регионов России [118, 136, 183]. Данная тенденция прослеживается в районах металлургического производства Челябинской области, Кузбасса и Оренбуржья, в Приморском крае, в промышленных районах Ворошиловграда, Ярославля, Воронежа, Тольятти, Прокопьевска, Новокузнецка, Санкт-Петербурга, Саратова, Москвы, в промышленно загрязненных районах Башкортостана и Астраханской области и т.д. При этом различия в показателях заболеваемости болезнями органов дыхания (особенно пневмонией и бронхитом) между загрязнёнными районами и относительно чистыми могут быть многократными [118, 129, 136, 166, 183]. Так, в районе одного из наиболее загрязненных тяжелыми металлами промышленных городов Кузбасса (опытный район) пневмония у детей диагностируется в 2,5 раза чаще, бронхит – в 3 раза, а в группе детей грудного возраста заболеваемость пневмонией превышает таковую в контрольном (относительно «чистом») районе в 12 раз [58, 129].

Под влиянием повышенных концентраций загрязнителей атмосферного воздуха регистрируется повышение реактивности бронхов и увеличение потребности в использовании бронходилататоров у больных бронхитом и бронхиальной астмой [113, 237]. На примере когорты, включающей более 500 афро-американских и Доминиканских (родом из Доминиканской Республики) матерей и новорожденных, доказано воздействие твердых частиц <2,5 микрон с аэродинамическим диаметром (ПМ (2,5)), полициклических ароматических углеводородов (ПАУ), частиц копоти (DEP), оксида азота, пестицидов, домашних аллергенов (пылевой клещ, мыши, тараканы), табачного дыма (ETS), а также свинца и других металлов на увеличение риска возникновения аллергической сенсибилизации, астмы и других респираторных заболеваний [239].

Комплексное обследование детей, подвергающихся вредному воздействию выбросов сталелитейного и коксодоменного производств, обнаружило, что у четверти обследованных нарушена функция внешнего дыхания [8, 28, 35, 49, 74].

В ряде сравнительных исследований был установлен отчётливый параллелизм между увеличением содержания тяжёлых металлов в волосах детей и увеличением частоты патологии органов дыхания, в том числе респираторных заболеваний и рецидивирующих бронхитов [112, 136, 183]. В частности, сравнительное изучение заболеваемости детей, проживающих в загрязненных районах Санкт-Петербурга, Новокузнецка, Барнаула, обнаружило, что на фоне возрастания загрязнения атмосферного воздуха аэро-

золями, содержащими тяжёлые металлы, отмечается рост числа случаев заболеваний органов дыхания у детей [36, 37, 41, 183].

Обнаружена корреляция между ростом заболеваемости детей болезнями системы органов дыхания и увеличением содержания в воздухе пылевых частиц размером меньше 10 мкм, SO₂ и сажи , NO₂, CO и SO₂, а также повышением уровня общей загрязнённости атмосферного воздуха [241].

Выявлена четкая зависимость между уровнем загрязнения окружающей среды и показателями заболеваемости острой пневмонией, рецидивирующими ларинготрахеитами, бронхитами, хроническими болезнями легких [36, 41, 45, 53, 87, 112].

Так, например, в Вологде установлена зависимость между содержанием в атмосферном воздухе диоксида азота, фенола и аммиака и заболеваниями органов дыхания у детей [120]. В Нижнем Тагиле эколого-эпидемиологическое проспективное исследование подтвердило выявленную ранее корреляцию между уровнем загрязнения атмосферного воздуха и состоянием респираторного тракта у детей. Неблагоприятное влияние даже относительно небольших суточных пиков концентраций загрязняющих веществ в воздухе (взвешенные частицы, диоксиды азота и серы), не превышающих установленных ПДК, проявляется в виде острых реакций верхних и нижних дыхательных путей у детей младшего и среднего школьного возраста. В этих же районах общая заболеваемость детей также постепенно снижалась по мере удаления от территории металлургического предприятия [87, 120, 136, 183, 183].

Длительное воздействие загрязнений может снижать порог реагирования детского организма на аллергены, что находит подтверждение в многочисленных работах, выявляющих рост числа аллергических процессов у детей, подвергающихся влиянию различных промышленных загрязнителей [2, 31, 109]. Исследования показывают, что распространённость аллергических заболеваний (проявлений сенсибилизации, поллинозов, респираторных аллергозов) в более загрязнённых районах может превышать таковую в относительно «чистых» в несколько раз [109, 112]. Чем ближе к промышленному предприятию проживают дети, тем чаще у них обнаруживаются аллергические проявления различного характера [2, 7, 31, 109, 112]. Как показали результаты долговременных еженедельных наблюдений, рост числа случаев обострения аллергических процессов у детей, проживающих даже на расстоянии около 10 км от источника промышленных выбросов, может быть связан с увеличением концентрации загрязняющих веществ в атмосферном воздухе [2, 7, 31, 109, 112].

Почти у 2/3 обследованных детей с наличием аллергических заболеваний наблюдается увеличение содержания в волосах тяжёлых металлов, в том числе хрома, марганца и железа [117], что позволяет связывать отмеченные нарушения здоровья с проявлениями экзогенной интоксикации организма.

В структуре экологически зависимой патологии дыхательных путей одно из ведущих мест занимает поллиноз. Поллинозом страдает примерно 10 % детского и 20–30 % взрослого населения Земли [2, 136, 183]. За последние 15 лет заболеваемость аллергическим ринитом (АР) в России увеличилась в 4–6 раз, при этом уровень заболеваемости в промышленных городах в 3 раза выше, чем в сельской местности (75 и 25 % соответственно). С возрастом частота встречаемости АР увеличивается. Так, дети 13–14 лет, проживающие в крупных городских поселениях, в 1,2 раза чаще страдают данным заболеванием, чем младшие школьники [2, 9, 109].

АР в 32–49 % случаев предшествует развитию бронхиальной астмы (БА). Распространенность БА в среднем составляет 10–15 % среди детского и 8–10 % среди взрослого населения разных стран [2, 9, 51, 109, 113]. В то же время за последние 20 лет на промышленно развитых территориях заболеваемость БА у детей и подростков возросла в 3–4 раза, варьируясь в зависимости от химической аэрогенной нагрузки, но стабильно оставаясь в 1,8–2,0 раза выше показателя на территориях относительного экологического благополучия [9, 51, 62, 109, 113].

Связь увеличения заболеваемости детей бронхиальной астмой (наиболее тяжёлого проявления аллергической патологии) с ростом загрязнённости атмосферного воздуха и почвы тяжёлыми металлами, хлористым водородом, аммиаком, SO_2 и фенолом; выбросами угольных котельных, аэрозольными частицами <10 мкм; выбросами белка, аммиака, окиси углерода, фтора, фенола и т.д. отмечается многими исследователями [88, 138, 117]. Повышение частоты бронхиальной астмы в наиболее загрязнённых промышленных районах крупных городов России по сравнению с более «чистыми» установлено в результате большого числа специальных исследований [51, 113]. К примеру, в наиболее загрязнённых районах Москвы рост заболеваемости бронхиальной астмой за период с 1991 по 2001 г. составил почти 150 % [71].

По мнению И.И. Балаболкина, в районах с высоким содержанием поллютантов в воздушной среде в 1,2–1,9 раза увеличивается относительно среднероссийских показателей распространенность atopического дерматита (АД), поливалентной сенсibilизации, системных форм atopических забо-

леваний [9, 12, 29, 32, , 90, 140, 149]. Одним из последствий воздействия химических загрязнений на детей являются патологические изменения кожных покровов. Выявляемые при этом различия в случае аллергодерматозов многократные, и влияние загрязнений наблюдается в жилых районах, расположенных на расстоянии около 5 км от источника [40, 188]. Патологические изменения кожи и подкожной клетчатки являются одними из частых и характерных проявлений воздействия на детский организм пестицидов, диоксинов и полихлорированных бифенилов [138]. Патогенетическое действие тяжёлых металлов обнаруживается возрастанием числа случаев кожной патологии, в том числе крапивницы и различного рода дерматитов [2, 12, 140, 149]. В зонах влияния выбросов комбината строительных материалов и газоконденсатного производства была обнаружена многократно увеличенная заболеваемость аллергическими болезнями кожи – контактным и атопическим дерматитом и экземой [12, 29, 90]. В сильно загрязнённых районах Перми и Новосибирска обнаружен повышенный уровень аллергической заболеваемости детей нейродерматитами, дерматозами, диатезом, крапивницей, экземой и даже отеком Квинке [29, 36].

В России показатель частоты впервые установленного диагноза АД ежегодно составляет 2,40–2,50 ‰ [32, 140, 149]. Заболеваемость АД среди населения индустриально развитых территорий на 20–40 % выше аналогичного показателя среди населения районов относительного экологического благополучия [12, 149, 188]. Например, в Москве и промышленных районах Московской области частота встречаемости АД среди детей от 1 года до 6 лет достигает 870 ‰ [188]. По Пермскому краю заболеваемость патологией кожи и подкожной клетчатки в 1,3–1,4 раза превышала показатель по России и Приволжскому Федеральному округу (133,0 ‰ и 95,5 ‰, 106,9 ‰ соответственно) [29, 75]. Среди регионов Поволжья Пермский край по частоте встречаемости болезней кожи и подкожной клетчатки занимает 2-е ранговое место, при этом в структуре впервые выявленной заболеваемости на территории Пермского края в 2009 г. – 3-е ранговое место (5,6 %) [2, 75].

Несмотря на относительно стабильное положение патологии органов пищеварения в рейтинге заболеваний в детском возрасте, за последние 20 лет увеличивается гастроэнтерологическая заболеваемость, отчетливо прослеживается ее связь с санитарно-гигиеническими характеристиками территорий проживания детей [14, 16, 73, 103, 146, 147].

По данным А.А. Баранова, П.Л. Щербакова и др. авторов, распространенность болезней пищеварительного тракта за период 1996–2006 гг. воз-

росла более чем в 1,5 раза (с 90 до 160 ‰) и достигла к 2009 г. 180 ‰ [14, 15]. Прогнозируется, что в ближайшие 15–20 лет эти показатели могут увеличиться на 30–50 % за счет роста числа болезней, в основе которых лежат стрессовые, дискинетические и метаболические механизмы [73, 93, 161]. На экологически неблагополучных территориях регистрируются максимальные по Российской Федерации показатели распространенности болезней желудочно-кишечного тракта (до 550–600 ‰). Доказано, что проживание в зонах с высокой антропогенной нагрузкой увеличивает риск развития гастроэнтерологической патологии на 78 % [16, 73, 103, 115, 146].

Среди федеральных округов высокие уровни патологии органов пищеварения наблюдаются в Уральском (186,6 ‰) и Дальневосточном (154,7 ‰), имеющих наиболее неблагоприятную санитарно-гигиеническую обстановку. Еще более высокие показатели распространенности заболеваний пищеварительного тракта по итогам диспансеризации 2002 г. зарегистрированы в Коми-Пермяцком – 332,9 ‰, в Ямало-Ненецком автономных округах – 400–800 ‰ [179]. Причиной неблагоприятных статистических показателей на данных территориях является неудовлетворительное состояние сети хозяйственно-бытового водоснабжения [48, 92, 102, 176].

Анализ 10-летней динамики и структуры заболеваний органов пищеварения (функциональная диспепсия, гастрит, дуоденит, язвенная болезнь, болезни желчного пузыря и поджелудочной железы, колит и энтерит) на территории Сибирского федерального округа показал общие для большинства регионов России закономерности – неуклонный рост среди детей (в 1,8 раза) и еще более значимый прирост показателя среди подростков (в 6,4 раза). Обращает на себя внимание беспрецедентное увеличение частоты встречаемости язвенной болезни у детей в возрасте до 14 лет – с 0,04 до 1,16 ‰, т.е. в 29 раз. Среди подростков данный показатель повысился в 12 раз – с 0,4 до 4,8 ‰ [155, 176].

Исследования, проведенные в Нижегородской, Волгоградской областях, а также Казани, Перми и Москве, показали, что в зонах химического загрязнения не только выше распространенность заболеваний, но и течение их более тяжелое и длительное [53, 55].

В современных условиях в клинической практике гастроэнтеролога-педиатра регистрируются заболевания, ранее не свойственные детям [147, 161]. В последние годы у детей в 2,5 раза увеличился удельный вес тяжелых форм гастродуоденита, сопровождающихся развитием множественных эрозий и субатрофии (атрофии) слизистой оболочки желудка (СОЖ) и слизи-

стой двенадцатиперстной кишки (ДПК) и язвенной болезни [42, 103, 146, 147, 155, 182]. Растет частота встречаемости желчнокаменной болезни, хронического рецидивирующего панкреатита, болезни Крона, рефлюкс-гастрита и рефлюкс-эзофагита, синдрома раздраженной толстой кишки и т.п. Многие заболевания органов пищеварения, в частности язвенная болезнь, приобретают прогредиентное течение, нередко протекают с осложнениями, способствуя инвалидизации с детства [161]. В настоящее время в 5–8 % случаев язвенная болезнь протекает с перфорацией, пенетрацией, перивисцеритами, стенозированием, желудочно-кишечными кровотечениями. Последние представляют реальную угрозу для жизни, так как даже незначительная кровопотеря переносится детьми значительно тяжелее, чем взрослыми [155, 173].

Частота и прогрессирующий рост хронических заболеваний системы пищеварения приводят к снижению качества жизни детей, ограничению свойственной их возрасту жизнедеятельности и возможности выбора профессии [14, 89, 154, 176].

Болезни печени и желчевыводящих путей занимают второе место среди патологии желудочно-кишечного тракта. Уровень гепатобилиарной заболеваемости, по данным 2008 г., достигает 100–364 ‰ [19, 189, 190]. За последние 5 лет увеличилась первичная заболеваемость (с 1,16 до 2,5 %) [43, 48]. По данным ряда исследователей, в среднем у 30–50 % детей с хроническими заболеваниями желудочно-кишечного тракта диагностируется функциональная или органическая патология желчевыводящих путей [48, 73, 189, 190]. Наиболее часто функциональная патология желчевыводящей путей у детей развивается на фоне врожденных аномалий развития билиарной системы, которые встречаются у 15–25 % детей [18, 130, 190]. В то же время наличие аномалий развития билиарного тракта в совокупности с нарушениями липидного обмена, отягощенной наследственностью, сопутствующими гастроэнтерологическими заболеваниями повышает риск развития хронического холецистита, желчнокаменной болезни [147, 189, 190].

Проживание в зонах с высокой антропогенной нагрузкой приводит к росту частоты встречаемости патологии гепатобилиарной системы [189, 190]. Установлено, что в этиологии дисфункций билиарного тракта доля факторов окружающей среды может составлять от 14 до 36 % [14, 54]. Отмечено, что в районах с неблагоприятной экологической обстановкой гепатобилиарная патология встречается у детей в 3–4 раза чаще, чем на условно «чистых» территориях [189].

Несомненно, что степень кумуляции вредных веществ техногенного происхождения в организме ребенка определяется состоянием органов, активно участвующих в детоксикации и выведении химических веществ из организма. Так, например, при хроническом холецистите и желчнокаменной болезни выявляется избыточное накопление в организме марганца, свинца, хрома, меди и цинка, обладающих гепатотропным действием, способствующих изменению биохимизма желчи и усилению ее литогенности [45, 103, 117, 178].

В последние десятилетия все большую актуальность приобретает патология костно-мышечной системы. Среднероссийский показатель среди детей 0–14 лет составлял в 2008 г. 3979,0 ‰, у подростков (15–17 лет) – 5744,1 ‰. Отмечаются высокие темпы роста заболеваний опорно-двигательного аппарата за последние пять лет среди детей на 22 %, подростков – на 47 % [23, 24, 128, 151, 163]. Анализируя динамику заболеваемости детского населения с 1995 по 2005 г., В.И. Бондарь указывает на увеличение показателя болезней костно-мышечной системы в возрастном периоде 0–14 лет в 2,42 раза, а 15–17 лет – в 2,64 раза [128]. В 40–80 % случаев у детей выявляются нарушения осанки, в 3–10 % – различные искривления позвоночника. Распространенность сколиотической болезни колеблется от 5 до 25 ‰ [25].

Накоплены научные данные, свидетельствующие о том, что на территориях интенсивного промышленного освоения с высокой степенью техногенной химической нагрузки окружающей среды острота этих проблем особенно высока [9, 26, 124].

Доказано, что в зонах химического загрязнения Ростовской области при среднегодовых показателях содержания тяжелых металлов в почве, превышающих ПДК по кадмию, свинцу, хром, при неудовлетворительном состоянии 18,6 % проб питьевой воды по гигиеническим нормативам патология костно-мышечной системы является болезнью риска (нормированный интенсивный показатель НИП=1,1–1,4) [56, 125, 156, 197].

В Курганской области в 2009 г. в структуре общей заболеваемости патология опорно-двигательного аппарата занимала одно из ведущих мест (3,7 % среди детей и 5,9 % среди подростков), особенно на территориях с высоким уровнем антропогенного воздействия (в городах Курган и Шадринск 4160,0 и 3827,7 ‰ соответственно) [135].

На территориях г. Братска с высокими концентрациями в окружающей среде фтористых соединений и алюминия выявлена зависимость между частотой ортопедической патологии у обследованных детей и длительностью проживания в зонах загрязнения, причем наиболее тяжелые формы

патологии преобладали в районах, расположенных вблизи алюминиевого завода. Увеличение частоты ортопедических заболеваний у детей, длительно проживающих около алюминиевого завода, сопровождалось и увеличением числа переломов [151].

На территориях с преимущественным размещением металлургических комплексов, основными компонентами эмиссий которых являются те, что создают в атмосфере концентрации соединений ванадия, хрома⁺⁶, никеля, марганца, формальдегида, свинца, ароматических углеводородов, превышающие максимально разовые и среднесуточные ПДК до 3–5 раз, регистрируется значительный рост заболеваемости детей и подростков болезнями костно-мышечной системы (за 13 лет на 147 %) [35, 151, 167].

На сегодняшний день доказано, что ведущим патогенетическим фактором формирования патологии костно-мышечной системы являются нарушения фосфорно-кальциевого обмена, проявляющиеся остеопениями в детском и подростковом возрасте [26, 27, 84, 128, 167]. Проведенные эпидемиологические исследования Л.А. Щеплягиной и соавт. (2006 г.) выявили снижение костной массы у детей в возрасте от 5 до 16 лет в 10–30 % случаев [184]. Появление высокоточных и безопасных методов остеоденситометрии позволило в последние годы получить данные о значительной распространенности (около 40 %) нарушений фосфорно-кальциевого обмена в детской популяции. Так, среди более чем 400 обследованных в НЦЗД РАМН детей в возрасте от 5 до 18 лет, не имеющих гепатита, тиреотоксикоза, симптомов мальабсорбции и сахарного диабета, снижение минеральной плотности костной ткани (МПКТ) выявлено в среднем у 38–43 % человек. Более того, по данным литературы, снижение показателей МПКТ часто встречается и у новорожденных, особенно у маловесных детей. В исследованиях Л.А. Щеплягиной и соавт. показано, что у детей в возрасте 10–16 лет идет активное накопление минерала в скелете с достижением максимума к 12–14 гг., при этом для любой возрастной группы характерна высокая вариабельность содержания минерала в кости [154, 184].

В работах О.В. Фаламеевой (2008) на основании одномоментного популяционного исследования жителей г. Новосибирска в возрасте от 6 до 20 лет установлено, что распространенность остеопении и остеопороза составляет 28,6 % случаев, из них 11,8 % у лиц мужского пола и 17,5 % – у женского пола. Данные показатели в 1,7 раза выше аналогичных, регистрируемых на территориях относительного санитарно-гигиенического благополучия [27, 35].

Проблема остеопороза в будущем станет еще более серьезной. Мировые демографические материалы доказывают, что частота переломов в течение следующих 60 лет утроится и к 2050 г. количество переломов шейки бедра возрастет до 6,2 млн, если не будут предприняты профилактические программы [84, 157]. Экономический ущерб очевиден. Оптимальное решение этой актуальной проблемы состоит в своевременном выявлении и лечении нарушений фосфорно-кальциевого обмена, что и будет являться первичной профилактикой переломов у лиц со снижением минеральной плотности костной ткани [35, 128, 151].

Всё большую тревогу вызывает заметный рост различных проявлений экологически обусловленных нарушений эндокринной системы. С развитием синдрома *endocrine disruption*, вызываемого влиянием стойких химических загрязнителей, связываются нарушения гормонального статуса, в том числе синтеза половых гормонов, влияющих на половое развитие и сексуальное поведение, на продукцию и функциональную активность спермы, а также раннее развитие гормонально зависимых опухолей [213, 242]. Уже давно известна связь различных заболеваний эндокринной системы у детей с выбросами химических и металлургических заводов, угольных котельных, а также в связи с повышенными концентрациями пыли, NO₂, CO, CO₂, SO₂, металлов (хрома, никеля, магния, мышьяка и др.), ПХБ, пестицидов [165].

Часто эндокринные нарушения определяются изменениями щитовидной железы, связанными не с природной йодной недостаточностью, а с загрязнением среды [100]. Так, увеличение распространённости нарушения функции щитовидной железы у детей выявлено в связи с повышенным загрязнением почв тяжёлыми металлами и пестицидами [117]. В районах с повышенным содержанием в почвах магния гиперплазия щитовидной железы была диагностирована у детей в возрасте 1–4 лет в 8 % случаев, 4–6 лет – 33 %, 7–9 лет – 56 %, 10–12 лет – 79 % [100]. Гиперплазия щитовидной железы связана также с влиянием метилмеркаптана, бензола, толуола, ксилола, СО и других загрязнителей [36, 92, 124]. Многолетнее исследование в Воронеже показало, что если в 60–70-е гг. гиперплазия щитовидной железы диагностировалась только у 7 % детей, то в 1991–1993 гг. – уже у 70 %. Полученные результаты позволяют считать патологию щитовидной железы одним из индикаторов экологического неблагополучия [97, 100, 124, 138].

По данным статистической отчетности, в РФ в 2007 г. по сравнению с 2005 г. на 22,5 % возросла первичная заболеваемость по болезням эндокринной системы, что в современных условиях может быть обусловлено негатив-

ным влиянием на состояние здоровья детей и подростков экологического неблагополучия, увеличением количества стрессовых ситуаций, недостатком физической активности, нерациональным питанием, асоциальным поведением, а также активизацией диспансерного осмотра эндокринологами [139, 141, 142].

В экономически развитых странах каждые 10–15 лет удваивается число больных СД], 50 % населения имеет избыточный вес, из них у 30 % регистрируется ожирение [94, 162, 208].

Проблема развития различных состояний и заболеваний, связанных с недостаточным поступлением йода в организм, признана ВОЗ значимой для почти 2 млрд жителей нашей планеты. Около 740 млн людей уже имеют те или иные проявления йоддефицита (в том числе эндемический зоб), а 42 млн страдают от его крайнего проявления – умственной отсталости (кретинизма). В современных условиях йоддефицитная патология относится к числу наиболее распространенных неинфекционных заболеваний человека [95, 96, 126, 237, 234]. Для России проблема йодного дефицита чрезвычайно актуальна, так как более 70 % густонаселенных территорий страны имеют недостаток йода в воде, почве и продуктах питания местного происхождения [95, 97, 214, 220]. Недостаточное потребление йода создает серьезную угрозу здоровью более 100 млн россиян, кроме того, сохраняется угроза нарушения физического и умственного развития у 32,8 млн детей, проживающих в Российской Федерации [96, 97, 126]. По результатам исследований, проведенных сотрудниками эндокринологического научного центра РАМН, распространенность эндемического зоба у детей и подростков центральной части России составляет 15–25 %, по отдельным регионам – до 40 % [95, 97, 214, 220].

Наиболее острой проблема йоддефицитных заболеваний (ЙДЗ) остается для территорий санитарно-гигиенического неблагополучия [96, 97]. Комбинированное воздействие струмогенных факторов различного генеза (природный йоддефицит, токсическая химическая нагрузка, дисбаланс эссенциальных микроэлементов) ведет, в свою очередь, к задержке физического и нервно-психического развития детей, снижению их умственных способностей, ухудшению состояния репродуктивного здоровья подростков и женщин детородного возраста, повышению уровня заболеваемости и, как следствие, к ухудшению показателей качества жизни и здоровья нации [5, 22, 45, 57, 95, 96, 97, 127, 172,].

При проведении детскими эндокринологами профилактических осмотров в дошкольных и школьных учреждениях на экологически неблагополучных

территориях разнообразная эндокринная патология выявляется у каждого 3–4-го ребенка, что превышает аналогичный показатель среди детей, проживающих в условиях относительного экологического благополучия, в 2,5–3 раза [127].

Частота регистрации эндокринной патологии в Пермском крае за последние 6 лет увеличилась с 42,2 до 62,4 % (в 1,5 раза), в том числе патологии щитовидной железы – с 5,82 до 7,3 % (в 1,3 раза), избытка массы тела и ожирения – с 8,79 до 15,19 % (в 1,7 раза), сахарного диабета – с 0,67 до 0,83 % (в 1,3 раза) [75, 94, 100, 127, 162].

Высокий уровень общей заболеваемости населения и снижение продолжительности жизни связаны с такими проблемами современной эндокринологии, как ожирение и метаболический синдром [162, 208]. Всемирная организация здравоохранения рассматривает избыточную массу тела как эпидемию, охватившую миллионы людей [46]. Каждые 10 лет количество таких больных увеличивается на 10 %. Расчеты экспертов ВОЗ показывают, что к 2025 г. число больных ожирением в мире составит 300 млн человек. Рассматриваемая проблема становится актуальной и для детского контингента [46, 208]. Ожирение может развиваться в любом возрасте, но чаще манифестирует на первом году жизни, в 5–6 лет или в период полового созревания. В настоящее время в развитых странах мира у 25 % подростков регистрируется избыточная масса тела, а 15 % страдают ожирением. Следует отметить, что 40–60 % взрослых с ожирением имели лишний вес уже в школьном возрасте [94, 208].

Возрастает частота встречаемости среди детского населения «традиционно взрослой патологии» – метаболического синдрома [162]. Так, 25 % детей с ожирением уже имеют нарушение толерантности к глюкозе, до 80 % – повышенное артериальное давление, около 50 % – апноэ и нарушение сна. У 4 % детей на фоне ожирения дебютирует сахарный диабет. У 20 % детей с ожирением регистрируются два и более фактора риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и эхографические признаки жирового гепатоза [94]. Кроме того, избыточная масса тела приводит к нарушению секреции гормона роста, адренокортикотропного, тиреотропного, гонадотропных и половых гормонов [4]. Н.А. Tilson (1998) установил, что некоторые техногенные химические вещества обладают комплексным влиянием на всю систему нейроэндокринной регуляции [222, 242].

В последние годы отмечается ухудшение репродуктивного здоровья молодежи. У 5,8 % девочек выявляется нарушение менструального цикла, у 1,5 % – ювенильное кровотечение. Задержка полового развития в детской популяции составляет 1–5 % [5, 22, 172].

Оценка неблагоприятного влияния факторов окружающей среды на частоту встречаемости эндокринной патологии в доступной нам литературе отражена недостаточно. Известно, что ряд лигандов, в том числе бисфенол, фталаты, полибромированные дифенилы и перфтор-соединения, играют важную роль в развитии ожирения как в детском возрасте, так и у взрослых [208, 220].

Свинец и хром отрицательно воздействуют на половые клетки, угнетая активность стероидных гормонов и синтез рецепторных белков, вызывая общее угнетение гонадотропной активности и нарушение ово- и сперматогенеза. Также выявлено, что избыточное поступление в организм из атмосферного воздуха, почвы и питьевой воды марганца, железа, меди, титана, стронция, олова, хрома, цинка ведет к нарушению репродуктивной функции у женщин. В исследованиях подтверждено гонадотропное действие солей ртути, а также свойство большинства тяжелых металлов к биоаккумуляции и тем самым суммированию и потенцированию их неблагоприятных эффектов на организм в целом и на репродуктивную функцию в частности [22, 172, 199].

Практически в каждом исследовании влияния факторов среды на здоровье детей обнаруживаются экологически обусловленные нарушения состояния иммунной системы, причём воздействие химических загрязнителей касается фактически всех звеньев иммунной системы [33, 39, 65, 66, 74, 107, 244]. Так, влияние диоксинов, бромбифенилов, свинца, ртути, кадмия сопровождается нарушением созревания и пролиферации тимоцитов и атрофией вилочковой железы; воздействие бензола и солей тяжёлых металлов вызывает развитие иммунодефицита; галогенпроизводные ароматические соединения приводят к снижению продукции интерлейкинов и интерферона; диоксины способствуют снижению количества В-лимфоцитов и продукции антител; тяжёлые металлы – нарушению защитной функции комплемента; SO_2 , NO_2 и пыль – снижению фагоцитарной активности макрофагов и т.д. [33, 39, 236].

Иммунодефицитные состояния у детей развиваются при загрязнении среды тяжёлыми металлами, SO_2 , NO_2 , CO_2 , формальдегидом, ацетоном, ксилолом, причём снижение иммунного статуса и развитие иммунодефицитных состояний наблюдаются даже у грудных детей, матери которых подвергались воздействию ПХБ, обладающих способностью накапливаться в грудном молоке и проникать через плаценту [65, 66, 85, 86, 148].

Формирование иммунологических нарушений у детей отмечено при повышении содержания 3,4-бенз(а)пирена в атмосферном воздухе, а влияние вредных выбросов целлюлозно-бумажного комбината отчётливо проявляется в снижении функции В-звена иммунитета, ответственного за продукцию защитных антител [65, 66]. Широкое использование в сельском хозяйстве пестицидов, как правило, сопровождается угнетением функционального состояния иммунной системы у детей, проживающих на таких территориях [107, 66].

Важным следствием нарушений иммунного статуса детского организма под влиянием различных экологически неблагоприятных антропогенных загрязнений среды является снижение общей сопротивляемости и устойчивости организма к инфекциям и склонность к развитию заболеваний системы органов дыхания и их хронизации, что в настоящее время составляет существенный раздел экопатологии детского возраста [67, 68, 115, 148, 204].

Под воздействием вредных химических факторов среды обитания возможны задержка развития иммунной системы вплоть до инволюции органов иммунитета, формирование таких иммунопатологических состояний, вызываемых экотоксикантами, как иммунологическая недостаточность, аутоиммунные процессы, аллергия немедленного и замедленного типов, псевдоаллергия [2, 7, 90, 107, 242, 245, 202, 223].

Иммунотоксичность (ДИТ) химических веществ техногенного происхождения является причиной развития таких актуальных болезней последнего десятилетия, как детская астма, аллергические заболевания, аутоиммунные состояния, детские инфекции. При этом отмечается высокая чувствительность к токсическому влиянию Т-лимфоцитов, дендритных клеток и макрофагов, особенно в последний триместр беременности и период новорожденности. Исследователями подчеркивается необходимость разработки углубленных методов диагностики состояния иммунной системы и прогнозирования в раннем неонатальном периоде [2, 7, 86, 92, 93, 55, 202].

У детей, проживающих на экологически неблагоприятных территориях с достоверным загрязнением атмосферного воздуха, отмечается снижение концентрации IgG в слюне, увеличивается число лиц с селективным дефицитом секреторного иммуноглобулина А, повышенным уровнем IgE в крови [65, 66, 68, 86, 107, 213]. Основными проявлениями экологически обусловленной иммунной недостаточности служат подверженность детей частым ОРВИ, повторным заболеваниям пневмонией, бронхитами и значительная распространенность аллергических болезней (в 1,7–2,0 раза выше, чем на «условно чистых» территориях) [85, 87, 90, 107, 109].

S.D. Holladay (2000) описал иммунотоксическое воздействие химических веществ в экспериментальных моделях на животных. В то же время им отмечено, что полиэтиологичный характер гиперчувствительности и аутоиммунных реакций осложняет интерпретацию возможной связи между воздействием химических веществ на развитие иммунной системы человека в онтогенезе и заболеваниями иммунной системы в постнатальном периоде. Однако многочисленные научные исследования свидетельствуют о том, что пренатальное воздействие иммунотоксикантов может инициировать aberrантные иммунные реакции (например, атопии и аутоиммунные заболевания) [216].

Литературные данные по оценке популяционных закономерностей заболеваемости и преждевременной смертности населения от болезней сердечно-сосудистой системы свидетельствует о том, что на территории техногенного загрязнения среды обитания ароматическими углеводородами создаются прогностически неблагоприятные тенденции роста преждевременной смертности и заболеваемости населения от сердечно-сосудистых заболеваний, характеризующиеся возникновением дополнительных случаев смерти на уровне 2,8–3,3 ‰, заболеваний – 45 ‰ в год [4, 30, 44, 20, 44, 49, 60, 83, 108]. На основе сопряженного анализа динамических рядов суточных концентраций 26 загрязняющих веществ в атмосферном воздухе получены данные, свидетельствующие о наличии взаимосвязей между содержанием ряда примесей (бензола, фенола и пр.) и обращаемостью населения за скорой медицинской помощью по поводу сердечно-сосудистых заболеваний [20, 34, 52, 61]. Установлены зависимости между «уровнями бензола в атмосфере» и обращаемостью в скорую помощь по поводу вторичной гипертензии у женщин, ишемической болезни сердца у женщин и мужчин, нестабильной стенокардии у мужчин, других форм стенокардии. Одновременное превышение среднегодовой концентрации бензола до 0,009 мг/м³ и фенола до 0,001 мг/м³ в атмосферном воздухе обуславливает более 6000 дополнительных случаев обращаемости взрослого населения за скорой медицинской помощью в связи с вторичной гипертензией, хронической ИБС, стенокардией, цереброваскулярными болезнями (ЦВБ) [34, 104]. С учетом математической модели Гомперца-Мейкема предложены алгоритм и метод оценки резервов снижения смертности как общей, так и по отдельным классам болезней [50, 60, 175]. На основе анализа демографических показателей ряда регионов России установлено, что резервы снижения смертности от болезней сердечно-сосудистой системы для Пермского края составляют 3,48, Волгоградской области – 2,86, Курганской области – 1,86 г. [20, 44, 63, 82, 98, 135, 175].

Результаты проведенных исследований показали, что при хроническом воздействии на организм человека ароматических углеводов, обладающих нейротоксическим действием, развиваются дисфункциональные расстройства вегетососудистого тонуса, в основе которых лежат экстракардиальные нарушения [171, 222]. Формирующаяся сосудистая дисфункция характеризуется фазностью клинического течения от гипо- до гипертонических состояний.

Синдром вегетососудистой дистонии среди неинфекционных заболеваний детского и подросткового возраста является наиболее распространенной патологией с частотой встречаемости от 4,8 до 29,1 % [20, 30, 34, 44, 59, 164]. При этом ВСД или ее вариант – нейроциркуляторная дистония – привлекает внимание специалистов различных профилей в связи с тем, что до сих пор не ясно, является ли она самостоятельным заболеванием или фактором риска – предиктором артериальной гипертензии, атеросклероза и ИБС в молодом возрасте [30, 38, 218, 222]. ВСД является функциональным заболеванием, в основе которого лежат нарушения нейродинамического вегетативного регулирования внутренних органов и сосудов [30, 54, 164, 171]. ВСД у детей нередко сочетается с нарушениями метаболизма и транспорта липидов, гиперкоагуляционными изменениями в системе гемостаза [30, 38, 164]. С высокой частотой этот синдром встречается на территориях санитарно-гигиенического неблагополучия, выступает в качестве маркера предиктора развивающихся метаболических нарушений, влечет за собой множество «поломок» гормональной регуляции, что существенно влияет на скорость развития любой сердечно-сосудистой патологии [38, 44, 54, 247]. ВСД, проявляющаяся в подростковом возрасте (по определению ВОЗ границы подросткового возраста находятся от 10 до 20 лет, с подразделением на ранний, от 10 до 14 лет, и поздний, после 15-летнего периода), при неблагоприятном воздействии фенотипических факторов может привести к развитию ИБС, атеросклероза или артериальной гипертензии уже в молодом, трудоспособном возрасте. У подростков с неустойчивым артериальным давлением, имеющих положительный семейный анамнез по АГ, очень рано снижается сосудистая реактивность к гистамину и повышается к норадреналину, что приводит к изменению индексов сосудистой адаптации [82, 98, 164].

Таким образом, состояние здоровья детей имеет тесную взаимосвязь с экологическими факторами. Токсиканты промышленного происхождения ухудшают морфофункциональное состояние всего организма и повышают

риск возникновения хронической патологии. Младенцы и дети – не маленькие взрослые. Они уязвимы к действию экологических токсикантов. P.J. Landrigan et al. (2004) считают, что для защиты ребенка от вредного воздействия факторов окружающей среды необходимо разработать стратегическую программу по оценке риска для здоровья с учетом особенностей детского возраста [223]. Авторы предлагают: а) улучшить количественную оценку воздействия техногенных токсикантов на детей с учетом этапов развития ребенка от пренатального периода до подросткового возраста как при остром, так и при хроническом воздействии; б) разработать новые подходы в исследовании токсичности химических веществ, применимые для любого возрастного периода; в) создать новые токсикодинамические и токсикокинетические модели, которые будут учитывать физиологические особенности детей; г) разработать новые подходы к оценке маркеров «ответа» на экспозицию токсикантов на клеточном, функциональном, органном уровне, формирующихся на протяжении всей жизни индивидуума, с учетом отдаленных последствий при проведении эпидемиологических исследований; д) использовать оценку неопределенности и факторов безопасности в области анализа рисков применительно к детскому возрасту [177, 199, 247].

Следовательно, сохраняют свою актуальность следующие задачи, которым посвящены соответствующие разделы монографии: изучение специфического комплексного влияния неблагоприятных химических факторов окружающей среды на организм ребенка; оценка особенностей состояния здоровья в зависимости от гигиенической характеристики среды обитания; анализ экообусловленной трансформации патогенеза и клиники заболеваний у детей, проживающих в условиях санитарно-гигиенического неблагополучия; разработка алгоритмов диагностики и лечебно-профилактических мероприятий экологически зависимой патологии; внедрение доступных для первичного звена здравоохранения методов, направленных на минимизацию негативного воздействия химических факторов среды обитания на детский организм [157].

Список литературы

1. Авалиани С.Л., Ревич Б.А., Захаров В.М. Региональная экологическая политика. Мониторинг здоровья человека и здоровья среды. – М.: ЦЭПР, 2001. 76 с.

2. Акатова А.А. Распространенность и особенности течения аллергических болезней у детей в условиях экологического состояния города Перми: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 1996. – 27 с.

3. Акатова А.А., Шарова Л.В., Аминова А.А. Влияние техногенных факторов окружающей среды на состояние здоровье детей // Адаптивная физическая культура, спорт и здоровье: интеграция науки и практики: сб. тр. II Всерос. науч.-практ. конф. – Уфа, 2010. – Ч. 1. – С. 19–21.

4. Алексеев Б.В., Зайцева Н.В., Май И.В. Доклад о развитии человеческого потенциала в Пермском крае. – Пермь: Профессиональный интерес, 2010. – 126 с.

5. Алексеев В.Б., Кирьянов Д.А. Оценка риска нарушений репродуктивной функции у работниц химического производства // Вестник российской военно-медицинской академии. – 2008. – № 3.

6. Алексеев В.Б., Кирьянов Д.А., Варанкина А.В. Оценка вклада санитарно-гигиенических детерминант качества жизни населения в формирование риска потерь человеческого капитала на основе математического моделирования // Гигиенические и медико-профилактические технологии управления рисками здоровью населения в промышленно развитых регионах: материалы науч.-практ. конф. с международным участием / под общ. ред. акад. РАМН Г.Г. Онищенко, чл.-корр. РАМН Н.В. Зайцевой. – Пермь: Книжный формат, 2010. – С. 119.

7. Аллергия у детей: диагностика, лечение, реабилитация / И.П. Корюкина, М.Н. Репецкая, Е.Г. Фурман, С.В. Теплых. – М.: Медицинская книга, 2004. – 188 с.

8. Антонов К.Л., Вараксин А.Н., Чуканов В.Н. Влияние выбросов автотранспорта на здоровье детей промышленного центра // Экологические системы и приборы. – 2005. – № 7. – С. 27–32.

9. Антропогенное загрязнение как фактор риска формирования зобасоциированной бронхиальной астмы у детей / А.А. Акатова, Н.В. Зайцева, И.И. Балаболкин [и др.] // Современные технологии в педиатрии и детской

хирургии: матер. 4-го Рос. конгр. (Москва, 25–27 октября 2005). – М., 2005. – С. 283.

10. Атискова Н.Г., Баулина А.А., Шарифов А.Т. Опыт проведения многосредовой оценки риска для здоровья детей города Перми // Современные технологии обеспечения биологической безопасности: материалы науч.-практ. шк.-конф. молодых ученых и специалистов науч.-исслед. организаций Роспотребнадзора / под ред. акад. РАМН Г.Г. Онищенко, д-ра мед. наук, проф. И.А. Дятлова. – Оболенск, 2010. – С. 47–49.

11. Атмосферные загрязнения как фактор риска для здоровья детского и подросткового населения / Н.П. Гребняк, А.Ю. Федоренко, К.А. Якимова [и др.] // Гигиена и санитария. – 2002. – № 2. – С. 21–23.

12. Атопический дерматит у детей: руководство для врачей / под ред. Н.Г. Короткого. – Тверь: Триада, 2003. – 238 с.

13. Афанасьев В.Н., Юзбашев М.М. Анализ временных рядов и прогнозирование. – М.: Финансы и статистика, 2001. – 228 с.

14. Баранов А.А. Детская гастроэнтерология / под ред. А.А. Баранова, Е.В. Климанской, Г.В. Римарчук. – М., 2002. – С. 390–423.

15. Баранов А.А., Щеплягина Л.А., Сухарева Л.М. Федеральная целевая программа «Здоровый ребенок» // Российский педиатрический журнал. – 2000. – № 1. – С. 5–8.

16. Белоусов Ю.Б. Гастроэнтерология детского возраста. – Харьков, 2000. – 528 с.

17. Беляков В.А., Васильев А.В. Влияние загрязнения атмосферного воздуха на физическое развитие детей // Гигиена и санитария. – 2003. – № 4. – С. 33–34.

18. Бецкий О.В., Лебедева Н.Н., Котровская Т.И. Фракталы в биологии и медицине // Биомедицинские технологии и радиоэлектроника. – 2002. – № 10–11. – С. 40–50.

19. Биохимические маркеры особенностей течения билиарной патологии у детей с повышенной контаминацией биосред / М.А. Землянова, В.Н. Звездин, О.В. Пустовалова, Ю.В. Городнова // Здоровье семьи – 21 век. – 2010. – № 1.

20. Будук-оол Л. К., Айзман Р. И. Состояние сердечно-сосудистой системы при адаптации студентов, проживающих в условиях Южно-Сибирского региона // Гигиена и санитария. – 2010. – № 1. – С. 84.

21. Быстрых В.В., Боев В.М., Перепелкин С.В. Вопросы оценки риска формирования фторзависимых микроэлементозов // Гигиена и санитария. – 2002. – № 6. – С. 64–65.

22. Варанкина А.В., Филимонова Е.Ю., Клименко А.Р. Комплексная оценка вклада факторов риска в нарушение репродуктивного здоровья женщин фертильного возраста // Современные проблемы управления риском: матер. Междунар. заоч. науч.-практ. конф. студ., аспирант. и молодых ученых (Пермь, 20 октября 2010 г.) / Перм. гос. ун-т. – Пермь, 2010. – С. 203–209.

23. Верихов Б.В. Костно-мышечная патология и остеопенический синдром у детей, проживающих в пермской области // Научные и прикладные аспекты обеспечения экологической безопасности населения: матер. Всерос. науч.-практ. конф. – Пермь, 2006. – С. 41–42

24. Верихов Б.В. Патогенетические связи маркеров костного метаболизма с клинико-лабораторными данными у детей, проживающих в условиях низкодозовой токсикантной нагрузки // Здоровье населения и среда обитания. – 2007. – № 2. – С. 19–23.

25. Верихов Б.В. Санитарно-гигиенические и клинические особенности формирования остеопенического синдрома у детей, проживающих на территориях экологического риска // Научные и прикладные аспекты обеспечения экологической безопасности населения: матер. Всерос. науч.-практ. конф. – Пермь, 2006. – С. 52–65.

26. Верихов Б.В., Зайцева Н.В., Устинова О.Ю. Остеопенический синдром у детей промышленно развитых территорий // Здоровье населения и среда обитания. – 2007. – №2. – С. 23–27.

27. Верихов Б.В., Устинова О.Ю., Зайцева Н.В. Эпидемиологические аспекты изучения костно-мышечной патологии у детей (на примере Пермской области) // Гигиена и санитария. – 2007. – № 3. – С. 58–60.

28. Влияние краткосрочных повышений загрязнения атмосферного воздуха на смертность населения / Б.А. Кацнельсон, А.А. Кошелева, Л.И. Привалова [и др.] // Гигиена и санитария. – 2000. – № 1. – С. 15–18.

29. Влияние химических факторов на клинико-лабораторные особенности атопических дерматитов / С.Л. Валина, А.И. Аминова, О.Ю. Устинова, А.А. Акатова // Вестник Пермского университета. Серия Биология. – 2010. – Вып. 2. – С. 65–70.

30. Влияние химической контаминации биосред на формирование миокардиальных нарушений у детей с вегетососудистой дистонией /

О.Ю. Устинова, А.И. Аминова, А.Н. Румянцева, А.А. Акатова // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. Приложение 1 к журналу: Кардиоваскулярная профилактика и реабилитация 2010 (24–25 мая 2010 г.): матер. всерос. конф. – М., 2010. – № 9 (4). – С. 29–30.

31. Галеев К.А., Хакимова Р.Ф. Связь между концентрациями в атмосферном воздухе химических веществ и распространенностью аллергических заболеваний у детей // Гигиена и санитария. – 2002. – № 4. – С. 23–24.

32. Гастродуодениты у детей с атопическим дерматитом и дермореспираторным синдромом / И.И. Балаболкин, Л.В. Чистова, А.А. Шавров [и др.] // Вопросы современной педиатрии. – 2003. – № 2. – С. 1–10.

33. Гигиеническая оценка воздействия техногенных химических факторов среды обитания на развитие донозологических изменений иммунной и антиоксидантной систем у детей / М.А. Землянова, В.Н. Звездин, Т.С. Лыхина, Ю.В. Городнова // Здоровье населения и среда обитания. – 2010. – № 3. – С. 21–25.

34. Гигиеническая оценка риска развития сердечно-сосудистой патологии в условиях воздействия техногенных химических факторов атмосферного воздуха (на примере г. Перми) / А.Ю. Зубарев, М.Я. Подлужная, М.А. Землянова, С.В. Клейн // Здоровье населения и среда обитания. – М., 2009. – № 10. – С. 38–42.

35. Гигиеническая оценка химического техногенного воздействия на состояние костно-мышечной системы у детей / Н.В. Зайцева, И.А. Пермяков, О.Ю. Устинова, Б.В. Верихов // Здоровье семьи – 21 век. – 2010. – № 1.

36. Гичев Ю.П. Загрязнение окружающей среды и здоровье человека. – М.; Новосибирск: СО РАМН, 2002. – 230 с.

37. Григорьев Ю.И., Ершов А.В., Силин И.И. Качество воздушной среды и заболеваемость детей // Гигиена и санитария. – 2010. – № 4. – С. 28.

38. Григорян В.Г., Степанян Л.С., Степанян А.Ю. Особенности вегетативной регуляции сердечного ритма у подростков в условиях моделирования конфликтиндуцирующей среды // Гигиена и санитария. – 2010. – №3. – С. 66.

39. Гугович А.М., Лекомцева Е.М., Ожгибесова А.А. Клеточные маркеры эффекта как критерии риска развития иммунных нарушений в условиях контаминации биосред фенолами // Современные проблемы управления риском: матер. междунар. заочной науч.-практ. конф. студентов, аспирантов и молодых ученых (Пермь, 20 октября 2010 г.). – URL: www.uresearch.psu.ru/files/articles/235_37969.doc (дата обращения 12.12.2010).

40. Даутов Ф.Ф., Лысенко А.И., Яруллин А.Х. Влияние факторов окружающей среды на физическое развитие детей дошкольного возраста // Гигиена и санитария. – 2001. – № 6. – С. 49–52.
41. Даутов Ф.Ф., Шамсияров Н.Н., Хакимова Р.Ф. Влияние загрязнения атмосферного воздуха и заболеваемость детей острыми респираторными вирусными инфекциями // Гигиена и санитария. – 2003. – № 4. – С. 62–64.
42. Денисов М.Ю., Дейс Н.А. Детская гастроэнтерология Сибири. – М., 2001. – 89 с.
43. Динамика структуры заболеваемости детского населения России в 1995–2005 гг. / В.И. Бондарь, И.М. Волков, А.А. Модестов, В.А. Родионов // Актуальные проблемы педиатрии: сб. материалов XII конгр. педиатров России (Москва, 19–22 февраля 2008 г.). – М., 2008. – С. 50–51.
44. Динер В.Э., Устинова О.Ю., Возгомент О.В. Особенности функционального состояния сердечно-сосудистой системы у детей, проживающих на территориях экологического неблагополучия // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. Приложение 1 к журналу: матер. Рос. нац. конгр. кардиологов. – 2010. – № 9 (6). – С. 99.
45. Дисбаланс микроэлементов как фактор экологически обусловленных заболеваний / В.М. Боев, В.В. Утенина, В.В. Быстрых [и др.] // Гигиена и санитария. – 2001. – № 5. – С. 68.
46. Доклад о состоянии здравоохранения в мире 2010 года [Электронный ресурс] / ВОЗ. – URL: www.un.org/ru/development/surveys/docs/whr2010.pdf (дата обращения: 15 апреля 2011 г.).
47. Дубов А.П. Экология жилища и здоровье человека. – Уфа: Слово, 2005. – 94 с.
48. Загуменных А.Д., Карамова Р.Ш., Штина И.Е. Эпидемиологические особенности заболеваний органов пищеварения на территории Пермского края // Симбиоз-Россия 2010: сб. тез. III Всер. конгр. с междунар. участием. – Н. Новгород, 2010. – С. 15–16.
49. Зайцева Н.В. К оценке предотвратимости преждевременной смертности населения от неинфекционных заболеваний (на модели Пермского края) // Здоровье семьи – 21 век. – 2010. – № 1.
50. Зайцева Н.В. Методология системного моделирования и оптимизации управления рисками здоровью в рамках выполнения Роспотребнадзором государственных функций и услуг // Гигиенические и медико-профилактические технологии управления рисками здоровью населения в промышленно развитых регионах: матер. науч.-практ. конф. с междуна-

родным участием / под общ. ред. акад. РАМН Г.Г. Онищенко, чл.-корр. РАМН Н.В. Зайцевой. – Пермь: Книжный формат, 2010. – С. 26.

51. Зайцева Н.В., Землянова М.А., Акатова А.А. Эпидемиологические, клинические и клинико-лабораторные особенности развития и течения бронхиальной астмы у детей с эндемическим зобом в регионе техногенного воздействия химических факторов: монография. – Пермь, 2007. – 294 с.

52. Зайцева Н.В., Землянова М.А., Кирьянов Д.А. Определение критических параметров загрязнения атмосферного воздуха по критерию обращаемости за медицинской помощью // Гигиена и санитария. – 2002. – № 2. – С. 18–20.

53. Зайцева Н.В., Устинова О.Ю. Подходы к диагностике экообусловленных заболеваний у детей // Современные проблемы медицины окружающей среды: сб. материалов пленума Науч. совета по экологии человека и гигиене окружающей среды РАМН и Минздрава РФ (16–17 декабря 2004 г.) / под ред. акад. РАМН Ю.А. Рахманина. – М., 2004. – С. 132–134.

54. Звездин В.Н., Пустовалова О.В., Комлева Е.Р. Патогенетические звенья развития вегетососудистой дистонии как следствие нарушения адаптивных механизмов, у детей с повышенной контаминацией биосред ароматическими углеводородами // Сибирский медицинский журнал. Современная кардиология: эра инноваций: матер. междунар. конф. – 2010. – Т. 25, № 2. – С. 145–146.

55. Здоровье детского населения Новгородской области / Л.В. Сеченева, О.Н. Стуколкин, Т.Е. Котова, В.И. Лисицин // Материалы науч. сессии Новгородского научного центра СЗО РАМН, посвященной 10-летию НовГУ им. Ярослава Мудрого. – В. Новгород, 2003. – С. 138–150.

56. Здоровье населения г. Ростова-на-Дону, проживающего в районах с высоким уровнем антропогенного загрязнения / Т.В. Попова, В.И. Бондин, Е.И. Почекаева, Т.А. Жаброва // Валеология. – 2008. – № 1. – С. 38–44.

57. Здоровье нации — основа процветания России: всерос. форум. Проект резолюции секции «Здоровье нации – проблемы демографии» // Проф. заболевания и укрепление здоровья. – 2007. – 5. – С. 12–13.

58. Здоровье человека и факторы окружающей среды в промышленных городах / В.Д. Суржиков, А.М. Олещенко, Д.В. Суржиков [и др.] // Гигиена и санитария. – 2003. – № 6. – С. 85–87.

59. Землянова М.А., Звездин В.Н. Гигиеническая оценка воздействия техногенных химических факторов среды обитания на развитие дезадапта-

ции у детей (на примере г. Пермь) // Здоровье населения и среда обитания. – 2009. – № 12. – С. 43–46.

60. Землянова М.А., Зубарев А.Ю. Эпидемиологическая оценка популяционных закономерностей заболеваемости и преждевременной смертности населения от болезней сердечно-сосудистой системы // Тез. докл. Междунар. конгр. «Кардиология на перекрестке наук» совместно с V Междунар. симпоз. по эхокардиологии и сосудистому ультразвуку, XVII ежегодной науч.-практ. конф. «Актуальные вопросы кардиологии». – Тюмень, 2010. – С. 120–121.

61. Землянова М.А., Зубарев А.Ю., Кирьянов Д.А. Гигиеническая оценка влияния повышения концентрации химических факторов в атмосферном воздухе на увеличение частоты обращаемости населения за скорой медицинской помощью в связи с сердечно-сосудистыми заболеваниями // Научные основы и медико-профилактические технологии обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия населения: матер. Всерос. науч.-практ. конф. / под общ. ред. чл.-корр. РАМН, д-ра мед. наук, проф. Н.В. Зайцевой. – Пермь, 2009. – С 32–40.

62. Землянова М.А., Щербина С.Г. Влияние аэрогенной химической нагрузки и неблагоприятных микроклиматических условий на здоровье детского населения // Вестник российской военно-медицинской академии. – 2008. – № 3.

63. Зубарев А.Ю. Анализ структурно-динамических и прогнозных тенденций преждевременной смертности населения города Перми для задач социально-гигиенического мониторинга // Здоровье населения и среда обитания: информ. бюллетень. – 2009. – № 6. – С. 34–37.

64. Иванов А.В., Фролова О.А. Состояние функциональных систем организма детей под воздействием неблагоприятных факторов окружающей среды на материалах г. Нижнекамск // Педиатрия. – 2003. – № 2. – С. 36.

65. Иммуитет детей в условиях экспозиции ксеногенных соединений / О.В. Долгих, Н.В. Зайцева, А.В. Кривцов [и др.] / Вестник Уральской медицинской академической науки. – 2009. – № 2/1(24). – С. 252–253.

66. Иммуитет у детей в условиях воздействия техногенных химических факторов / О.В. Долгих, Т.С. Лыхина, А.В. Кривцов [и др.] // Здоровье семьи – 21 век. – 2010. – № 1.

67. Иммуный статус у детей в условиях контаминации биосред / О.В. Долгих, А.В. Кривцов, Т.С. Лыхина [и др.] // Научные основы и медико-профилактические технологии обеспечения санитарно-эпидемиологи-

ческого благополучия населения: матер. Всерос. науч.-практ. конф. / под общ. ред. чл.-корр. РАМН, д-ра мед. наук, проф. Н.В. Зайцевой. – Пермь, 2009. – С. 34–39

68. Иммунологические аспекты экологически детерминированной бронхиальной астмы / О.В. Долгих, А.В. Кривцов, Т.С. Лыхина [и др.] // Медицинская иммунология. – СПб., 2007. – С. 179–180.

69. Исаков А.Ж., Боев В.М., Засорин Б.В. Характеристика содержания токсических соединений в почве урбанизированных территорий (на примере г. Актобе) // Гигиена и санитария. – 2010. – № 1. – С. 45.

70. Итоги реализации приоритетного национального проекта «Здоровье» в 2006–2010 гг.: доклад министра Татьяны Голиковой / Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации. – URL: <http://www.minzdravsoc.ru/health/prior/75> (дата обращения: 12.04.2011).

71. Ишмухаметов М.Г., Май И.В. Особенности физического состояния детей 7–10 лет, проживающих на разных по экологической нагрузке территориях Пермского края // Физическая культура и спорт. Новый вектор развития: матер. всерос. науч.-практ. конф.; под ред. М.Н. Исакова. – Пермь: Изд-во Перм. гос. пед. ун-та, 2009. – С. 58–61.

72. К вопросу об определении порогов массовой неинфекционной заболеваемости / Н.В. Зайцева, П.З. Шур, А.Л. Гусев [и др.] // Гигиенические и медико-профилактические технологии управления рисками здоровью населения в промышленно развитых регионах: матер. науч.-практ. конф. с международным участием / под общ. ред. акад. РАМН Г.Г. Онищенко, чл.-корр. РАМН Н.В. Зайцевой. – Пермь: Книжный формат, 2010. – С. 147.

73. Камалтдинов М.Р. Применение математических методов при диагностике функциональных нарушений пищеварительной системы // Актуальные вопросы профпатологий, гигиены и экологии человека: матер. XLV науч.-практ. конф. с международным участием «Гигиена, организация здравоохранения и профпатология» (17–18 ноября 2010 г.) / под ред. В.В. Захаренкова. – Кемерово: Примула, 2010. – С. 39–40.

74. Кардиологические и иммунологические показатели у детей в условиях различного загрязнения атмосферного воздуха / М.М. Бяхова, Л.П. Сычева, В.С. Журков [и др.] // Гигиена и санитария. – 2010. – № 3. – С. 9.

75. Качество окружающей среды и здоровье населения г. Перми: атлас для лиц, принимающих решения. – Пермь, 2010. – С. 82–86.

76. Кикун П.Ф., Горборукова Т.В. Эколого-гигиенические факторы в Приморском крае и болезни системы кровообращения у населения // Гигиена и санитария. – 2010. – № 6. – С. 12.

77. Кириченко Ю.Н. Влияние среды обитания на состояние здоровья населения региона месторождений железных руд Курской области // Здоровье населения и среда обитания. – 2009. – №6 (195). – С. 41–44.

78. Киселев В.Я. Техногенное загрязнение города Братска // Охрана окружающей среды на современном этапе. – СПб., 2004. – С. 175–185.

79. Клейн С.В. Гигиеническая оценка эпидемиологических особенностей формирования заболеваемости класса «болезни крови, кроветворных органов и отдельные нарушения, вовлекающие иммунный механизм» у населения г. Перми // Научные основы и медико-профилактические технологии обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия населения: матер. всерос. науч.-практ. конф. / под общ. ред. чл.-корр. РАМН д-ра мед. наук, проф. Н.В.Зайцевой. – Пермь, 2009. – С. 61–69.

80. Клейн С.В. Оценка риска здоровью населения при воздействии химических веществ, поступающих с питьевой водой сети централизованного хозяйственно-питьевого водоснабжения для задач социально-гигиенического мониторинга (на примере г. Перми) // Профилактическая медицины в России: истоки и современность: сб. материалов всерос. конф. с международным участием, посвященной 140-летию образования первой гигиенической кафедры в России. – Казань: Изд-во Казанск. гос. мед. ун-та, 2009. – Т. 1. – С. 94–95.

81. Клейн С.В. Оценка риска здоровью населения при воздействии химических веществ, загрязняющих атмосферный воздух [Электронный ресурс] // Здоровье семьи – 21 век. – 2009. – № 2. – URL: <http://fh-21.perm.ru>. (дата обращения: 14.04.2011).

82. Клейн С.В., Вековщина С.А., Балашов С.Ю. Оценка риска возникновения сердечно-сосудистой патологии при воздействии аэрогенного и водного факторов среды обитания для задач социально-гигиенического мониторинга (на примере г. Перми) // Пермский медицинский журнал. – 2010. – Т. 27. – С. 94–100.

83. Клейн С.В., Маклакова Э.В. проблема обеспечения населения качественной питьевой водой в крупном промышленном регионе (на примере г. Краснокамска Пермского края) // Актуальные вопросы профпатологий, гигиены и экологии человека: матер. XLV науч.-практ. конф. с международным участием «Гигиена, организация здравоохранения и профпатоло-

гия» (17–18 ноября 2010 г.) / под ред. В.В. Захаренкова. – Кемерово: При-
мула, 2010. – С. 120–124.

84. Клинико-анамнестические и функциональные критерии ранней
диагностики деформирующих дорсопатий у детей и подростков, прожи-
вающих в условиях химической техногенной нагрузки / О.Ю. Устинова,
А.И. Аминова, Б.В. Верихов [и др.] // Научные основы и медико-
профилактические технологии обеспечения санитарно-эпидемиологи-
ческого благополучия населения: матер. всерос. науч.-практ. конф. / под
общ. ред. чл.-корр. РАМН, д-ра мед. наук, проф. Н.В. Зайцевой. –
Пермь, 2009. – С. 65–72.

85. Клинико-диагностические аспекты профилактики экологически
детерминированных изменений иммунного статуса / О.В. Долгих, Н.В. Зай-
цева, Т.И. Тырыкина [и др.] // Вестник уральской медицинской академиче-
ской науки. – 2006. – № 3–1 (14). – С. 312–315.

86. Кобякова О.А., Алексеев В.Б. Аэротехногенное загрязнение окру-
жающей среды и состояние здоровья детей, проживающих на пригородных
территориях // Современные технологии в педиатрии и детской хирургии:
матер. 4-го Рос. конгр. (Москва, 25–27 октября 2005 г.). – М., 2005. – С. 285.

87. Количественная оценка влияния загрязнений атмосферного возду-
ха на заболеваемость детей острыми респираторными инфекциями верхних
дыхательных путей / Н.Н. Шамсияров, К.А. Галеев, Р.Ф. Хакимова [и др.] //
Гигиена и санитария. – 2002. – № 4. – С. 11–13.

88. Контаминация бисоред марганцем и бронхиальная астма у детей /
Н.В. Зайцева, М.А. Землянова, О.В. Долгих [и др.] // Вестник Пермского
университета. Серия Биология. – 2010. – Вып. 2. – С. 37–41.

89. Концепция сокращения предотвратимых потерь здоровья детского
населения / А. Баранов, В.Ю. Альбицкий, Р.Н. Терлецкая, Д.И. Зелинская //
Вопросы современной педиатрии. – 2010. – 9(5). – С. 5–9.

90. Корюкина И.П., Балаболкин И.И. Проблемы аллергии у детей: ди-
агностика, лечение, реабилитация. – Пермь, 2000. – 128 с.

91. Косарев В.В., Сиротко И.И. Загрязняющие факторы окружающей
среды крупного промышленного города // Гигиена и санитария. – 2002. –
№ 1. – С. 6–8.

92. Курляндский Б.А. Особенности выявления причин экологически
обусловленных заболеваний у детей // Гигиена и санитария. – 2001. – № 5. –
С. 45–46.

93. Кучма В.Р., Сухарева Л.М. Состояние и прогноз здоровья школьников (итоги 40-летнего наблюдения) // Российский педиатрический журнал. – 2007. – № 1. – С. 53–57.

94. Логвинова Е.Э., Устинова О.Б., Акатова А.А. Патогенетические особенности формирования гипоталамического ожирения у детей в условиях сочетанного воздействия техногенных факторов и подходы к его терапии // Современные проблемы профилактической медицины, среды обитания и здоровья населения промышленных регионов России: сб. науч. тр., посв. 75-летию организации Екатеринбургского медицинского научного центра профилактики и охраны здоровья рабочих промпредприятий. – Екатеринбург, 2004. – С. 230–233.

95. Лужецкий К.П. Йоддефицитные заболевания природно-обусловленного происхождения у детей Пермского края // Здоровье населения и среда обитания. – 2010. – № 3. – С. 25–30.

96. Лужецкий К.П., Устинова О.Ю., Землянова М.А. Гигиеническая оценка комбинированного воздействия природного йодного дефицита химических техногенных факторов на развитие йоддефицитных заболеваний у детей // Вестник Пермского университета. Серия Биология. – 2010. – Вып. 2. – С. 75–83.

97. Лужецкий К.П., Устинова О.Ю., Землянова М.А. Распространенность йоддефицитной тиреоидной патологии у детей, проживающих в условиях низкого природного йодного обеспечения и воздействия химических техногенных факторов среды обитания // Социально-гигиенические проблемы общественного здоровья и экологии человека на современном этапе: материалы XLIV науч.-практ. конф. с международным участием «Гигиена, организация здравоохранения и профпатология». – Кемерово: Примула, 2009. – С. 173–176.

98. Лужецкий К.П., Устинова О.Ю., Микишева Е.И. Влияние комплекса металлов на процессы возбудимости сердечной мышцы у детей из экологически неблагополучных районов // Современные проблемы профилактической медицины, среды обитания и здоровья населения промышленных регионов России: сб. науч. тр., посв. 75-летию организации Екатеринбургского медицинского научного центра профилактики и охраны здоровья рабочих промпредприятий. – Екатеринбург, 2004. – С. 233–238.

99. Лужецкий К.П., Устинова О.Ю., Микишева Е.И. Характер дисметаболических изменений в миокарде у детей с экологически нагруженных территорий // Современные проблемы профилактической медицины, среды

обитания и здоровья населения промышленных регионов России: сб. науч. тр., посв. 75-летию организации Екатеринбургского медицинского научного центра профилактики и охраны здоровья рабочих промпредприятий. – Екатеринбург, 2004. – С. 241–244.

100. Лужецкий К.П., Фарносова С.В. Гигиеническая характеристика факторов, формирующих тиреоидную патологию у детей // Фундаментальные исследования. – М.: Академия естествознания, 2010. – № 2. – С. 28–30.

101. Лысенко А.П. Роль социальных и биологических факторов в формировании состояния здоровья детей дошкольного возраста // Гигиена и санитария. – 2002. – 3. – С. 46–48.

102. Ляскович А.Ц., Часник В.Г., Шаповальников В.Н. Заболеваемость детского населения сельских районов Ямало-Ненецкого автономного округа // Российский педиатрический журнал. – 2005. – № 2 – С. 43.

103. Май И.В., Вековщина С.А. Выявление и параметризация взаимосвязей качества среды обитания и содержания токсикантов в биологических средах детей с патологией гастродуоденальной сферы // Казанский медицинский журнал. – 2009. – Т. 90, № 4. – С. 491–494.

104. Май И.В., Вековщина С.А., Зубарев А.Ю. Пространственное распределение риска формирования сердечно-сосудистой патологии при негативном воздействии факторов среды обитания (на примере г. Перми) // Социально-гигиенические проблемы общественного здоровья и экологии человека на современном этапе: матер. XLIV науч.-практ. конф. с международным участием «Гигиена, организация здравоохранения и профпатология». – Кемерово: Примула, 2009. – С. 177–178.

105. Май И.В., Макс А.А. О потенциальной опасности присутствия мелкодисперсных частиц в атмосферном воздухе ряда территорий Пермского края // Здоровье семьи – 21 век. – 2010. – № 1.

106. Маймулов В.Г., Нагорный С.В., Шабров А.В. Основы системного анализа в эколого-гигиенических исследованиях. – СПб.: Изд-во СПб. ГМА им. И.И. Мечникова, 2000. – 342 с.

107. Маковецкая А.К., Федосеева В.Н., Миславский О.В. Разработка расширенной системы иммунологических показателей для оценки влияния факторов окружающей среды на состояние здоровья населения // Гигиена и санитария. – 2010. – № 1. – С. 12.

108. Макроэкономический анализ потерь здоровья, вероятно обусловленных эмиссиями загрязняющих веществ в атмосферный воздух /

С.А. Рыжаков, Н.В. Зайцева, И.В. Май [и др.] // Пермский медицинский журнал. – 2009. – № 3. – С. 139–143.

109. Манжос М.В. Распространенность, клинико-аллергологическая характеристика и специфическая иммунотерапия аллергического ринита и бронхиальной астмы среди населения Пензенской области: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2009. – 365 с.

110. Маркова Е.В. Особенности идентификации опасности при оценке риска влияния химических веществ, поступающих с водой сетей хозяйственно-питьевого водоснабжения // Научные основы и медико-профилактические технологии обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия населения: матер. Всерос. науч.-практ. конф. / под общ. ред. чл.-корр. РАМН, д-ра мед. наук, проф. Н.В. Зайцевой. – Пермь, 2009. – С. 51–55.

111. Методические подходы к ранней диагностике здоровья детского населения при влиянии факторов среды обитания / Н.П. Сетко, Ю.А. Ревазова, Н.В. Зайцева, А.Г. Сетко // Экология человека, гигиена и медицина окружающей среды на рубеже веков: состояние и перспективы развития: матер. Всерос. науч. конф. – М., 2006. – С. 431–434.

112. Механизмы формирования предрасположенности к острым респираторным заболеваниям в регионах с высокой антропогенной нагрузкой / М.В. Скачков, М.А. Скачкова, Н.Н. Верещагин, А.Г. Корнеев // Гигиена и санитария. – 2002. – № 5. – С. 39–42.

113. Мизерницкий Ю.Л. Значение экологических факторов при бронхиальной астме у детей // Пульмонология. – 2002. – Т. 12, № 1. – С. 56–62.

114. Митрофанова О.Е., Тамазян Г.В. Мониторинг состояния здоровья детей и подростков Московской области // Материалы I Конгр. рос. общества школьной и университетской медицины и здоровья. – М., 2008. – С. 121.

115. Михайлова Е.В. Гигиеническая оценка влияния антропогенных факторов окружающей среды на здоровье детей и подростков промышленного города: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Казань, 2005. – 20 с.

116. Модели «копия-пара» для вычисления влияния водного фактора на состояние здоровья населения в эпидемиологическом исследовании / Ю.А. Рахманин, Р.И. Михайлова, Л.Ф. Кирьянова [и др.] // Гигиена и санитария. – 2001. – № 5. – С. 36–39.

117. Нарзулаев С.Б. Связь загрязнения почв тяжелыми металлами и здоровье детей // Гигиена и санитария. – 1995. – № 4. – С. 16–19.

118. Неверо Е.Г. Состояние здоровья детского населения и пути его укрепления // Вопросы организации и информатизации здравоохранения. – 2010. – № 3. – С. 70–75.
119. Несевря Н.А. Социальные аспекты сокращения предотвратимой смертности в Пермском крае // Вестник Пермского университета. Серия Социология. – 2009. – Вып. 8 (34). – С. 176–181.
120. О санитарно-эпидемиологической обстановке в Российской Федерации в 2009 году: гос. докл. / Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора. – М., 2010. – 467 с.
121. Окружающая среда и здоровье: подходы к оценке риска / под ред. А.П. Щербо. – СПб.: Изд-во СПбМАПО, 2002. – 376 с.
122. Олейникова Е.В., Нагорный С.В., Зуева Л.П. Экологически обусловленные заболевания (реальность существования, недостатки определения и регистрации) // Здоровье населения и среда обитания. – 2005. – № 2. – С. 8–15.
123. Олина А.А., Пирожникова Н.М., Дугина О.Ю. Анализ медико-демографической ситуации в крупном промышленном городе // Актуальные вопросы акушерства и гинекологии: сб. науч. тр. – Киров, 2010. – С. 55–58.
124. Онищенко Г.Г. Критерии опасности загрязнения окружающей среды // Гигиена и санитария. – 2003. – № 6. – С. 3–4.
125. Онищенко Г.Г. О состоянии и мерах по обеспечению безопасности хозяйственно-питьевого водоснабжения населения Российской Федерации // Гигиена и санитария. – 2010. – № 3. – С. 4.
126. Онищенко Г.Г., Зайцева Н.В., Землянова М.А. Вопросы профилактики зобной эндемии на территориях с сочетанным воздействием химических факторов техногенного и природного генеза // Гигиена и санитария. – 2004. – № 1. – С. 12–17.
127. Особенности иммунного и эндокринного статусов у женщин репродуктивного возраста, работающих в условиях воздействия химически вредных производственных факторов / Л.В. Ланин, М.А. Землянова, О.В. Долгих, Л.В. Лютова // Российский иммунологический журнал. – 2010. – Т. 4(13), № 4. – С. 397–398.
128. Особенности структуры патологии костно-мышечной системы на промышленно развитых территориях / Т.А. Пономарева, О.Ю. Устинова, А.И. Аминова, Е.Ю. Минченко // Окружающая среда и здоровье населения [Электронный ресурс]: сб. тр. II Всерос. науч.-практ. дистанционной интернет-конф., посв. 75-летию КГМУ / под ред. проф. А.М. Черных. – Курск: Изд-во КГМУ, 2010. – 1 CD.

129. Оценка заболеваемости населения в зависимости от условий проживания / М.Л. Веревина, Н.В. Русаков, Т.В. Жукова, О.А. Груздева // Гигиена и санитария. – 2010. – № 3. – С. 21.
130. Оценка нарушений состояния здоровья и микроаномалий развития детей / Л.И. Колесникова, В.В. Долгих, Т.А. Астахова [и др.] // Бюллетень Со РАМН. – 2008. – № 1 (129). – С. 26–29.
131. Оценка риска для здоровья, связанного с качеством воды сети хозяйственно-питьевого водоснабжения Краснокамска и Перми / Н.В. Зайцева, П.З. Шур, Д.А. Кирьянов [и др.] // Чистая вода: сб. материалов межрегион. конгр. (Пермь, 11–12 марта 2009 г.). – Пермь, 2009. – С. 25–28.
132. Пермьяков И.А., Устинова О.Ю. Особенности антропометрических показателей у детей с экологически неблагоприятных территорий // Симбиоз-Россия 2010: сб. тез. III Всерос. конгр. с международным участием конгресса студентов и аспирантов-биологов. – Н. Новгород, 2010. – С. 145.
133. Пермьяков И.А., Устинова О.Ю., Верихов Б.В. Уровень физического развития детей, проживающих в условиях высокой техногенной нагрузки // Вестник Пермского университета. Серия Биология. – 2010. – Вып. 2. – С. 91–97.
134. Понкратов А.В., Махотина И.Г. Качество питьевой воды как фактор риска заболеваемости острыми кишечными инфекциями // Здравоохранение РФ. – 2001. – № 2. – С. 52–55.
135. Природные ресурсы и охрана окружающей среды Курганской области в 2009 году: гос. докл. по Курганской области [Электронный ресурс]. – URL: www.rpnkurgan.orbitel.ru/data/gos_dok2009.htm (дата обращения: 20.04.2011).
136. Прогнозирование развития болезней органов дыхания у детей, проживающих на техногенно загрязненных территориях / О.В. Бухарин, А.Ф. Зверев, О.Л. Карташова, С.Б. Киргизова // Гигиена и санитария. – 2010. – № 6. – С. 76.
137. Рахманин Ю.А., Доронина О.Д. Стратегические подходы управления рисками для снижения уязвимости человека вследствие изменения водного фактора // Гигиена и санитария. – 2010. – № 2. – С. 8.
138. Ревич Б.А. Загрязнение окружающей среды и здоровье населения // Введение в экологию. – М.: Изд-во МНЭУП, 2005.
139. Регрессионная модель зависимости заболеваемости населения от степени загрязнения атмосферного воздуха / А.Н. Вараксин, Т.А. Маслакова,

В.Н. Чуканов, К.Л. Антонов // Экологические системы и приборы. – 2004. – № 4. – С. 52–55.

140. Репецкая М.Н. Особенности аллергодерматозов у детей из экологически неблагоприятных районов Пермской области: автореф. дис. ... д-ра. мед. наук. – Пермь, 1999. – 48 с.

141. Руководство по оценке риска для здоровья населения при воздействии химических веществ, загрязняющих окружающую среду / Ю.А. Рахманин, С.М. Новиков, Т.А. Шашина [и др.] / Федеральный центр госсанэпиднадзора Минздрава России. – М., 2004. – С. 143.

142. Сабирова З.Ф. Антропогенное загрязнение атмосферного воздуха и состояние здоровья детского населения // Гигиена и санитария. – 2001. – № 2. – С. 9–11.

143. Сабирова З.Ф., Фаттахова Н.Ф., Пинигин М.А. Оценка потенциальной опасности для здоровья населения загрязнения окружающей среды // Гигиена и санитария. – 2003. – № 2. – С. 74–76.

144. Савченков М.Ф., Макаров О.А., Ильин В.П. Гигиеническая оценка опасности радона в жилых помещениях // Гигиена и санитария. – 2001. – № 3. – С. 16–19.

145. Садовникова Ю.М. Сравнительные показатели заболеваемости детей дошкольного возраста из экологически различных городских микрорайонов // Вестник ОГУ. – 2009. – №12 (106).

146. Сафонова М.А., Землянова М.А., Уланова Т.С. Оценка уровня и спектра контаминации биосред у детей с хроническим гастродуоденитом, обусловленный воздействием химических факторов среды обитания // Здоровье населения и среда обитания. – М., 2008. – № 11. – С. 33–35.

147. Сафонова М.А., Устинова О.Ю., Лужецкий К.П. Эпидемиологические особенности хронических воспалительно-дегенеративных заболеваний гастродуоденальной зоны у населения Пермского края // Здоровье населения и среда обитания: ежемесячный информационный бюллетень. – М., 2008. – № 11. – С. 36–39.

148. Связь изменений слизистых оболочек носа и рта с иммунным статусом при воздействии факторов окружающей среды / Н.Н. Беляева, А.А. Шамарин, И.В. Петрова, А.Г. Малышева // Гигиена и санитария. – 2001. – № 5. – С. 62–64.

149. Сергеев Ю.В. Атопический дерматит // Российский медицинский журнал. – 2001. – № 2. – С. 17–29.

150. Сетко А.Г., Очнева Г.И., Сетко И.М. Факторы, формирующие здоровье детского населения, проживающего на урбанизированных территориях, и оценка риска их воздействия // Вестник ОГУ. Приложение: Биология и медицина. – 2005. – № 5. – С. 104–106.

151. Симанова С.Н., Киргизов И.В., Терлецкая Р.Н. Медико-социальные особенности формирования ортопедической патологии у дошкольников // Вопросы современной педиатрии. – 2010. – № 1. – С. 177–178.

152. Скребцова Н.В., Колчина Ю.Б. Заболеваемость детей, проживающих на территориях экологического риска // Бюллетень СГМУ. – 2001. – № 2. – С. 84–85.

153. Сливина Л.П. Зависимость неспецифических биоэффектов у детей от воздействия химических загрязнений воздушной среды // Гигиена и санитария. – 2002. – № 6. – С. 67–69.

154. Состояние здоровья детей как фактор безопасности / А.А. Баранов, Л.А. Щеплягина, А.Г. Ильин, В.Р. Кучма // Российский педиатрический журнал. – 2005. – № 2. – С. 4–8.

155. Стандартизация методов диагностики и лечения язвенной болезни / Н.Л. Денисов, Э.П. Яковенко, А.С. Прянишникова [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2003. – № 5. – С. 130–134.

156. Стародубов В.И., Беляев Е.Н., Киселев А.С. Исследование методами многофакторного анализа причинно-следственных связей между степенью загрязнения воды и здоровьем населения Волжского бассейна / Федеральный центр Госсанэпиднадзора Минздрава России. – М., 2002. – 391 с.

157. Стратегия профилактики и контроля неинфекционных заболеваний и травматизма в Российской Федерации. – М.: Медиа-Сфера, 2008. – 24 с.

158. Трубецкой К.Н., Ганченко Ю.П. Человек и природа: противоречия и пути преодоления // Вестник РАН. – 2002. – Т. 72, № 5. – С. 405–409.

159. Уланова Т.С., Нурисламова Т.В. Питьевая вода Пермского края как фактор экспозиции хлорорганических соединений на организм // Чистая вода: сб. материалов межрегион. конгр. – Пермь, 2009. – С.115–119.

160. Унгурияну Т.Н., Новиков С.М. Демографические и социально-экономические детерминанты восприятия риска для здоровья // Гигиена и санитария. – 2010. – № 6. – С. 66.

161. Установление зависимостей между уровнями контаминантов в среде обитания и их содержанием в биосредах детей с хроническими воспалительными заболеваниями гастродуоденальной сферы (на примере г. Губахи) / И.В. Май, Д.А. Кирьянов, С.А. Вековшина, С.Ю. Балашов //

Проблемы общественного здоровья и экологии человека: новые закономерности: матер. XLIII науч.-практ. конф. с междунар. участием «Гигиена, организация здравоохранения и профпатология». – Новокузнецк, 2008. – С. 238–242.

162. Устинова О.Ю., Палагина Л.Н. Особенности дислипидемии у детей с контаминацией биосред органическими соединениями // Фундаментальные исследования. – М.: Академия естествознания, 2010. – № 2. – С. 130–131.

163. Устинова О.Ю., Пермяков И.А. Особенности эпидемиологии костно-мышечной патологии у детей, проживающих в условиях высокой антропогенной нагрузки (на примере Пермского края) // Естественные науки и современность: проблемы и перспективы исследований: матер. III Всерос. науч.-практ. (заочной) конф. – М., 2010. – С. 103–106.

164. Устинова О.Ю., Пермяков И.А., Аминова А.И. Влияние химической контаминации биосред на функциональные резервы сердечно-сосудистой системы у детей с вегетативной дистонией // Тез. докл. междунар. конгр. «Кардиология на перекрестке наук» совместно с V Междунар. симп. по эхокардиологии и сосудистому ультразвуку, XVII ежегодной науч.-практ. конф. «Актуальные вопросы кардиологии». – Тюмень, 2010. – С. 271–273.

165. Устинова О.Ю., Пермяков И.А., Аминова А.И. Показатели физического развития и оценка состояния здоровья детского населения, проживающего в крупном промышленном центре металлургического профиля // Гигиенические и медико-профилактические технологии управления рисками здоровью населения в промышленно развитых регионах: матер. науч.-практ. конф. с междунар. участием / под общ. ред. акад. РАМН Г.Г. Онищенко, чл.-корр. РАМН Н.В. Зайцевой. – Пермь: Книжный формат, 2010. – С. 196.

166. Фарносова С.В. Гигиеническая оценка совместного воздействия техногенных и социальных факторов на формирование и течение бронхиальной астмы у детей (на примере депрессивных угледобывающих территорий Пермского края) // Современные вопросы профилактической медицины: сб. науч. тр. молодых ученых всерос. науч.-практ. конф. с междунар. участием «Охрана здоровья населения промышленных регионов: стратегия развития, инновационные подходы и перспективы» (Екатеринбург, 28–30 окт. 2009 г.) / под. ред. С.В. Кузьмина. – Екатеринбург: Изд-во Урал. ун-та, 2009. – С. 222–228.

167. Физическое развитие и заболеваемость детей Пермской области болезнями костно-мышечной системы / Б.В. Верихов, Н.В. Зайцева, О.Ю. Устинова, В.Б. Алексеев // Окружающая среда и здоровье: сб. ст. III Всерос. науч.-практ. конф. – Пенза, 2006. – С. 52–55.

168. Фокин С.Г. Оценка воздействия на население Москвы загрязнений атмосферного воздуха канцерогенными веществами // Гигиена и санитария. – 2010. – № 1. – С. 22.

169. Фокин С.Г. Оценка воздействия на население Москвы загрязнений атмосферного воздуха канцерогенными веществами // Гигиена и санитария. – 2010. – № 3. – С. 18.

170. Формирование доказательной базы негативного влияния качества питьевой воды на показатели состояния здоровья детского населения / И.В. Май, М.А. Землянова, С.А. Вековшина, С.В. Клейн // Чистая вода: сб. материалов межрегион. конгр. – Пермь, 2009. – С. 84–85.

171. Функциональные экстрасистолы у детей с хронической соматической патологией, проживающих в условиях экологического неблагополучия / А.И. Аминова, О.Ю. Устинова, И.А. Пермяков [и др.] // Новые возможности в диагностике, лечении и снижении смертности от сердечно-сосудистых заболеваний: тез. конф. – М., 2010. – С. 11–12.

172. Харахорина Р.А., Лекомцева Е.М. Активационные маркеры у женщин фертильного возраста в условиях контаминации биосред никелем // Гигиенические и медико-профилактические технологии управления рисками здоровью населения в промышленно развитых регионах: матер. науч.-практ. конф. с междунар. участием / под общ. ред. акад. РАМН Г.Г. Онищенко, чл.-корр. РАМН Н.В. Зайцевой. – Пермь: Книжный формат, 2010. – 656 с.

173. Хендерсон Д.М. Патофизиология органов пищеварения. – СПб., 1997. – 324 с.

174. Цинкер М.Ю. Применение коэффициента верификации при оценке корреляционной связи между химическим загрязнением среды и содержанием вредных веществ в организме (на примере города Краснокамска) // Актуальные вопросы профпатологий, гигиены и экологии человека: матер. XLV науч.-практ. конф. с междунар. участием «Гигиена, организация здравоохранения и профпатология» (17–18 ноября 2010 г.) / под ред. В.В. Захаренкова. – Кемерово: Примула, 2010. – С. 178–181.

175. Цинкер М.Ю. Применение метода оценки резервов снижения смертности (на примере Пермского края) // Гигиенические и медико-

профилактические технологии управления рисками здоровью населения в промышленно развитых регионах: матер. науч.-практ. конф. с междунар. участием / под общ. ред. акад. РАМН Г.Г. Онищенко, чл.-корр. РАМН Н.В. Зайцевой. – Пермь: Книжный формат, 2010. – С. 583.

176. Чернеченков Ю.А. Структура заболеваний органов пищеварения у детей в промышленном городе // XI Конгр. детских гастроэнтерологов. – М., 2004. – С. 67–72.

177. Чуканов В.Н., Вараксин А.Н., Шершнев В.Н. Регрессионный анализ в установлении взаимосвязи между здоровьем населения и состоянием окружающей среды // Гигиена и санитария. – 2000. – № 5. – С. 76–78.

178. Шараева А.А., Атискова Н.Г. Контаминация продуктов питания металлами как фактор риска здоровью детского населения // Современные проблемы управления риском: матер. Междунар. заоч. науч.-практ. конф. студ., аспирант. и молодых ученых (20 октября 2010 г., Пермь) / Перм. гос. ун-т. – Пермь, 2010. – С. 245–248.

179. Шарапова О.В., Царегородцев А.Д., Кобринский Б.А. Всероссийская диспансеризация: основные тенденции в состоянии здоровья детей // РППиП. – 2004. – Т. 49. – С. 56–60.

180. Шибанов С.Э. Влияние экологической ситуации на состояние здоровья населения Крыма // Таврический медико-биологический вестник. – 1998. – № 1–2. – С. 7–11.

181. Шур П.З., Зайцева Н.В., Кобякова О.А. Взаимосвязь факторов окружающей среды и клинико-лабораторных показателей состояния здоровья детей субурбанизированной (пригородной) территории // Гигиеническая безопасность и здоровье населения в промышленных регионах России: Роль государства и бизнеса в охране здоровья населения промышленных городов: матер. Всерос. науч.-практ. конф. – Екатеринбург: Изд-во Урал. ун-та, 2006. – С. 219–220.

182. Шур П.З., Зубарев А.Ю., Шарифов А.Т. Методические подходы к разработке критериев для количественной оценки неканцерогенного риска факторов среды обитания по результатам эпидемиологических исследований // Профилактическая медицина в России: истоки и современность: сб. матер. Всерос. конф. с междунар. участием, посв. 140-летию образования первой гигиенической кафедры в России. – Казань: Изд-во Казан. гос. мед. ун-та. – 2009. – Т. 2. – С. 105–106.

183. Шур П.З., Кирьянов Д.А., Кобякова О.А. Оценка факторов риска формирования заболеваний органов дыхания у детей пригородной (субур-

банизированной) территории (на примере Пермского района). Научные основы и медико-профилактические технологии обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия населения: матер. Всерос. науч.-практ. конф. – Пермь, 2007. – С. 93–102.

184. Щеплягина Л.А., Римарчук Г.В. Экологическая эпидемиология в педиатрии // Медицина труда и промышленная экология. – 2000. – № 1. – С. 25–30.

185. Экологическая эпидемиология: принципы, методы, применение / Л.И. Привалова, Б.А. Кацнельсон, С.В. Кузьмин [и др.]. – Екатеринбург, 2003. – 278 с.

861. Экологически детерминированный патоморфоз хронического гастродуоденита у детей, проживающих на промышленно развитых территориях / А.И. Аминова, Л.В. Бурдина, Т.С. Уланова, Т.В. Нурисламова // Известия Самарского научного центра Российской академии наук. – Самара, 2009. – Т. 11, № 1. – С. 835–839.

187. Эколого-гигиеническая характеристика среды обитания и оценка здоровья детей в условиях техногенной нагрузки / Т.С. Уланова, Т.В. Нурисламова, Н.А. Попова, Т.В. Чинько // Научные основы и медико-профилактические технологии обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия населения: матер. Всерос. науч.-практ. конф. / под общ. ред. чл.-корр. РАМН, д-ра мед. наук, проф. Н.В. Зайцевой. – Пермь, 2009. – С. 45–51.

188. Эпидемиология атопического дерматита / Е.С. Феденко, И.С. Строилов, Л.Г. Ярилина, Т.В. Латышева // *Materia Medica*. – 2000. – №1 (25). – С. 19–25.

189. Эпидемиология гепатобилиарных дисфункций на территории промышленно развитого региона / О.А. Маклакова, О.Ю. Устинова, А.И. Аминова, А.А. Акатова // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии: матер. 15-й Рос. конф. «Гепатология сегодня». – М., 2010. – Т. 20. – С. 96.

190. Яковенко Э.П., Григорьев П.Я. Хронические заболевания желчевыводящих путей: метод. пособие для врачей. – М.: Медпрактика, 2001, 38 с.

191. A lifestage-specific approach to hazard and dose-response characterization for children's health risk assessment / S.L. Makris, C.M. Thompson, S.Y. Euling [et al.] // *Birth. Defects. Res. B. Dev. Reprod. Toxicol.* – 2008. – 83(6). – P. 530–546.

192. A school-based strategy to assess children's environmental exposures and related health effects in economically disadvantaged urban neighborhoods / K. Sexton, I.A. Greaves, T.R. Church [et al.] // *J. Expo. Anal. Environ. Epidemiol.* – 2000. – 10(6 Pt 2). – P. 682–694.

193. Air pollution exposure during critical time periods in gestation and alterations in cord blood lymphocyte distribution: a cohort of livebirths / C.E.W. Herr, M. Dostal, R. Ghosh [et al.] // *Environ. Health.* – 2010. – 9. – P. 46.

194. Angerer J., Ewers U., Wilhelm M. Human biomonitoring: state of the art // *Int. J. Hyg. Environ. Health.* – 2007. – 210 (3–4). – P. 201–228.

195. Bearer C.F. Biomarkers in pediatric environmental health: a cross-cutting issue // *Environ Health Perspect.* – 1998. – 106, suppl. 3. – P. 813–816.

196. Biggeri A., Bellini P., Terracini B. Meta-analysis of the Italian studies on short-term effects of air pollution / Italian MISA Group // *Epidemiol Prev.* – 2001. – Suppl. 2. – P. 1–71.

197. Biomonitoring of the adverse effects induced by the chronic exposure to lead and cadmium on kidney function: usefulness of alpha-glutathione S-transferase / G. Garçon, B. Leleu, T. Marez [et al.] // *Sci. Total. Environ.* – 2007. – 377(2–3). – P. 165–172.

198. Brown R.C., Barone S. Jr, Kimmel C.A. Children's health risk assessment: incorporating a lifestage approach into the risk assessment process. Birth Defects // *Res. B Dev. Reprod. Toxicol.* – 2008. – 83(6). – P. 511–521.

199. Children's health and the environment: public health issues and challenges for risk assessment / P.J. Landrigan, C.A. Kimmel, A. Correa, B. Eskenazi // *Environ Health Perspect.* – 2004. – 112(2). – P. 257–265.

200. Cohen Hubal E.A., Moya J., Selevan S.G. A lifestage approach to assessing children's exposure // *Birth. Defects. Res. B. Dev. Reprod. Toxicol.* – 2008. – 83(6). – P. 522–529.

201. Development of a research strategy for integrated technology-based toxicological and chemical evaluation of complex mixtures of drinking water disinfection byproducts / J.E. Simmons, S.D. Richardson, T.F. Speth [et al.] // *Environ. Health. Perspect.* – 2002. – 110, suppl. 6. – P. 1013–1024.

202. Dietert R.R. Developmental immunotoxicology (DIT): windows of vulnerability, immune dysfunction and safety assessment // *J. Immunotoxicol.* – 2008. – 5(4). – P. 401–412.

203. Dioxin- and POP-contaminated sites--contemporary and future relevance and challenges: overview on background, aims and scope of the series /

R. Weber, C. Gaus, M. Tysklind [et al.] // *Environ. Sci. Pollut. Res. Int.* – 2008. – 15(5). – P. 363–393.

204. Duramad P., Tager I.B., Holland N.T. Cytokines and other immunological biomarkers in children's environmental health studies // *Toxicol. Lett.* – 2007. – 172(1–2). – P. 48–59.

205. Effects of long-term exposure to traffic-related air pollution on respiratory and cardiovascular mortality in the Netherlands: the NLCS-AIR study / B. Brunekreef, R. Beelen, G. Hoek [et al.] // *Res. Rep. Health Eff Inst.* – 2009. – 139. – P. 5–71.

206. *Environ Health Perspect.* – 2000. – 108. – P. 262–267.

207. Environment and health in Gela (Sicily): present knowledge and prospects for future studies / L. Musmeci, F. Bianchi, M. Carere, L. Cori // *Epidemiol. Prev.* – 2009. – 33(3), suppl. 1. – P. 7–12.

208. Environment and obesity in the national children's study / L. Trasande, Ch. Cronk, M. Durkin [et al.] // *Environ Health Perspect.* – 2009. – 117(2). – P. 159–166.

209. Environmental hazards: evidence for effects on child health / D.T. Wigle, T.E. Arbuckle, M. Walker [et al.] // *J. Toxicol. Environ. Health. B Crit. Rev.* – 2007. – 10(1–2). – P. 3–39.

210. Evaluation of surface water quality using an ecotoxicological approach: a case study of the Alqueva Reservoir (Portugal) / P. Palma, P. Alvarenga, V. Palma [et al.] // *Environ. Sci. Pollut. Res. Int.* – 2010. – 17(3). – P. 703–716.

211. Faustman E.M., Silbernagel S.M., Fenske R.A. Mechanisms underlying Children's susceptibility to environmental toxicants // *Environ. Health. Perspect.* – 2000. – 108, suppl. 1. – P. 13–21.

212. Feron V.J., Groten J.P. Toxicological evaluation of chemical mixtures // *Food Chem. Toxicol.* – 2002. – 40(6). – P. 825–839.

213. Grün F. Obesogens // *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes. Obes.* – 2010. – 17(5). – P. 453–459.

214. Hayashi Y. Scientific basis for risk analysis of food-related substances with particular reference to health effects on children // *J. Toxicol. Sci.* – 2009. – 34, suppl. 2. – P. SP201–207.

215. Health effects of cadmium exposure--a review of the literature and a risk estimate / L. Järup, M. Berglund, C.G. Elinder [et al.] // *Scand. J. Work Environ. Health.* – 1998. – 24, suppl. 1. – P. 1–51.

216. Holladay S.D., Smialowicz R.J. Development of the murine and human immune system: differential effects of immunotoxicants depend on time of exposure // *Environ Health Perspect.* – 2000. – 108, suppl. 3. – P. 463–473.
217. Indicators of fetal and infant health outcomes / S. Buitendijk, J. Zeitlin, M. Cuttini [et al.] // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2003. – 111, suppl. 1. – P. S66–77.
218. International issues on human health effects of exposure to chemical mixtures / V.J. Feron, F.R. Cassee, J.P. Groten [et al.] // *Environ Health Perspect.* – 2002. – 110, suppl. 6. – P. 893–899.
219. Kilpeläinen K., Aromaa A. European Health indicators: development and initial implementation: final report of the ECHIM project / Helsinki, Finland: National Public Health Institute, 2008. – URL: http://www.euphix.org/object_class/euphechi.html (дата обращения: 15.04.2011).
220. Long-term effects of ambient air pollution on lung function: a review / T. Götschi, J. Heinrich, J. Sunyer, N. Künzli // *Epidemiology.* – 2008. – 19(5). – P. 690–701.
221. Mathers C.D., Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. – URL: www.who.int/healthinfo/statistics/bod_projections2030_paper.pdf (дата обращения: 15.04.2011).
222. May M. Disturbing behavior: neurotoxic effects in children // *Environ. Health Perspect.* – 2000. – 108(6). – P. A262–267.
223. Mechanisms underlying Children's susceptibility to environmental toxicants / E.M. Faustman, S.M. Silbernagel, R.A. Fenske [et al.] // *Environ Health Perspect.* – 2000. – 108, suppl. 1.
224. National toxicology program. Final report on carcinogens background document for formaldehyde // *Rep. Carcinog. Backgr. Doc.* – 2010. – 10-5981. – P. i-512.
225. Neuberger M., Moshhammer H. Suspended particulates and lung health // *Wien Klin Wochenschr.* – 2004. – 116, suppl. 1. – P. 8–12.
226. Occurrence, genotoxicity, and carcinogenicity of regulated and emerging disinfection by-products in drinking water: a review and roadmap for research / S.D. Richardson, M.J. Plewa, E.D. Wagner [et al.] // *Mutat. Res.* – 2007. – 636(1–3). – P. 178–242.
227. Olden K., White S.L. Health-related disparities: influence of environmental factors // *Med. Clin. North. Am.* – 2005. – 89(4). – P. 721–738.
228. Pavanello S., Clonfero E. Biomarkers of gentotoxic risk and metabolic polymorphism // *Med Lav.* – 2000. – 91(5). – P. 431–469.

229. Projections of Global Mortality and Burden of Disease from 2002 to 2030 // *PLoS Med.* – 2006. – 3(11). – P. e442.

230. Regulation (EC) No 1338/2008 of the European Parliament and of the Council of 16 December 2008 on Community statistics on public health and health and safety at work Text with EEA relevance // *Official Journal L* 354. – 2008. – P. 0070–0081.

231. Report on health status of residents in areas with industrial, mining or military sites in Sardinia, Italy / A. Biggeri, C. Lagazio, D. Catelan [et al.] // *Epidemiol. Prev.* – 2006. – 30, suppl. 1. – P. 5–95.

232. Ritz B., Wilhelm M. Ambient air pollution and adverse birth outcomes: methodologic issues in an emerging field // *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* – 2008. – 102(2). – P. 182–190.

233. Roels H.A., Hoet P., Lison D. Usefulness of biomarkers of exposure to inorganic mercury, lead, or cadmium in controlling occupational and environmental risks of nephrotoxicity // *Ren. Fail.* – 1999. – 21(3–4). – P. 251–262.

234. Schwartz J. Air pollution and children's health // *Pediatrics.* – 2004. – 113, suppl. 4. – P. 1037–1043.

235. Schwela D. Air pollution and health in urban areas // *Rev. Environ. Health.* – 2000. – 15(1–2). – P. 13–42.

236. Selgrade M.K. Immunotoxicity: the risk is real // *Toxicol. Sci.* – 2007. – 100(2). – P. 328–332.

237. Sensitization to common airborne allergens in school children with bronchial asthma / W. Jedrychowski, E. Flak, E. Mróz, G. Lis // *Przegl Lek.* – 2000. – 57(9). – P. 441–445.

238. Sources, pathways, and relative risks of contaminants in surface water and groundwater: a perspective prepared for the Walkerton inquiry / L. Ritter, K. Solomon, P. Sibley [et al.] // *J. Toxicol. Environ. Health. A.* – 2002. – 11;65(1). – P. 1–142.

239. The challenge of preventing environmentally related disease in young children: community-based research in New York City / F.P. Perera, S.M. Illman, P.L. Kinney // *Health Perspect.* – 2002. – 110(2). – P. 197–204.

240. The challenge of preventing environmentally related disease in young children: community-based research in New York City / F.P. Perera, S.M. Illman, P.L. Kinney [et al.] // *Environ. Health Perspect.* – 2002. – 110 (197). – P. 204.

241. The potential impacts of climate variability and change on air pollution-related health effects in the United States / S.M. Bernard, J.M. Samet,

A. Grambsch [et al.] // Environ. Health. Perspect. – 2001. – 109, suppl. 2. – P. 199–209.

242. Tilson H.A. Developmental neurotoxicology of endocrine disruptors and pesticides: identification of information gaps and research needs // Environ Health Perspect. – 1998. – 106, suppl. 3. – P. 807–611.

243. Together for health: a strategic approach for the EU 2008–2013. Commission White Paper Brussels: Council of the. European Union, 2007. – URL: www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/270051011.pdf (дата обращения: 15.04.2011).

244. Tryphonas H. Approaches to detecting immunotoxic effects of environmental contaminants in humans // Environ. Health. Perspect. – 2001. – 109, suppl. 6. – P. 877–884.

245. Vrijheid M. Health effects of residence near hazardous waste landfill sites: a review of epidemiologic literature // Environ. Health. Perspect. – 2000. – 108, suppl. 1. – P. 101–112.

246. Watson W.P., Mutti A. Role of biomarkers in monitoring exposures to chemicals: present position, future prospects // Biomarkers. – 2004. – Vol. 9, № 3. – P. 211–242.

247. Whyatt R.M., Perera F.P. Application of biologic markers to studies of environmental risks in children and the developing fetus // Environ Health Perspect. – 1995. – 103, suppl. 6. – P. 105–110.

ГЛАВА 2. БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА

2.1. Бронхиальная астма у детей, проживающих в условиях санитарно-гигиенического неблагополучия

Бронхиальная астма (БА) у детей является широко распространенным аллергическим заболеванием органов дыхания с неблагоприятным прогнозом и представляет собой важнейшую проблему здравоохранения РФ [4, 9, 11, 12, 57, 60]. Заболеваемость БА в РФ за последние 20 лет увеличилась в 3 раза, особенно среди детей, проживающих на промышленно развитых территориях, где наряду с высокой распространенностью отмечаются ранняя манифестация (в 83 % случаев в младшем школьном возрасте), частая хронизация и склонность к последующему прогрессированию аллергического процесса [13, 15, 66]. В современных условиях в 12–14 % случаев БА у детей приобретает тяжелое течение, занимая в структуре детской инвалидности 3–4-е место и обуславливая рост числа детей-инвалидов по БА за последние 5 лет на 37,8 % [22, 26, 30, 43, 47].

Одной из причин прогрессирования БА является воздействие неблагоприятных внешнесредовых факторов, особенно техногенное загрязнение атмосферного воздуха выбросами промышленных предприятий и выхлопными газами автомобильного транспорта [20, 62, 61]. Уровень распространенности БА у детей на территориях с высокой техногенной нагрузкой в 1,8–3,4 раза выше по сравнению с территориями санитарно-гигиенического благополучия [6, 8, 24, 66]. На фоне наметившихся позитивных тенденций снижения распространенности БА в детском возрасте по Российской Федерации с 123,2 ‰ в 2008 г. до 121,9 ‰ в 2009 г. подъем заболеваемости в среднем в 1,2 раза зарегистрирован в Сибирском и Северо-Западном федеральных округах (в общей сложности в 12 административных единицах). При этом лидирующее положение по частоте встречаемости БА занимают Северо-Западный, Центральный, Уральский и Сибирский федеральные округа, где распространенность БА выше среднероссийской в 1,1–1,5 раза. Именно эти территории являются наиболее проблемными по уровню загрязнения атмосферного воздуха вредными химическими веществами промышленного происхождения [40].

По данным федерального информационного фонда СГМ, ведущими загрязнителями атмосферного воздуха в 2005–2009 гг. (превышающими ПДК_{с.с} в 5 раз и более) являлись формальдегид, свинец и его неорганические соединения, 3,4-бенз(а)пирен, хром⁺⁶, этилбензол, фенол, азота диоксид, взвешенные вещества, углерода оксид, серы диоксид, сероуглерод, бензин, фтористые газобразные соединения (Государственный доклад «О санитарно-эпидемиологической обстановке в Российской Федерации в 2009 г.») [40].

При этом на территориях «риска» по загрязнению атмосферного воздуха в 2009 г. диоксидом азота регистрируются максимальные показатели распространенности и/или прироста частоты встречаемости БА (Свердловская область на 5 % (Уральский ФО), Московская область – на 2 % (Центральный ФО), Ленинградская область – на 11 % (Северо-Западный ФО)). На территориях риска по загрязнению атмосферного воздуха оксидом углерода также отмечается увеличение заболеваемости БА (Забайкальский край на 12 %) [40].

Многие техногенные химические факторы, являясь по своей природе аллергенами или гаптенами, оказывают прямое сенсибилизирующее и ирритантное действие на слизистую оболочку верхних дыхательных путей, кроме того, повышают иммуногенность натуральных аллергенов [5, 10, 23, 32, 18]. Внешнесредовая экспозиция химических факторов увеличивает риск развития БА (при возрастании в атмосферном воздухе концентрации взвешенных частиц (PM₁₀) до 30 мкг/м³ относительный риск обострения БА увеличивается до 1,12), модифицирует ее клиническое течение, выступает в роли триггеров, вызывающих ускорение реализации имеющегося патологического состояния [37, 38, 44].

Согласно литературным данным выделяют ряд химических веществ техногенного происхождения, которые обладают избирательным действием на органы дыхания, способствуя формированию и усугублению развития БА [29, 52, 62, 95, 71, 66].

Диоксид и оксид азота. При воздействии на органы дыхания оказывают раздражающее действие, вызывают полнокровие и отек слизистых, в последующем формируются фиброзный облитерирующий бронхиолит, бронхит, пневмосклероз, астма, бронхоэктазия. При поступлении в организм оказывают системное действие, проявляющееся тенденцией к брадикардии и гипотонии, увеличением содержания гемоглобина и эритроцитов, повышением максимальной осмотической резистентности эритроцитов, гранулоцитозом, ускоренным свертыванием крови, снижением активности ката-

лазы, гипогликемией и гипопроотеинемией, что является следствием длительной гипоксии и гипоксемии, обусловленной образованием метгемоглобина и усилением катаболических процессов в организме [18, 29, 45, 51, 52, 71].

Аммиак. При длительном воздействии на верхние дыхательные пути даже в концентрациях, не превышающих ПДК, возникает раздражение слизистой оболочки, что служит основой для формирования частых респираторных заболеваний, аносмии, гипосмии, тенденции к гипотонии, тахикардии, депрессии иммунной системы, угнетения гемопоэза, нарушения жирового и белкового обменов [18, 23, 29, 45, 51, 52, 71].

Оксид углерода (СО). Способен оказывать непосредственное токсическое действие на клетки, нарушая тканевое дыхание и уменьшая потребление тканями кислорода. СО соединяется с железосодержащими компонентами клеток – с гемоглобином и миоглобином. СО соединяется с цитохромом и цитохромоксидазой, с восстановленной формой пероксидазы с образованием соединения, напоминающего СоНb, и с каталазой [18, 29, 45, 51, 52, 71].

СО влияет на углеводный обмен, усиливая распад гликогена в печени, повышая уровень сахара в крови и в ликворе с последующей глюкозурией. Нарушает утилизацию глюкозы клеткой, вызывает энергетический дисбаланс клетки, что повышает риск ее гипоксического повреждения и утяжеляет течение БА.

Вызываемые СО нарушения азотистого обмена сопровождаются азотемией, изменением содержания и профиля белков плазмы. СО снижает уровень витамина В₆ и активность ацетилхолинэстеразы крови; угнетает активность липазы и способствует нарушению липидного обмена, сопровождающемуся повышением содержания липидов в плазме и усиленным отложением холестерина в стенках сосудов.

Возникающие под действием СО нарушения водно-солевого обмена сопровождаются гиперкалиемией, снижается порог фибрилляции желудочков сердца, и, как следствие, проявляется его кардиодепрессивное действие, усугубляющее уже имеющиеся при БА кардиореспираторные нарушения [18, 52, 71].

Формальдегид. Острое воздействие формальдегида на человека сопровождается развитием местных реакций острого воспаления и связанных с ним респираторных симптомов, раздражением слизистой глаз, носоглотки. Системное действие формальдегида связано с преимущественными поражениями центральной и вегетативной нервной системы, паренхиматоз-

ных органов [29,34,36]. Хроническое воздействие сопровождается воспалительными дегенеративными изменениями эпителия слизистых оболочек верхних дыхательных путей, сенсибилизацией, поражением легких, в связи с чем возрастает число случаев острых и хронических заболеваний органов дыхания. Клиническая картина при хроническом воздействии формальдегида характеризуется приступами головных болей, головокружениями, слабостью, гиперстезиями, возбуждением, потливостью, снижением умственной работоспособности, артралгиями, расстройствами пищеварения, тошнотой, ринитами, ларингитами, дисфонией, эпизодами бронхиальной обструкции. Формальдегид оказывает алергизирующее действие и провоцирует развитие бронхоспастического синдрома, отека Квинке, крапивницы, ринопатий, астматических бронхитов, бронхиальной астмы, аллергических гастритов, колитов, холецисто-гастроэнтероколитов. При этом астма сохраняется и после прекращения контакта с формальдегидом. Обнаружены явления генотоксического и иммунотоксического действия формальдегида [18, 23, 28, 29, 52].

Хром. Обладает раздражающим, мутагенным, канцерогенным, тератогенным, сенсибилизирующим действиями. Шестивалентный хром транспортируется в клетки человеческого организма с помощью сульфатного транспортного механизма. Внутри клетки Cr(VI) разлагается к метастабильному пятивалентному хрому (Cr(V)), затем к трехвалентному хрому (Cr(III)). Трехвалентный хром, присоединяясь к протеинам, создает гаптенны, которые включают иммунную реакцию, что играет большую роль в формировании БА [23]. Установлена роль хрома в генерации аллергических реакций немедленного типа [18, 29, 28, 52, 71].

Известно, что продукты шестивалентного хрома являются генотоксичными канцерогенами [52, 71]. Хроническое вдыхание соединений шестивалентного хрома увеличивает риск появления рака лёгких (лёгкие особенно уязвимы из-за большого количества тонких капилляров). Так, согласно литературным данным под воздействием хрома в концентрации в атмосферном воздухе 5 мкг/м³ вероятность смерти от рака легкого варьируется от 10 до 45 случаев на 1000 работников. Кроме респираторного тракта критическими органами и системами при хроническом воздействии хрома являются иммунная система, паренхиматозные органы (печень, почки), центральная и вегетативная нервная система [28]. При длительном поступлении в организм шестивалентного хрома помимо онкологической патологии легких возможно развитие астматического

бронхита, бронхиальной астмы, астеноневротических расстройств, поражений кожи (дерматиты и экземы), гастритов, гепатитов [83].

Марганец. Критическими органами и системами при хроническом аэрогенном поступлении марганца являются ЦНС и органы дыхания. Наибольшее внимание ученых привлекает эффект нейротоксичности марганца. Установлено, что марганец легко накапливается в тканях мозга и вызывает развитие астенических расстройств: повышенной утомляемости, сонливости либо эйфории, снижения активности и круга интересов, ухудшения памяти. Многочисленные исследования связывают эффект токсичности марганца с окислительным стрессом, в том числе с воздействием марганца на глутатион [47]. Возникающий дефицит глутатиона неблагоприятно сказывается на обмене многих промышленных токсикантов, способствуя повышению их токсичности. Кроме того, установлено также избирательное действие марганца на митохондрии, что приводит к снижению устойчивости клеток к гипоксии. Все это усугубляет течение заболеваний органов дыхания [18, 23, 28].

Как известно, усиление процессов перекисного окисления липидов играет большую роль в патогенезе обструктивных болезней легких, таких как астма и хроническая обструктивная болезнь легких, паренхиматозных заболеваний легких (например, идиопатический легочный фиброз легких, гранулематоз). В норме легочная ткань защищена различными антиоксидантными механизмами, среди которых супероксиддисмутаза является единственным преобразователем супероксидных радикалов в перекись водорода. При воспалительных заболеваниях легких происходит индукция марганцем митохондриальной супероксиддисмутазы. Необходимо отметить, что процессы гипоксического повреждения тканей при БА могут усиливаться и вследствие конкуренции марганца с железом в отношении их транспортных форм (трансферрина). Ранее сообщалось об отдельных эпизодах респираторных заболеваний в поселениях с высоким уровнем марганца в окружающей среде [18, 29, 52].

Никель. Широко известны токсические эффекты никеля: гемо-, иммуно- и нейротоксичность, поражение легких, почек, желудочно-кишечного тракта [28]. Кроме того, он обладает генотоксическими и канцерогенными свойствами. Никель угнетает ряд ферментов (аргиназу, карбоксилазу, 5-нуклеозидфосфатазы и др.); влияет на дефосфорилирование аминотрифосфата. В крови человека связывается преимущественно с гамма-глобулином сыворотки, а в тканях образует комплексы с биокомплексонами. Никель вызывает образование в тканях свободных радикалов, которые приводят к

повреждению ДНК, повышению перекисного окисления липидов, изменению кальциевого и сульфгидрильного гомеостаза. Никель нарушает транспорт железа в клетку и конкурирует с ним при связывании с дыхательными ферментами, усиливая гипоксию. Основной причиной токсичности является истощение ферментов метаболизма (глутатиона) и соединение с сульфгидрильными группами белков [29, 82, 83].

Согласно «Руководству по оценке риска» наиболее уязвимыми системами организма при аэрогенном поступлении никеля являются органы дыхания, кровь, иммунная система, ЦНС [43, 44, 69]. При повышенных концентрациях никеля в организме могут развиваться аллергические реакции гиперчувствительности немедленного и замедленного типов в виде аллергического ринита, бронхиальной астмы, атопического дерматита и др. В связи с тем что никель влияет на синтез ДНК и РНК, хроническое поступление его в организм повышает риск развития новообразований (легкие, почки, кожа). Многие авторы связывают сенсibilизацию дыхательных путей, а также аллергические реакции немедленного типа, IgE-опосредованную гиперчувствительность с воздействием никеля [70, 77, 90].

Никель имеет особое сродство к легочной ткани, в эксперименте при любом пути введения вызывает ее повреждение. Опасно хроническое аэрогенное поступление хлорида никеля, при котором отмечаются клиническая картина интоксикации, нарушение дыхания, заболевания верхних дыхательных путей и бронхолегочной системы, бронхиты, эмфизема легких, снижение жизненной емкости легких, астма. В эксперименте аэрозоль хлорида никеля в концентрации $0,1 \text{ мг/м}^3$ при вдыхании по 12 ч в день 6 раз в неделю уже через 2 недели приводит к разрастанию бронхиального эпителия, клеточной инфильтрации альвеолярных перегородок. Вдыхание в концентрации 120 мг/м^3 по 12 ч в день уже через 2 недели способствует макрофагальной инфильтрации альвеолярных перегородок, а в течение 9–12 месяцев – умеренному склерозу легких с образованием клеточных узелков в лимфатических железах и слушиванием бронхиального эпителия. У части животных регистрируется очаговая десквамативная или катарально-геморрагическая пневмония [43, 44, 83, 84].

Бензол. Поступает в организм преимущественно аэрогенным путем. Бензол является широко распространенным загрязнителем воздуха и известным канцерогеном для человека. Основной риск для здоровья, связанный с низкой концентрацией бензола, был установлен для лейкоза, в частности, для острого нелимфоцитарного лейкоза [65, 76, 99]. Эффекты долго-

срочного воздействия доказаны для смертности от дыхательных и сердечно-сосудистых заболеваний. Маркером экспозиции для бензола является концентрация трансмуконовой кислоты (ttMA). Диапазон метаболической конверсии бензола в ttMA составляет около 2–25 % и зависит от уровня бензола в атмосферном воздухе, одновременного воздействия толуола и, вероятно, от генетических факторов. Доказано действие бензола на микросомальные оксидазы, цитохром P450 1A1, способные генерировать радикалы кислорода [76, 85, 80, 97].

Главной предпосылкой токсического воздействия бензола является его биотрансформация в активные метаболиты (гидрохинон, катехол, бензотриол), которые нарушают процессы образования клеток и функционирования кроветворной и иммунной систем. Наряду с канцерогенным бензол обладает мутагенным, гонадотоксическим, эмбриотоксическим, тератогенным и аллергическим действием [28, 64, 89, 96].

При хроническом воздействии бензол накапливается в жировой ткани. Хроническое воздействие близких к порогу токсичности концентраций приводит к поражению костного мозга и развитию постоянной пангемоцитопении. В тяжелых случаях развивается летальная апластическая анемия, вызванная ингибированием костного мозга [71, 89].

Толуол – яд общетоксического действия, вызывающий острые и хронические отравления. По мнению некоторых авторов, длительный контакт с малыми дозами толуола может оказывать влияние на кровь. Его раздражающий эффект выражен сильнее, чем у бензола. Представляет опасность проникновение толуола через неповрежденную кожу в организм, поскольку он вызывает эндокринные нарушения и снижает работоспособность. В силу высокой растворимости в липидах и жирах толуол накапливается преимущественно в клетках центральной нервной системы [29, 51, 52, 94].

Метиловый спирт. Метанол имеет относительно низкую токсичность. Он окисляется алкогольдегидрогеназой в формальдегид. Окислению формальдегида до муравьиной кислоты способствует формальдегида дегидрогеназа. Муравьиная кислота превращается за счет 10-формилтетрагидрофолатсинтетазы в двуокись углерода и воду. Согласно литературным данным кумуляция метилового спирта в организме приводит к метаболическому ацидозу, увеличению сывороточной осмолярности [29, 76, 79, 81, 86, 87, 91]. Метиловый спирт является причиной развития тканевой гипоксии, способствующей поражению глаз, ЦНС, легких, паренхиматозных органов [79]. В случае отравления метанолом муравьиная кислота накапливается,

и существует прямая корреляция между концентрацией муравьиной кислоты и повышенной заболеваемостью патологией органов дыхания и смертностью от легочно-сердечной недостаточности [29, 74, 75, 78, 88].

Фенол. Фенол легко абсорбируется через кожу и желудочно-кишечный тракт, а пары фенола – через легкие. После абсорбции большая часть фенола окисляется или соединяется с серной, глюкуроновой или другими кислотами и выводится с мочой как «связанный» фенол. Небольшое количество выводится как «свободный» фенол [29, 51, 52, 98]. Токсичное воздействие фенола непосредственно связано с концентрацией свободного фенола в крови.

Фенол поражает нервную систему, оказывает раздражающее действие на слизистую оболочку рта, носоглотки, верхних дыхательных путей, желудочно-кишечного тракта, вызывает рвоту, головные боли, головокружение, потливость, нарушение сна, сердцебиение. Ранним показателем хронической фенольной интоксикации является нарушение функционального состояния центрального и вегетативного отделов нервной системы [94, 98]. Хроническое отравление фенолом сегодня встречается относительно редко и характеризуется системными расстройствами, такими как желудочно-кишечные нарушения, включая рвоту, трудности при глотании, гиперсаливацию, диарею и анорексию; нервными расстройствами, сопровождаемыми головными болями, потерей сознания, головокружением и психическими расстройствами; и, возможно, сыпью на коже. В эксперименте при воздействии паров фенола на аутопсии определяются фиброзное воспаление в легочной ткани, пневмония, бронхит, эндотелиальная гиперплазия и капиллярный тромбоз [29, 51].

Свинец. Основной путь поступления в организм – органы дыхания. Вдыхаемый свинец, отложенный в нижней части дыхательных путей, всасывается полностью и попадает в организм через легочный круг кровообращения. Степень поглощения зависит от процентного содержания в воздухе пылевых частиц размером менее 5 мкм и от минимального объема легких конкретного пациента, подвергшегося воздействию. В организме человека свинец неорганического происхождения не претерпевает метаболических изменений, а всасывается напрямую, распределяется и затем выводится из организма. Попадая в кровь, свинец распределяется главным образом между следующими тремя основными группами тканей: кровь, мягкие ткани (почки, костный мозг, печень и мозг) и минерализующиеся ткани (кости и зубы). Последние содержат около 95 % от общего содержания свинца во взрослом организме [29, 52].

Этот металл накапливается в организме в течение всей жизни и медленно выводится из него, поэтому даже малые дозы свинца могут приводить к отравлению. Свинец и его неорганические производные классифицируются Агентством по изучению рака (IARC) как вещества группы 2Б (потенциальные канцерогены для человека). Свинец может оказывать токсическое воздействие на различные органы и системы, но самые выраженные изменения он вызывает в легких [27]. В эксперименте установлено, что при хроническом многократном поступлении свинца в организм наблюдается преобразование легочного однослойного цилиндрического эпителия в псевдомногослойный, лимфоцитарная инфильтрация собственной пластинки, гипертрофия мышечного слоя вокруг бронхиол, утолщение межальвеолярных перегородок. Воздействие свинца, как правило, приводит к некрозу, интерстициальному фиброзу, дегенеративным изменениям в дыхательной системе. Нарушается мукоцилиарный клиренс. Свинец влияет на процессы окисления, связываясь с сульфгидрильными группами внутри клетки, блокирует ряд ферментов дыхательного цикла. Свинец также связывается с митохондриальными мембранами, препятствует синтезу белка и нуклеиновых кислот [29, 52].

Таким образом, многие химические вещества техногенного происхождения при внешнесредовой экспозиции могут способствовать формированию поражений органов дыхания, в том числе БА.

Территории проживания детей с БА, обусловленной воздействием техногенных химических факторов, характеризуются высоким промышленным потенциалом, на них сосредоточены крупные и средние промышленные предприятия различных отраслей, в основном топливно-энергетические, доля которых в структуре промышленного производства составляет 36 %, машиностроительные (17 %), химические и нефтехимические (16 %), металлургические (11 %), лесопромышленные и целлюлозно-бумажные (7 %) комплексы [7]. На долю автотранспорта приходится до 42 % объемов промышленных выбросов в атмосферный воздух. Уровень загрязнения атмосферного воздуха расценивается как высокий и очень высокий (ИЗА=8,5–14,4). На основании ранжирования 459 аэрогенных факторов по критерию сравнительной опасности (HRI) идентифицируется 24 приоритетных компонента (суммарный выброс этих компонентов загрязнения атмосферного воздуха составляет 83,1 % от общего валового выброса), создающих риск для органов дыхания [19, 24]. Наиболее опасными (первые 4 ранговые места) при аэрогенном воздействии являются формальдегид,

марганец, хром, никель. Исследования последних лет показали, что качество атмосферного воздуха крупных центров промышленного производства характеризуется превышением гигиенических нормативов в селитебных зонах по содержанию формальдегида, хрома, марганца до 2,7–5,3 ПДК_{с.с.}, увеличением концентрации никеля в атмосферном воздухе за последние 5 лет в 1,3–2 раза. В натурных наблюдениях отмечается превышение гигиенических нормативов в селитебных зонах промышленного производства по марганцу и никелю до 1,1–1,8 ПДК_{м.р.} [3, 41].

Оценка суммарной дозы поступления в организм приоритетных химических факторов с неблагоприятным воздействием на органы дыхания показала, что суточная доза складывается из доз загрязняющих веществ (формальдегида, соединений свинца, хрома⁶⁺, марганца, никеля), поступающих ингаляционным путем. В этих случаях формируется суммарный риск для органов дыхания детского населения, соответствующий неприемлемому уровню (НPi=5,867–8,800) (табл. 2.2.1).

Таблица 2.1.1

Риск для органов дыхания при хроническом аэрогенном, комбинированном поступлении загрязнений в организм

Вещество	Атмосферный воздух (HQai)	
	Расчетное моделирование	Натурные наблюдения
Формальдегид	0,023–3,651	3,000–4,210
Марганец	0,002–0,105	0,450–0,800
Хром	0,000–0,033	0,667–1,333
Никель	0,000–1,400	1,350–2,000
Суммарный риск (НPi)	0,035–5,654	5,867–8,800

Проживание на территориях санитарно-гигиенического неблагополучия формирует специфический симптомокомплекс БА, при этом частота встречаемости и выраженность субъективных симптомов зависят как от степени тяжести заболевания, так и от уровня антропогенной нагрузки среды обитания [3, 8, 25, 33, 35].

У больных БА, проживающих на территориях экологического риска (I), комплекс диспепсических, невротических и астеновегетативных жалоб встречается в 1,3–1,7 раза чаще, чем на территориях относительного санитарно-гигиенического благополучия (II) (рис. 2.1.1, табл. 2.1.2).

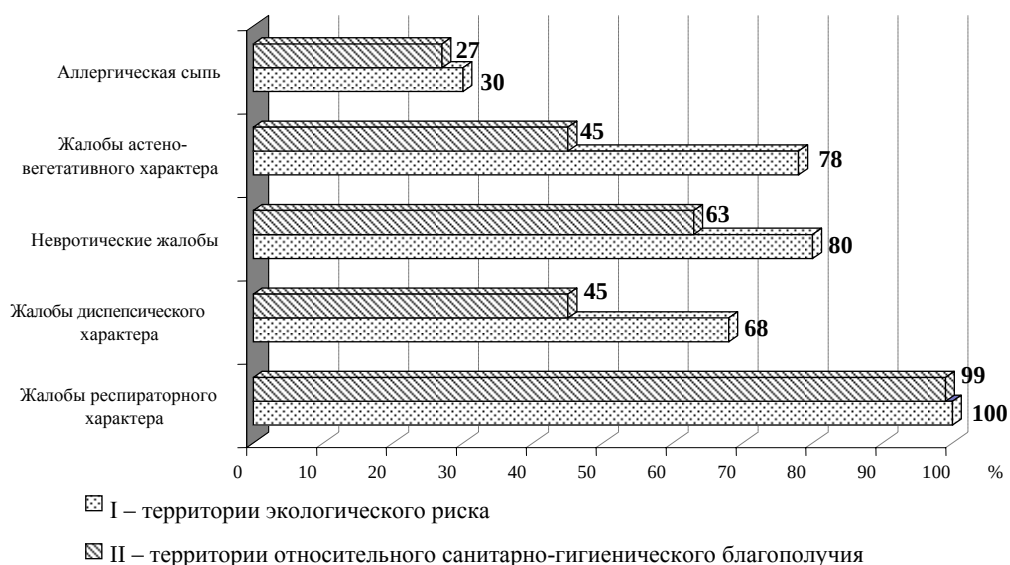


Рис. 2.1.1. Частота регистрации жалоб у больных бронхиальной астмой, проживающих в различных санитарно-гигиенических условиях (%)

Таблица 2.1.2

Сравнительный анализ анамнестических данных у больных с легким и среднетяжелым течением БА, проживающих в различных санитарно-гигиенических условиях (%)

Синдром	Время формирования	Легкое течение		Среднетяжелое течение	
		I	II	I	II
Респираторный	С 1 месяца	10 *	0	19 *	9
	С 6 месяцев	27	42*	15	25*
	С 1 года	8	28*	20 *	0
	С 2 лет	13	14	18	18
	С 3 лет	32 *	14	23 *	18
Диспепсический	С 1 месяца	0	0	3*	0
	С 3 месяцев	0	0	5*	0
	С 6 месяцев	5*	0	5*	0
	С 1 года	5*	0	5*	0
	С 2 лет	59 *	28	45	36
Астеноневротический	С 1 года	15	14	13	18
	С 2 лет	0	0	1	0
	С 3 лет	2	0	3*	0
	С 5 лет	8	14	10	9
	С 7 лет	48 *	4	35 *	27

Окончание табл. 2.1.2

Синдром	Время формирования	Легкое течение		Среднетяжелое течение	
		I	II	I	II
Время формирования первого приступа удушья	До года	13*	0	18*	8
	1–2 года	10*	0	19 *	9
	2–3 года	21	71*	18	14
	3–7 лет	29	28	20	41*
	После 7 лет	16*	0	10	18
Время установления диагноза бронхиальной астмы	1–3 года	38	0	14*	9
	3–5 лет	22	14	20	18
	5–7 лет	37*	0	20*	9
	7–10 лет	19	43*	27	55*
	Старше 10 лет	19	43*	19 *	9
Время формирования атопического дерматита	С 1 месяца	16*	0	20 *	9
	С 3 месяцев	29	42*	20*	0
	С 6 месяцев	13	14	17	18
	С 1 года	2	0	4*	0
	С 2 лет	10*	0	5*	1

Примечание: I – территории экологического риска; II – территории относительного санитарно-гигиенического благополучия; p – достоверность различий между группами I и II; $p < 0,05$

Одновременно отмечаются различия в сроках и темпах появления первых ранних признаков поражений органов дыхания в виде рецидивирующих обструктивных бронхитов. У детей, проживающих в условиях санитарно-гигиенического неблагополучия, обструктивный респираторный синдром либо развивается очень рано (до 3 месяцев), либо имеет «отсроченный» характер манифестации (после 6 лет) (см. табл. 2.1.2), а диспепсические расстройства возникают довольно рано (с 6-месячного возраста). Следует отметить, что для традиционного течения БА свойственно постепенное начало заболевания с развитием обструктивного респираторного синдрома после 6 месяцев жизни ребенка, последующим формированием диспепсических расстройств к 2 годам жизни и окончательным становлением синдрома комплекса БА к 3-летнему возрасту ребенка.

Аналогичные различия отмечаются и в сроках развития астеноневротического синдрома, который диагностируется у детей, проживающих в условиях санитарно-гигиенического неблагополучия к 7-летнему возрасту в 47 % случаев, в то время как на территориях с низкой техногенной нагрузкой среды обитания – только у 17 % больных (соответственно при легком течении 48 и 4 % ($p=0,01$), среднетяжелом – 45 и 17 % ($p=0,05$)).

Неблагоприятная санитарно-гигиеническая обстановка обуславливает раннюю манифестацию БА с 2-летнего возраста (у 23 % детей с легким и 37 % со среднетяжелым течением), в то время как при традиционном течении БА у детей данного возраста столь ранняя манифестация заболевания возможна только при среднетяжелом течении и только в 17 % случаев.

Как известно, формирование БА является заключительным этапом «атопического марша», начинающегося с аллергических поражений кожи, атопического дерматита [14, 43]. На территориях с неблагоприятной санитарно-гигиенической обстановкой его развитие начинается очень рано, с периода новорожденности, либо позже – с 2-летнего возраста, а частота сопряженности с БА в 1,5–2,3 раза выше, чем при БА, не обусловленной воздействием химических техногенных факторов (рис. 2.1.2).

В клинической картине обострений БА, формирующейся у детей в условиях санитарно-гигиенического неблагополучия, преобладают затяжные катаральные симптомы в виде затрудненного носового дыхания и влажного кашля в ранний постприступный период (у 74 % детей против 35 % больных, проживающих на благоприятных в санитарно-гигиеническом отношении территориях ($p=0,017$)), отмечаются глазные симптомы в виде покраснения и зуда глаз (у 26 и 11 % соответственно, $p=0,027$), сухость кожи (59 и 27 %, $p=0,047$), кожный зуд (14 и 5 %, $p=0,017$).

Обращает на себя внимание более высокая частота встречаемости у детей с БА, проживающих в условиях санитарно-гигиенического неблагополучия, симптомов хронической интоксикации: бледность с сероватым оттенком кожи (в 1,8 раза; 34 и 18,9 %, $p<0,05$), темные круги вокруг глаз (в 2,0 раза; 42 и 18 %, $p=0,02$), головные боли (в 1,5 раза; 22 и 15 %, $p=0,05$), быстрая утомляемость (в 1,3 раза, 11 и 8 %, $p=0,047$), лимфаденопатия (в 2,5 раза; 79 и 31 %, $p=0,017$).

При физикальном обследовании таких детей во внеприступный период выявляется выраженная клиническая симптоматика: продолжительный сухой кашель более 3 недель ($OR=2,08$, $p=0,05$, 95 % ДИ=1,15–3,1), вздутие грудной клетки ($OR=1,77$, $p=0,043$, 95 % ДИ=1,13–2,6), коробочный оттенок перкуторного легочного звука ($OR=3,89$, $p=0,008$, 95 % ДИ=1,1–6,3), удлиненный выдох ($OR=2,44$, $p=0,045$, 95 % ДИ=1,15–3,8), сухие хрипы при форсированном выдохе или вдохе ($OR=3,84$, $p=0,015$, 95 % ДИ=1,3–6,8). У 2/3 детей даже в межприступный период отмечается нарушение фонации голоса (гнусавость), у половины детей выявляется заложенность носа и у 1/4 – ринорея ($p<0,01$), при риноскопии визуализируется отек и синюшность слизистой (33 и 12 % соответственно, $p=0,4$).

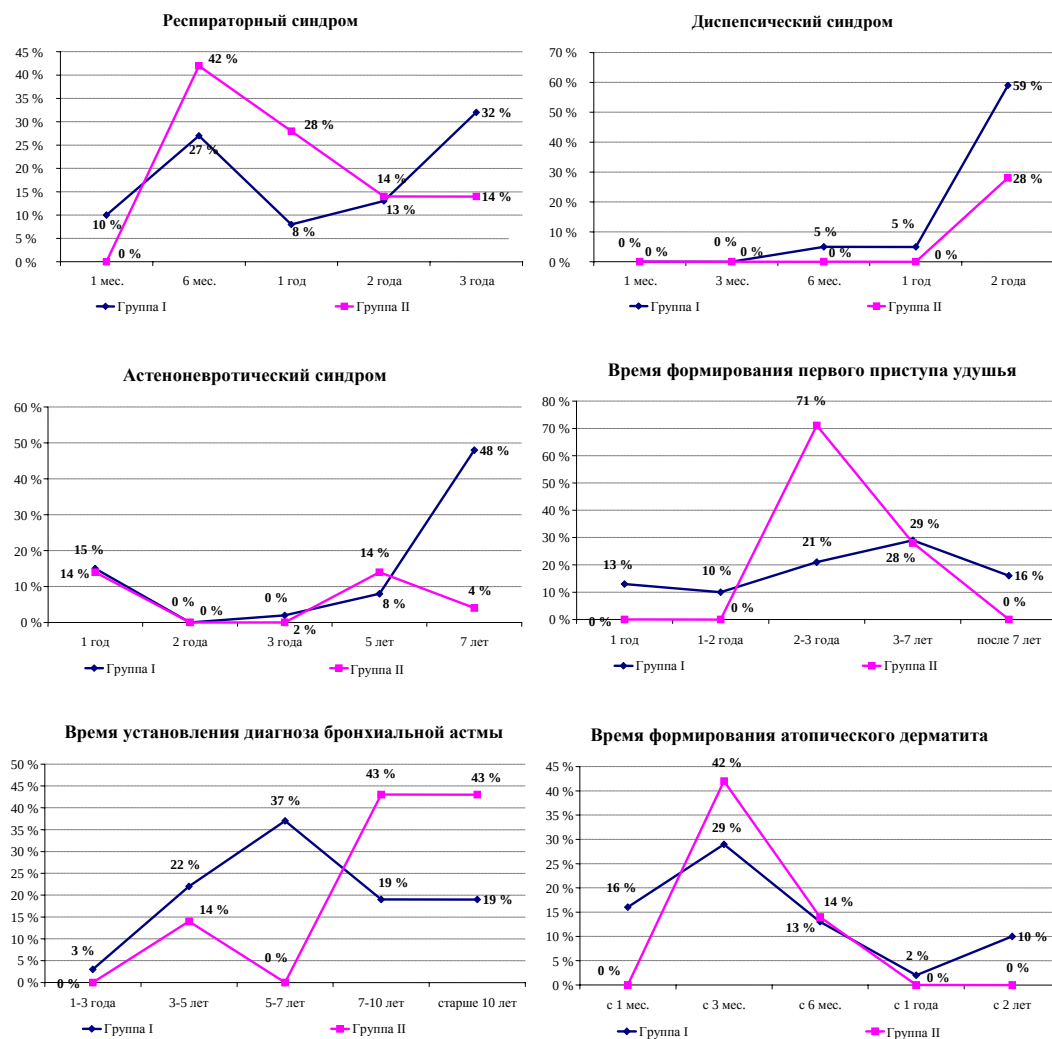


Рис. 2.1.2. Анамнез развития заболевания у больных БА (%) легкого течения
(I – территории экологического риска; II – территории относительного санитарно-гигиенического благополучия)

Проживание детей с БА в условиях санитарно-гигиенического неблагополучия среды обитания обуславливает кумуляцию химических веществ в биосредах организма (табл. 2.1.3).

Дети с БА, проживающие в условиях техногенной химической нагрузки среды обитания, имеют достоверно чаще более высокие уровни свинца (в 1,4 раза), хрома (в 1,5 раза), марганца (в 1,5 раза), никеля (в 3,15 раза) и органических веществ (в 1,5–3,8 раза) в крови в отличие от таких же детей,

проживающих на более благополучных в отношении санитарно-гигиенической обстановки территориях ($p < 0,001$). Высокая контаминантная нагрузка биосред при сниженном уровне эссенциальных элементов (медь и цинк) обуславливает патоморфоз БА, при этом лежащие в основе экзозависимой модификации клинического течения бронхиальной астмы патофизиологические и патогистохимические реакции проявляют себя комплексом лабораторных сдвигов и изменениями параметров функции органов дыхания, что целесообразно учитывать при формировании доказательной базы участия внешнесредовых факторов в развитии патологического процесса при БА и использовать при планировании алгоритма диагностики.

Таблица 2.1.3

Содержание химических веществ в крови детей с бронхиальной астмой, проживающих на территориях с различными санитарно-гигиеническими характеристиками (мкг/мл)

Токсикант	Референтный/фоновый уровень	I	II	<i>p</i>
Ацетон	0,056±0,001	0,825±0,053	0,105±0,051	0,047
Бензол	0	0,001±0,0001	0,0001±0,0001	0,001
Толуол	0	0,001±0,0001	0,00009±0,0001	0,001
Фенол	0,280±0,146	0,349±0,033	0,211±0,081	0,05
Формальдегид	0,005±0,0014	0,014±0,001	0,009±0,001	0,01
Бутиловый спирт	0	0,031±0,005	0,001±0,0001	0,001
Изобутиловый спирт	0	0,0011±0,001	0,0001±0,0001	0,001
Изопропиловый спирт	0	0,839±0,0001	0,099±0,0001	0,09
Пропиловый спирт	0	0,076±0,02	0,008±0,006	0,0001
Пропионовый альдегид	0	0,0001±0,00001	0	0,01
Масляный альдегид	0	0,001±0,00001	0,0005±0,00001	0,01
Никель	0,229±0,020/ 0,001–0,028	0,458±0,013	0,145±0,066	0,01
Марганец	0,0194±0,0015/ 0,011	0,029±0,004	0,020±0,006	0,05
Свинец	0,115±0,007/ 0,100	0,162±0,009	0,112±0,07	0,05
Хром	0,016±0,001/ 0,0007–0,028	0,021±0,001	0,014±0,006	0,045
Цинк	4,52±0,13	4,072±0,38	4,470±0,16	0,11
Медь	1,06±0,03	0,839±0,031	1,018±0,034	0,05

Примечание: I – территории экологического риска; II – территории относительного санитарно-гигиенического благополучия; *p* – достоверность различий между группами I и II

По данным риноманометрии, у детей с БА и контаминацией биосред (78 %) в 1,5 раза чаще регистрируются нарушения носовой проходимости или внутриносового давления ниже возрастной нормы и показателей детей с неотягощенным течением БА, при этом скорость воздушного потока составляет $187,0 \pm 12,8$ и $246,0 \pm 18,4$ л/с соответственно, $p < 0,001$.

Несомненно, нарушения функции внешнего дыхания характерны для обоих вариантов течения БА, однако при заболевании, развивающемся на фоне воздействия химических факторов, эти изменения более выражены и по тяжести не соответствуют клиническим проявлениям. Так, по данным спирометрии у 2/3 детей с БА и контаминацией биосред отмечаются показатели ОФВ₁ и ПСВ ниже 75 % от возрастного уровня, средние значения составляют по ОФВ₁ – $73 \pm 5,2$ %, по ПСВ – $71 \pm 6,2$ %, что значительно отличается от показателей детей с БА, проживающих в более благоприятных экологических условиях ($83 \pm 4,7$ и $84 \pm 6,7$ % соответственно, $p < 0,05$).

У больных БА, проживающих на территориях санитарно-гигиенического неблагополучия, в отличие от пациентов с БА, не отягощенной воздействием химических техногенных факторов, имеет место склонность к лейкопении (на 30 % относительно физиологической нормы; $4,2 \pm 0,74 \cdot 10^9/\text{дм}^3$ и $6,00 \pm 0,38 \cdot 10^9/\text{дм}^3$ соответственно ($p = 0,047$)); абсолютному лимфоцитозу ($3,64 \pm 0,52 \cdot 10^9/\text{дм}^3$ и $2,8 \pm 0,34 \cdot 10^9/\text{дм}^3$ соответственно, $p < 0,01$). Химические загрязнители, обладая мембранотоксическим действием, вызывают перенапряжение и срыв систем окислительно-восстановительного гомеостаза, что сопровождается снижением АОА как отражением декомпенсации прооксидантных систем ($30,5 \pm 1,3$ и $37,4 \pm 0,6$ % соответственно, $p = 0,02$) и увеличением содержания в крови продуктов пероксидации (МДА) ($2,8 \pm 0,15$ и $2,2 \pm 0,08$ мкмоль/см³ соответственно, $p = 0,005$).

Признаком общетоксического действия химических загрязнителей является повышение активности АсАТ относительно физиологической нормы ($35,9 \pm 1,3$ и $21,1 \pm 3,87$ Е/дм³ соответственно, $p < 0,05$).

Уровень сенсibilизации характеризуется не только достоверно более значимым повышением концентрации IgE в крови при БА, обусловленной воздействием химических техногенных факторов (в 3,0–3,5 раза более возрастной нормы – $176,3 \pm 18,5$ и $49,0 \pm 15,6$ МЕ/см³ соответственно, $p = 0,023$), но и эозинофилией ($8,76 \pm 1,67$ и $4,39 \pm 1,43$ % соответственно ($p = 0,023$)). В отличие от БА у детей, проживающих в условиях санитарно-гигиенического благополучия, при химической контаминации биосред обнаруживается наличие не

только аллергенспецифических IgE к бытовым, эпидермальным и пыльцевым аллергенам, но и антител к марганцу и формальдегиду ($p<0,05$).

При анализе зависимостей «факторы токсикантной нагрузки в организме – клиничко-лабораторные показатели антиоксидантного статуса» регистрируются тесные статистически достоверные взаимосвязи между показателями окислительного стресса (АОА) и уровнем циркуляции в крови органических соединений и ряда металлов.

Обнаруживаются корреляционные взаимосвязи: прямая – между дезадаптивным повышением МДА и IgE при воздействии свинца, хрома или никеля ($r=0,14$; $p\leq 0,005$); обратная – между адаптивным напряжением АОА и повышением сенсibilизации (общий IgE) при воздействии марганца (АОА–IgE, $r=-0,58$; $p=0,001$).

Присутствие в крови отдельных представителей органических токсикантов (формальдегида, ацетальдегида, бензола или метанола) также способствует формированию статистически достоверных взаимосвязей между клиничко-лабораторными показателями.

При контаминации биосред метанолом происходит дезадаптивное снижение антиоксидантной защиты (МДА, $r=0,2$; $p<0,05$), усиливается влияние АОА на уровень сенсibilизации (АОА–МДА–IgE, $r=0,29$, $p<0,005$).

Выявленные дезадаптивные процессы в системе окислительно-восстановительного гомеостаза у детей с БА, связанной с неблагоприятным воздействием техногенных факторов, сопровождаются нарушениями иммунологической реактивности и резистентности. БА, обусловленная неблагоприятным воздействием экологических факторов, развивается на фоне выраженных иммунных дисфункций.

Отмечается ослабление неспецифической резистентности по сравнению с физиологической нормой: абсолютный фагоцитоз – $1,015\pm 0,12$ и $1,98\pm 0,25$ г/дм³ соответственно ($p<0,01$); фагоцитарное число – $0,75\pm 0,041$ и $1,01\pm 0,036$ у.е. соответственно ($p=0,027$); фагоцитарный индекс – $1,43\pm 0,1$ и $1,70\pm 0,06$ у.е. соответственно ($p=0,013$).

Как правило, выявляется дефицит Т-клеточного звена (преимущественно Т-хелперов) – снижение CD3⁺-лимфоцитов ($0,580\pm 0,016\cdot 10^9/\text{мг}^3$ и $0,860\pm 0,022\cdot 10^9/\text{мг}^3$ соответственно, $p<0,01$) и CD4⁺-лимфоцитов ($0,450\pm 0,013\cdot 10^9/\text{мг}^3$ и $0,670\pm 0,017\cdot 10^9/\text{мг}^3$ соответственно, $p<0,01$). Нарушения гуморального звена иммунитета характеризуются транзиторным дефицитом иммуноглобулинов класса IgA ($0,9\pm 0,01$ и $1,28\pm 0,03$ г/дм³

($p < 0,05$) и класса G ($8,99 \pm 0,18$ и $11,27 \pm 1,53$ г/дм³, $p = 0,01$), т.е. уменьшением относительно физиологической нормы по IgA на 25 %, по IgG – на 20 %.

Следует отметить, что изменения неспецифической резистентности, клеточного и гуморального звеньев иммунной системы при БА у детей, проживающих на территориях относительного санитарно-гигиенического благополучия, не столь очевидны и представлены увеличением секреторного иммуноглобулина А на 13 %, повышением уровня абсолютного фагоцитоза на 10 % от физиологической нормы.

Выявленные гомеостатические сдвиги указывают на более выраженные дезадаптивные процессы, происходящие в организме детей с БА и контаминацией крови химическими веществами техногенного происхождения.

Таким образом, модифицирующее влияние неблагоприятной санитарно-гигиенической обстановки на традиционное течение БА у детей проявляется патоморфозом клинической картины и специфическими изменениями клинико-лабораторных показателей.

Обобщая полученные данные, можно выделить следующие клинико-anamnestические особенности формирования бронхиальной астмы у детей, проживающих на территориях экологического риска:

- 1) большая частота регистрации жалоб диспептического, невротического и астеновегетативного характера;
- 2) раннее (в течение 1 месяца жизни) или отсроченное (после 3-летнего возраста) формирование респираторного синдрома;
- 3) раннее (в течение первых 2 лет жизни) формирование диспептического синдрома;
- 4) раннее (в течение первых 7 лет жизни) формирование астеноневротического синдрома;
- 5) раннее (до 2-летнего возраста) возникновение первых приступов удушья и одышки;
- 6) формирование полного клинико-функционального и лабораторного симптомокомплекса бронхиальной астмы с верификацией диагноза до 7 лет жизни ребенка;
- 7) раннее (с 1 месяца жизни) или позднее (с 2 лет жизни) формирование атопического дерматита;
- 8) более высокая встречаемость лекарственной аллергии.

У детей с БА значительно чаще регистрируются:

- симптомы дисфункций нервной системы в виде психоэмоциональной лабильности (у 78 % пациентов);
- сопутствующие диспепсические явления (у 68 % больных);
- наличие катаральных явлений даже в межприступный период в виде сухого кашля, нарушения носового дыхания, периодической ринореи (у 100 % больных);
- поражение лимфоидных органов верхних дыхательных путей, что проявляется гипертрофией небных миндалин и аденоидами (у 79 % пациентов);
- сухость кожных покровов (у 59 % детей);
- симптомы гиперреактивности бронхов – сухие рассеянные хрипы, коробочный оттенок перкуторного звука (у 78 % детей);
- поражение органов желудочно-кишечного тракта (обложенность языка, болезненность при пальпации живота, вздутие кишечника, увеличение размеров печени) (у 68 % больных).

Особенности лабораторных показателей и результатов функциональных исследований у детей с бронхиальной астмой, проживающих в условиях санитарно-гигиенического неблагополучия, характеризуются:

- склонностью к лейкопении (ниже на 20 % от физиологической нормы) и лимфоцитозу (на 25–30 % выше нормы);
- снижением АОА (на 20 % от нормы) и повышением МДА (на 15 % от нормы);
- увеличением показателей печеночных дисфункций (АсАТ на 50 % от нормы);
- высоким уровнем сенсibilизации (эозинофилия (выше нормы в 2 раза) и гиперпродукция IgE (выше нормы в 3,0–3,5 раза));
- снижением неспецифической иммунной защиты (на 20–25 % от нормы);
- дефицитом Т-лимфоцитов (на 30 % от возрастной нормы), в том числе Т-хелперов (на 30 % от возрастной нормы);
- транзиторным снижением содержания IgA (на 25 % от нормы) и IgG (на 20 % от нормы);
- снижением показателей ОФВ₁ и ПСВ (ниже 75 % от возрастного уровня);
- снижением скорости назального воздушного потока (на 20–25 % от нормы).

Отклонения биохимического, иммунологического, метаболического статусов происходят на фоне контаминации биосред теми химическими веществами, которые являются ведущими загрязнителями среды обитания детей, проживающих на территориях санитарно-гигиенического неблагополучия (свинец – в 1,4 раза, хром – в 1,5 раза, марганец – в 1,5 раза, никель – в 3,15 раза и органические вещества (фенол, формальдегид) – в 1,5–3,8 раза).

Анализ полученных результатов позволяет сделать вывод о том, что выявленные клинические особенности формирования и течения бронхиальной астмы у детей, проживающих на территориях санитарно-гигиенического неблагополучия, связаны с дополнительным вовлечением в патологический процесс центральной нервной, вегетативной, иммунной систем, поражением желудочно-кишечного тракта, т.е. тех систем и органов, которые являются «системами воздействия» или органами метаболизма и элиминации чужеродных химических веществ.

Гистотоксическое действие промышленных токсикантов в ходе их метаболизма или кумуляции (мембранотоксическое, антиферментное, аллергизирующее, цитотоксическое и т.д.) является основой развития функциональных, метаболических, дистрофических процессов в органах и тканях, что приводит к возникновению дополнительных патогенетических взаимосвязей в ходе развития основного патологического процесса [29, 33, 46]. Совпадение направленности этих дополнительных взаимосвязей с основными патогенетическими звеньями формирования бронхиальной астмы приводит к ускоренной клинической манифестации патологического процесса, в то время как разнонаправленность или антагонизм части из них являются основой модификации клинического течения бронхиальной астмы. Установленный патоморфоз БА, обусловленный проживанием детей на территориях с неблагоприятными санитарно-гигиеническими условиями, указывает на необходимость оптимизации существующих диагностических алгоритмов [3, 19, 39, 42]. Программы диагностики и динамического наблюдения должны учитывать специфические изменения в клинической картине и клинико-лабораторных показателях, возникающие у детей с БА, проживающих на территориях с высокой техногенной нагрузкой среды обитания.

2.2. Особенности формирования бронхиальной астмы у детей, проживающих в условиях сочетанного воздействия геотехногенных факторов

Отягощающим фактором, влияющим на формирование бронхиальной астмы, являются природные дефициты микроэлементов, особенно йода. По данным ВОЗ, 2 млрд жителей Земли живут в условиях йодного дефицита, неизбежно формирующего высокую распространенность эндемического зоба, субклинического гипотиреоза, аутоиммунного тиреоидита [1, 12, 27]. Тиреоидная патология способствует снижению иммунитета, нарушению обменных процессов с активацией свободно-радикального окисления, учащению респираторных вирусно-бактериальных заболеваний [24, 27, 54].

Струмогенным фактором, поддерживающим и усугубляющим степень выраженности зобной эндемии, является повышенное содержание в организме токсичных металлов (свинец, хром, марганец, никель), органических соединений (бензола, толуола, метанола, ацетона, ксилола), а также дефицит эссенциальных элементов (пониженная в 1,4 раза по сравнению с физиологической нормой концентрация цинка, магния, кальция, селена в крови) [29, 33]. Как и щитовидная железа, дыхательная система – критический орган для многих техногенных химических веществ, в том числе для тех аэрогенных поллютантов, которые являются ведущими на сегодняшний день загрязнителями атмосферного воздуха. Доказано, что у детей с зобом в 2 раза чаще встречается патология органов дыхания [4]. Сочетанное потенцирующее воздействие техногенных и геохимических факторов риска создает условия для возникновения устойчивых клинико-патогенетических предпосылок формирования патоморфоза БА у детей с зобом, обуславливает рост ее распространенности и особенности течения в каждом регионе [12, 33, 58, 60, 68].

В зависимости от степени йодного дефицита, выраженности морфофункциональных признаков поражения щитовидной железы и уровня промышленного загрязнения территории ранжируются на кластеры:

кластер I – повышенная техногенная нагрузка с нормальным йодным обеспечением: медиана йодурии – 234 мкг/дм³, уровень контаминации биосред (свинец, хром, никель, марганец) в 5–10 раз превышает референтный предел, частота зоба и повышенный уровень ТТГ в крови – 12–13 %;

кластер II – отсутствие техногенной нагрузки и легкий йодный дефицит: медиана йодурии – 58,7 мкг/дм³; уровень контаминации биосред соответствует референтному пределу, частота зоба и повышенного уровня ТТГ в крови – 6,3–6,5 %;

кластер III – высокая техногенная нагрузка и умеренный йодный дефицит: медиана йодурии – 42,1 мкг/дм³; уровень контаминации биосред превышает референтный предел более чем в 10 раз, частота зоба и повышенного уровня ТТГ в крови – 30,0–42,0 %.

Проживание на данных кластерных территориях обуславливает целый ряд клинико-лабораторных особенностей формирования и течения БА.

Как правило, дети с БА независимо от степени воздействия геотехногенных факторов предъявляют жалобы респираторного (кашель, заложенность носа, одышка, затрудненный вдох), невротического (возбудимость, психоэмоциональная лабильность, страхи, нарушения сна), астеновегетативного (слабость, утомляемость, головные боли, снижение физической активности) и диспепсического характера (боли в животе различной локализации, снижение аппетита, тошнота, рвота, неустойчивый стул), нередко отмечаются патологические состояния аллергического генеза.

Однако частота встречаемости и выраженность субъективных симптомов БА зависят как от уровня изолированной антропогенной нагрузки среды обитания, так и от сочетанного влияния геотехногенных факторов (кластера территории).

Клинические особенности. С точки зрения доказательной медицины, сравнение клинико-anamnestических, клинико-лабораторных и морфофункциональных показателей у детей с БА, проживающих в условиях сочетания санитарно-гигиенического неблагополучия с природным йоддефицитом (III кластер) и в условиях низкой антропогенной нагрузки и легкого йоддефицита (II кластер), действительно отражает патоморфоз заболевания, формирующийся при воздействии на организм ребенка неблагоприятных геотехногенных факторов [65]. Так, установлено более тяжелое течение БА, комплекс диспепсических, невротических и астеновегетативных жалоб регистрируется у детей III кластера (с сочетанным воздействием геотехногенных факторов) в 1,3–1,7 раза чаще ($p < 0,001$), чем во II кластере (табл. 2.2.1).

Таблица 2.2.1

Объективные клинические данные у детей с БА при различных уровнях воздействия химических факторов техногенного и природного происхождения (%)

Симптомы	III кластер	II кластер
Психозэмоциональная лабильность	43*	12
Задержка психического и физического развития детей	15*	7
Бледность кожных покровов и слизистых	100*	80
Сухость кожи	68*	28
Периорбитальные тени	85*	71
Увеличение лимфоузлов	89*	76
Гипертрофия миндалин	68 *	42
Нарушение носового дыхания	85*	63
Приглушение тонов сердца	81 *	14
Аускультативные шумы в сердце	62 *	28
Жесткое дыхание	85*	45
Влажные хрипы в легких	32*	12
Сухие хрипы в легких	27*	6
Боли в животе при пальпации	51*	18
Обложенность языка	77 *	27
Увеличение печени	72 *	28

Примечание: *p* – достоверность различий между кластерами; * – $p < 0,01$

Для детей III кластера характерно раннее развитие вышеперечисленных синдромов – с первых месяцев жизни (42 %), у детей II кластера их формирование наступает, как правило, с 3 лет (80 %, $p < 0,001$). Манифестация бронхообструктивного синдрома (БОС) отмечается в первые 2 года жизни у 60 % детей III кластера, в то время как у детей II кластера ранние проявления БОС встречаются в 3 раза реже (17 %, $p < 0,001$). У детей III кластера в 85,8 % случаев БОС на 1-м году жизни сочетается с атопическим дерматитом, во II кластере – только в 38,5 % случаев ($p < 0,001$). Полное завершение формирования и установление первичного диагноза БА у 100 % детей III кластера происходит до 7-летнего возраста, у 86 % детей II кластера – старше 7 лет ($p < 0,001$). Устойчивость к стандартной терапии БОС у детей III кластера отмечается в 73 % случаев, в то время как у детей II кластера – только в 2,8 % случаев ($p < 0,001$).

БА детей III кластера, в отличие от детей I кластера, характеризуется: более тяжелым течением обострений (74 и 32 %, $p = 0,03$) с частыми осложнениями со стороны ЛОР-органов (56 и 37 %, $p = 0,05$); развитием инвалидирующих форм заболевания (17,3 и 0 %, $p = 0,001$).

При физикальном обследовании детей III кластера чаще регистрируются астеновегетативный синдром (в 3,5 раза, $p<0,01$), задержка физического и психического развития детей (в 2,1 раза, $p<0,01$), поражение лимфоидных органов верхних дыхательных путей (в 1,6 раза, $p<0,01$), сухость кожных покровов (в 2,4 раза, $p<0,01$), нарушения носового дыхания (в 1,4 раза, $p<0,01$), поражение сердечно-сосудистой системы и органов желудочно-кишечного тракта (в 2,2–5,8 раза, $p<0,01$). У детей III кластера БА с тиреомегалией протекает в 1,6–3,2 раза чаще ($p<0,01$) в сочетании с аллергическими заболеваниями носоглотки, в 3,3 раза ($p<0,01$) – с синдромом вегетативных дисфункций, в 2,3 раза ($p<0,01$) – с функциональной кардиопатией, в 2–2,9 раза чаще ($p<0,01$) – с реактивными гепатитом и панкреатитом, в 3,6 раза ($p<0,01$) – на фоне выраженного вторичного иммунодефицита.

Таким образом, для детей III кластера определяются следующие клинико-anamnestические особенности формирования БА с тиреомегалией:

- раннее развитие БОС в сочетании с диспепсическим, астеноневротическим синдромами на фоне атопического дерматита;
- завершение формирования полного клинико-функционального и лабораторного симптомокомплекса БА с верификацией диагноза до 7 лет жизни ребенка;
- большая частота регистрации жалоб диспептического и астеновегетативного характера;
- наличие наряду с симптомами, свойственными БА, психоэмоциональной лабильности, гипертрофии небных миндалин и аденоидов, сухости кожных покровов, поражения органов желудочно-кишечного тракта, проявляющегося обложенностью языка, вздутием кишечника, увеличением размеров печени.

Клинико-anamnestические особенности отражают этапность формирования БА, обусловленной сочетанным воздействием геотехногенных факторов. Выделение этих этапов необходимо как для понимания патогенеза заболевания, так и для построения программ ранней и вторичной профилактики БА, развивающейся на фоне санитарно-гигиенического неблагополучия и эндемического поражения щитовидной железы [20].

На первом этапе (период первого года жизни) в сравнении со II кластером формирование БА происходит на фоне прогностически неблагоприятного течения рецидивирующих обструктивных поражений бронхолегочной системы и атопического дерматита в виде различных форм экземы (истинная экзема 36,4 %, $p<0,001$). Средний возраст развития атопии со-

ставляет $2,4 \pm 0,62$ мес., $p < 0,001$). Необходимо отметить, что более чем у 1/3 детей II кластера к концу первого года жизни АД вступает в стадию ремиссии, в то время как у больных III кластера атопическое поражение кожи приобретает упорный непрерывно рецидивирующий характер.

На втором этапе в отличие от II кластера в возрасте с года до трех лет уже формируется БА (65,3 и 10 %, $p < 0,001$). На этом этапе БА у детей III кластера в 2,5 раза чаще протекает в сочетании с распространенным АД (41,4 и 16 %, $p < 0,001$). Состояние больных усугубляется сопряженными поражениями нервной, иммунной и гастроинтестинальной систем.

На третьем этапе (с четырех до семи лет) особенность течения БА в III кластере, по сравнению со II, заключается в более частых обострениях основного заболевания, а также сопутствующих – АД (56 %) и аллергический ринит (99 %) ($p < 0,01$), что способствует формированию среднетяжелых форм заболевания и осложненного течения ЛОР-патологии. На этом этапе 17,3 % детей III кластера уже имеет инвалидность по БА, чего не наблюдается на территориях II кластера.

Более значимый вклад в формирование БА у детей с тиреомегалией сочетанного воздействия химических факторов по сравнению с изолированным также подтверждается показателями ОР и АР (по результатам углубленного обследования), однако изолированное воздействие техногенного фактора более значимо, чем йодный дефицит (табл. 2.2.2).

Таблица 2.2.2

**Относительная значимость факторов риска развития БА
у детей с тиреомегалией (по данным углубленных исследований)**

Факторы риска	Показатели риска		
	p	Относительный	Атрибутивный, %
Повышенная техногенная химическая нагрузка на фоне нормального йодного обеспечения	$<0,05$	1,82	11,4
Йодный дефицит на фоне минимальной техногенной химической нагрузки	$<0,05$	1,7	7,3
Повышенная техногенная химическая нагрузка в сочетании с йодным дефицитом	$<0,05$	3,1	18,7

Функциональные особенности. По данным спирографии у детей с БА и тиреомегалией III кластера в период клинической ремиссии выявляются более выраженные нарушения функции внешнего дыхания (ФВД): длитель-

ный скрытый бронхоспазм со снижением объемно-скоростных показателей на уровне мелких бронхов, чего не наблюдается у детей II кластера.

Восстановление ФВД после обострения БА у детей III кластера значительно отстает от клинического улучшения по сравнению с детьми II кластера (табл. 2.2.3).

Таблица 2.2.3

Показатели экспираторной кривой «поток – объем» в тесте форсированного выдоха у детей с БА (стадия ремиссии) и тиреомегалией в различных условиях воздействия химических факторов техногенного и природного происхождения

Параметры петли «поток – объем»	Среднее значение показателя, % от должной величины		
	III кластер	II кластер	<i>p</i>
ФЖЕЛ, л	98,6±2,6	98,5±2,5	>0,05
ОФВ ₁ , л	96,7±2,2	95,1±2,6	>0,05
ПСВ, л/с	87,8±2,6	91,7±3,0	>0,05
МОС ₇₅ , л/с	84,5±2,6	88,3±2,9	>0,05
МОС ₅₀ , л/с	82,6±2,4	87,9±2,8	<0,005
СОС ₂₅₋₇₅ , л/с	79,5±2,6	87,0±2,9	<0,001
МОС ₂₅ , л/с	69,5±2,8	86,5±2,8	<0,0001
СОС ₇₅₋₈₅ , л/с	58,6±2,3	80,4±2,5	<0,0001

Примечание: *p* – достоверность различий между кластерами

Необходимым диагностическим методом при обследовании детей с БА, обусловленной сочетанным воздействием геотехногенных факторов, является ультразвуковой скрининг щитовидной железы.

По данным УЗИ щитовидной железы у детей III кластера в 1,7 раза чаще регистрируется тиреомегалия по сравнению с детьми II кластера (43 и 25 % соответственно, $p<0,001$). Изменения структуры ЩЖ по частоте верификации у детей с БА III кластера отмечаются в 2 раза чаще ($p<0,002$), а глубокие морфофункциональные нарушения (диффузные изменения эхоструктуры, узлы и фолликулярные кисты) – в 6–7 раз чаще ($p<0,01$) по сравнению с аналогичными показателями детей I и II кластеров.

Особенности контаминации биосред. Оценка контаминации биосред детей с БА и тиреомегалией III кластера свидетельствует о том, что в крови определяются достоверно повышенные по сравнению с детьми II кластера (в 1,2–3,6 раза, $p<0,001$) концентрации свинца, хрома, марганца, никеля, формальдегида, обладающих сенсibiliзирующим и иммунотоксическим действием. Большинство показателей контаминантной нагрузки у детей II кластера не отличается от фоновых региональных значений (табл. 2.2.4).

Таблица 2.2.4

Сравнительный анализ содержания металлов в крови детей с БА и тиреомегалией при различных уровнях воздействия химических факторов техногенного и природного происхождения

Металлы	Фоновый уровень	II кластер		III кластер		p			
		Число детей с уровнем выше фона, %	Среднее значение ($M \pm m$), мг/дм ³	Число детей с уровнем выше фона, %	Среднее значение ($M \pm m$), мг/дм ³	с фоновым уровнем		II и III кластеров	
						II кластер	III кластер	средних значений	детей с уровнем выше фона
Свинец	0,133±0,007	49,7±3,9	0,143±0,01	77,6±2,2	0,175±0,008	>0,05	<0,001	<0,001	<0,001
Хром	0,017±0,001	47,9±3,7	0,017±0,001	67,2±2,5	0,041±0,008	>0,05	<0,001	<0,001	<0,001
Никель	0,215±0,02	21,9±0,1	0,199±0,02	53,9±3,6	0,248±0,02	>0,05	0,01	0,001	<0,001
Марганец	0,019±0,002	9,80±2,3	0,020±0,001	33,7±2,8	0,029±0,002	>0,05	<0,001	<0,001	<0,001
Формальдегид	0,005±0,001	50,6±3,9	0,010±0,003	75,6±1,9	0,036±0,004	0,01	<0,001	<0,001	<0,01

Примечание: p – достоверность различий между кластерами

Особенности функционального состояния щитовидной железы. БА у детей, проживающих на территориях с сочетанным воздействием техногенных и природных факторов, в 47 % случаев формируется на фоне компенсаторного увеличения уровня ТТГ в среднем на 10–15 % по сравнению с детьми II кластера и высокой частоты диагностируемого дисбаланса Т₃ по мере нарастания степени негативного воздействия факторов риска во II и III кластерах (19,7 и 36,1 % соответственно, $p < 0,002$). Изменения синтеза Т₄своб в сравниваемых группах носят аналогичный характер. Следует отметить, что сниженный Т₄своб является маркером формирования более глубоких нарушений в тиреоидной системе, и свидетельствует об истощении основного резерва синтеза Т₃, и является прогностически неблагоприятным признаком для течения БА у детей с тиреомегалией.

Несмотря на отсутствие явных клинических признаков гипотиреоза признаки субклинического поражения щитовидной железы у детей III кластера присутствуют в 2,5 раза чаще, чем у детей II кластера (34,5 и 13,9 % соответственно, $p < 0,001$).

Особенности состояния перекисного окисления липидов и системы антиоксидантной защиты. Процессы свободно-радикального окисления липидов у детей с БА, тиреомегалией и повышенной контаминацией био-

сред характеризуются более выраженной интенсивностью по сравнению с детьми без контаминантной нагрузки. Дисбаланс метаболического гомеостаза проявляется увеличением МДА, что не наблюдается у детей II кластера (29,6 и 13,2 % соответственно, $p < 0,001$). Интенсивность процессов напряжения и перенапряжения АОА зависит от комплекса воздействующих химических и природных факторов. Для детей III кластера характерны перенапряжение и декомпенсация окислительного гомеостаза в виде снижения АОА относительно показателя II кластера (в 1,8 раза).

Особенности состояния обменных процессов у детей с БА и тиреомегалией. У детей III кластера нарушений состояния обменных процессов по сравнению с показателями детей II кластера отмечаются нарушения обменных процессов. Выявленные отличия характеризуются снижением уровня альбумина и повышением уровня глюкозы в сыворотке крови (кратность различий показателей составила 1,2 раза, $0,000 \leq p \leq 0,035$), снижением активности щелочной фосфатазы (кратность снижения – 1,3 раза, $p \leq 0,000$), что может быть обусловлено мембранотоксическим эффектом действия контаминантов и снижением синтетической функции печени [19].

Особенности состояния иммунного статуса. При БА у детей III кластера в 1,8–2,5 раза выше физиологической нормы уровень сывороточных иммуноглобулинов А, М, G, фагоцитарного числа и фагоцитарного индекса, что в 1,1–1,3 раза больше показателей детей II кластера. При этом число случаев повышенного фагоцитарного звена и фагоцитарного индекса относительно физиологического уровня у детей III кластера в 1,6–4,3 раза и средний уровень фагоцитарного числа и фагоцитарного индекса в 1,1–1,3 раза выше показателей детей II кластера (26–28 и 6–18 % соответственно, $0,001 \leq p \leq 0,049$).

Несомненно, для всех детей с БА, независимо от условий проживания, характерно увеличение общего IgE, однако повышенные уровни специфического иммуноглобулина Е регистрируются только у детей III кластера: IgE к марганцу установлен у 55 % детей (средняя кратность превышения показателя детей II кластера составила 2,97 раза), IgE к формальдегиду – у 79,0 % детей (в 2,36 раза), IgE к хрому – у 44,0 % детей (в 3,25 раза). Маркером активности пролиферативных процессов у детей III кластера является увеличение экспрессии продукции КЭА в 1,8 раза относительно показателя у детей II кластера ($p \leq 0,001$) (табл. 2.2.5).

Таблица 2.2.5

Сравнительный анализ биохимических, иммунологических показателей и содержания тиреоидных гормонов в сыворотке крови у детей с БА и тиреомегалией в различных условиях воздействия химических факторов техногенного и природного происхождения

Показатель	III кластер		II кластер		p	
	Средние значения	Число детей, %	Средние значения	Число детей, %	средних значений	числа детей
Глюкоза, ммоль/дм ³	5,086±0,435	1,0↓ 15,0↑	4,186±0,239	10,0↓ 0,0↑	0,000	<0,02 0,000
Альбумин, г/дм ³	68,518±2,858	23,0↓ 0,0↑	73,501±0,646	12,0↓ 2,0↑	0,035	<0,035 >0,05
Щелочная фосфатаза, е/дм ³	381,645±16,748	45,0↓ 5,0↑	512,769±73,212	8,0↓ 2,0↑	0,000	0,000 >0,05
МДА, нмоль/см ³	2,85±0,05	29,6	1,70±0,05	15,1	<0,001	<0,001
АОА, %	37,07±0,93	27,4↓ 53,1↑	42,5±2,76	15,5↓ 79,7↑	<0,01	<0,02 <0,0
T ₃ , нг/см ³	1,07±0,05	36,1↓	1,30±0,1	19,7↓	0,0001	<0,002
T ₄ своб, мкг %	6,08±0,24	35,2↓	7,2±0,25	14,5↓	<0,0001	<0,001
ТТГ, мкМЕ/ см ³	1,8±0,11	47,0↑	1,48±0,11	2,0↑	<0,0001	<0,001
IgG, г/дм ³	11,47±0,230	5,0↓ 18,0↑	10,08±0,635	17,0↓ 10,0↑	0,040	<0,02 <0,04
IgM, г/дм ³	1,543±0,029	8,0↓ 8,0↑	1,261±0,064	5,0↓ 0,0↑	0,01	<0,02 <0,02
IgA, г/дм ³	1,702±0,046	1,0↓ 25,0↑	1,612±0,127	0,0↓ 10,0↑	0,103	<0,03 <0,03
Фагоцитарное число, у.е.	0,877±0,040	17,0↓ 28,0↑	0,661±0,128	68,0↓ 18,0↑	0,049	<0,001 <0,001
Фагоцитарный индекс, у.е.	1,709±0,038	10,0↓ 26,0↑	1,545±0,093	53,0↓ 6,0↑	0,001	<0,001 <0,04
IgE общий, МЕ/см ³	220,062±20,545	70,0↑	310,903±92,034	6,0↑	0,051	<0,001
IgE спец. к марганцу, МЕ/см ³	2,759±1,766	55,0↑	0,931±0,48	0,0	0,039	<0,001
IgE спец. к формальдегиду, МЕ/см ³	3,416±1,316	79,0↑	1,45±0,751	0,0	0,021	<0,001
IgE спец. к хрому, МЕ/см ³	1,981±0,788	44,0↑	0,61±0,32	0,0	0,042	<0,001
КЭА, нг/см ³	5,303±1,216	72,0↑	3,015±1,154	34,0↑	<0,001	<0,001

Примечание: p – достоверность различий между кластерами; ↑ – процент выше нормы; ↓ – процент ниже нормы

Клинико-лабораторные и функциональные особенности БА у детей с тиреомегалией и повышенной контаминацией биосред в зависимости от степени тяжести.

1. Для детей с тиреомегалией и легким течением БА характерны: редкие эпизоды затрудненного дыхания, исчезающие спонтанно, редкие ночные приступы, развитие БОС в возрасте 1,5–2 лет с завершением формирования БА в 5–7 лет; ОФВ₁, ПСВ составляют больше 80 % от физиологической нормы, легкое течение АД и астеноневротического синдрома; минимальное изменение лимфоидных органов верхних дыхательных путей, гиперплазия ЩЖ до 0–1-й стадии и отсутствие или нарушение ее экоструктуры по типу «малоизмененная ткань», повышение уровня контаминации биосред на 10–12 % относительно референтных значений, повышение АОА до 10–20 % и МДА до 10–18 % относительно физиологического уровня; повышение IgE общего в 2–3 раза, IgE специфического – в 1,5–2,0 раза, показателей фагоцитоза – до 10–15 % относительно физиологической нормы, содержание Ig A, M, G соответствует возрастной норме или повышено на 10 %, повышение ТТГ на 10–15 % относительно верхней границы физиологической нормы при нормальном значении Т₄своб.

2. Для детей с тиреомегалией и БА средней тяжести характерны: эпизоды затрудненного дыхания более 1 раза в неделю, регулярные ночные приступы, развитие БОС в возрасте 1 года с завершением формирования БА в 3 года; ОФВ₁, ПСВ составляют 60–80 % от физиологической нормы, среднетяжелое течение АД и астеноневротического синдрома; изменение лимфоидных органов верхних дыхательных путей по типу «хронический адено tonsиллит», гиперплазия ЩЖ 1–2-й стадии с нарушениями ее экоструктуры по типу «измененная ткань», повышение уровня контаминации биосред на 15–20 %, снижение АОА на 10–18 %, повышение МДА на 15–20 %, повышение глюкозы в крови на 5–10 %, снижение активности щелочной фосфатазы на 15–20 %, снижение содержания альбумина до уровня нижней границы физиологической нормы, повышение IgE общего в 4–6 раз, повышение IgE специфического в 2–3 раза, снижение показателей фагоцитоза на 10–15 %, повышение Ig A, M, G на 10–15 %, повышение ТТГ на 10–20 % при снижении Т₄своб на 10 %.

3. Для детей с тиреомегалией и тяжелым течением БА характерны: эпизоды затрудненного дыхания несколько раз в неделю или ежедневно, ежедневные ночные приступы, развитие БОС с первых 3–6 месяцев жизни с завершением формирования БА до 1 года; ОФВ₁, ПСВ менее 60 %, среднетяжелое течение АД и выраженный астеноневротический синдромом; наличие поливалентной лекарственной аллергии, выраженные изменения лимфоидных органов верхних дыхательных путей по типу «декомпенсированный хронический аденоидит», гиперплазия ЩЖ 2-й стадии и диффузно-неоднородные нарушения ее экоструктуры по типу «резко измененная ткань», повышение уровня контаминации биосред на 20–30 %, снижение АОА на 30–50 %, повышение МДА на 50–75 %; повышение уровня глюкозы в крови на 10–20 %, снижение активности щелочной фосфатазы на 30–50 %, снижение содержания альбумина на 10–20 %, повышение уровня КЭА более чем 2 раза, повышение IgE общего в 10 и более раз, повышение IgE специфического в 3–4 раза, снижение показателей фагоцитоза на 15–20 %, снижение Ig A, M, G на 5–10 %, снижение ТТГ до уровня верхней границы физиологической нормы, снижение Т_{4своб} на 20–30 %.

*Патогенетические особенности развития и течения БА у детей
в условиях неблагоприятного воздействия химических факторов
природного и техногенного происхождения*

На основании статистического анализа клинико-лабораторных показателей и построения моделей БА, обусловленной сочетанным или изолированным воздействием техногенных и природных факторов, определены особенности патогенетических механизмов формирования БА у детей, проживающих на территориях высокого геотехногенного риска.

При сравнительном анализе моделей у детей III кластера установлены статистически значимые межсистемные взаимосвязи, качественно и количественно отличающиеся от межсистемных взаимосвязей у детей II кластера (рис. 2.2.1.1). Установлены статистически значимые прямые и обратные корреляционные связи показателей функции ЩЖ и гуморального звена иммунитета: T_3 – фагоцитоз ($r=0,13$; $p<0,01$), $T_{4\text{своб}}$ – фагоцитоз ($r=0,21$; $p<0,001$), $T_{4\text{своб}}$ – IgA ($r=-0,1$; $p<0,05$), ТТГ – фагоцитоз ($r=-0,12$; $p<0,01$). Определены статистически значимые связи в самой группе иммуноаллергологических показателей: фагоцитоз – IgG ($r=0,11$; $p<0,05$), IgG – IgA ($r=0,37$; $p<0,001$), IgE – IgA ($r=0,11$; $p<0,05$). Потенцирующие иммунотиреоидные нарушения способствовали усилению свободно-радикального окисления и увеличению токсичных продуктов ПОЛ, что определило формирование у детей III кластера обратной метаболической корреляции: МДА – АОА ($r=-0,15$; $p<0,001$), которая отражает токсическую направленность нарушенного метаболизма и дезадаптивный характер снижения антиоксидантной защиты. Установлена статистически и патогенетически значимая прямая корреляционная зависимость степени нарушения ПОЛ и уровня сенсibilизации организма: МДА – IgE общего ($r=0,12$; $p<0,005$), указывающая на усиление сенсibilизации в условиях эндогенной интоксикации. У детей II кластера подтверждены типичные для БА и тиреомегалии адаптационно-компенсаторные гипоталамо-тиреоидные взаимосвязи. Установлено взаимовлияние уровня сенсibilизации и ТТГ, заключающееся в изменении функциональной активности ЩЖ в ответ на возрастающую IgE-опосредованную гиперчувствительность, являющуюся патогенетической основой развития БА ($p<0,05$). У детей II и III кластеров определены корреляционные связи между показателями, характерными для патогенеза формирования ЙДЗ: прямые – T_3 – $T_{4\text{своб}}$ ($r=0,61-0,62$; $p<0,001$), обратные – $T_{4\text{своб}}$ – ТТГ ($r=-0,12-0,19$; $p<0,02$). Кроме того, установлено влияние нарастающей сенсibilизации на адаптивное напряжение синтеза трийодтиронина и тирок-

сина: $\text{IgE} - \text{T}_3$ ($r=0,1-0,2$, $p<0,02$) и $\text{IgE} - \text{T}_{4\text{своб}}$ ($r=0,27$, $p<0,001$), что подтверждает их взаимоотношающее влияние на патогенетические закономерности формирования БА и нарушений функциональной активности ЩЖ.

Выявление и оценка параметров зависимости «уровень контаминации крови – лабораторные показатели ответных реакций» у детей с БА и тирео-мегалией позволили выделить наиболее значимые патогенетические звенья патоморфоза БА в условиях негативного воздействия химических факторов природного и техногенного происхождения (рис. 2.2.1.1, 2.2.1.2).

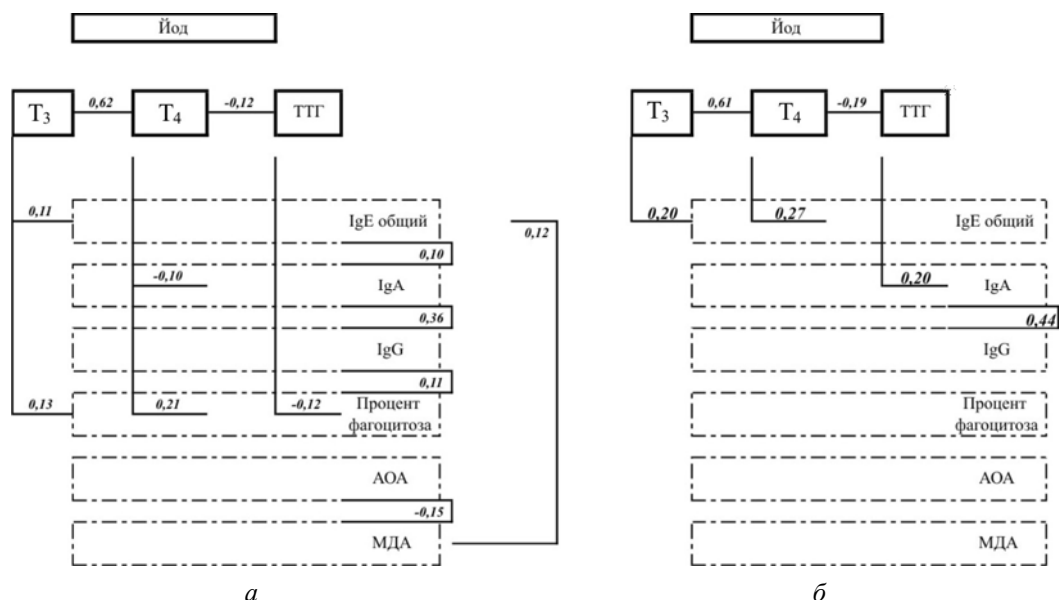


Рис. 2.2.1.1. Межсистемные взаимосвязи клинко-лабораторных показателей у детей с БА и тирео-мегалией: а – дети с БА и тирео-мегалией III кластера; б – дети с БА и тирео-мегалией II кластера

При повышенном содержании в крови свинца, никеля или марганца нарушаются связи показателей тиреоидного обмена, характерные для ЙДЗ, что детерминируется как прямым цитотоксическим действием данных контаминантов на ткань ЩЖ и гипоталамуса, так и блокадой йодвоспринимающих рецепторов. Устойчивое внешнесредовое воздействие свинца ведет к формированию обратных корреляций T_3 с уровнем йода ($r=-0,17$, $p<0,05$). При повышенной контаминации крови никелем и марганцем корреляция T_3 –ТТГ меняется на прямую, отражая динамичный процесс усиленного синтеза ТТГ на фоне постоянно повышенного запроса T_3 для обеспечения гомеостаза.

лями сенсibilизации: прямые связи с $IgE_{общ}$ и $IgE_{спец}$ ($r=0,44...0,54$, $p<0,05$); с показателями метаболических нарушений: прямая – с МДА ($r=0,54...0,60$, $p<0,05$), обратная – с АОА ($r=0,27...0,43$, $p<0,05$). В отличие от воздействия металлов, патогенетические связи формальдегида характеризуются более сильной степенью корреляции.

Таким образом, установлены звенья патогенетических нарушений при БА у детей с тиреомегалией, в основе которых лежат повышенная контаминация биосред и йодный дефицит. Результатом этого процесса является развитие специфической сенсibilизации с последующим взаимоотношающим нарушением антиоксидантного, иммуноаллергологического и тиреоидного статусов. Окислительно-восстановительный и метаболический дисбаланс обуславливает развитие более сложного патогенеза БА в сочетании с тиреомегалией при негативном воздействии химических факторов техногенного и природного происхождения.

2.3. Стандарт диагностики бронхиальной астмы

2.3.1. Алгоритм клинической диагностики бронхиальной астмы у детей, проживающих в условиях санитарно-гигиенического неблагополучия

Для оказания квалифицированной и своевременной диагностической помощи детям с заболеваниями органов дыхания в условиях негативного воздействия химических факторов техногенного происхождения были разработаны протоколы и алгоритм диагностики бронхиальной астмы, ассоциированной с воздействием неблагоприятных химических факторов, с учетом патоморфоза БА, формирующегося на территориях санитарно-гигиенического неблагополучия [2, 3, 33, 27, 41].

Согласно разработанному алгоритму в условиях негативного воздействия химических факторов техногенного происхождения для диагностики БА у детей рекомендуется использование расширенного протокола специализированных диагностических мероприятий [50]. В соответствии с протоколом для своевременной и обоснованной диагностики при оказании амбулаторно-поликлинической помощи необходимо учитывать ряд характерных признаков и параметров.

I. Данные анамнеза и жалоб (код A01.09.001)

Характеристика экологической ситуации на территории проживания детей с анализом ее в динамике:

- высокие показатели валового аэротехногенного выброса промышленных предприятий;
- положительная динамика роста объема промышленных выбросов;
- наличие или преобладание низкотехнологичных видов производства.

1. Выявление наличия наиболее вероятных поллютантов, имеющих согласно литературным данным патогенетическую взаимосвязь с формированием заболеваний органов дыхания аллергической природы:

- значимый процент содержания в выбросах промышленных предприятий веществ первого и второго класса опасности;
- наличие высоких концентраций в воздухе селитебных зон веществ, обладающих раздражающим, сенсibilизирующим, воспалительным действием на уровне слизистых дыхательных путей (оксид азота, аммиак, бензол, пятиокись, серная кислота, метанол, формальдегид, оксид углерода, сероводород, сернистый ангидрид, хром и т.д.).

2. Оценка показателей структуры и динамики заболеваемости территории проживания детей:

–доминирование на территории проживания ребенка болезней органов дыхания;

–высокий относительный показатель заболеваемости детского населения бронхиальной астмой;

–сохранение положительной динамики роста показателя заболеваемости бронхиальной астмой в динамике на протяжении нескольких лет в соответствии с характеристикой экологической ситуации территории.

3. Выявление особенностей клинического течения заболеваний органов дыхания аллергической природы у детей, проживающих в условиях аэро-техногенной нагрузки

Данные жалоб и анамнеза:

– регистрации жалоб диспепсического, невротического и астеновегетативного характера;

– раннее (в течение 1 месяца жизни) или отсроченное (после 3-летнего возраста) формирование респираторного синдрома;

– раннее (в течение первых 2 лет жизни) формирование диспептического синдрома;

– раннее (в течение первых 7 лет жизни) формирование астено-невротического синдрома;

– раннее (до 2-летнего возраста) возникновение первых приступов удушья и одышки;

– формирование полного клинико-функционального и лабораторного симптомокомплекса бронхиальной астмы с верификацией диагноза до 7 лет жизни ребенка;

– раннее (с 1 месяца жизни) или отсроченное (старше 2 лет жизни) формирование атопического дерматита;

– лекарственная аллергия.

II. Данные врачебного обследования (код A01.09.002):

выявление при клиническом обследовании ребенка наряду с симптомами, свойственными бронхиальной астме: дисфункции нервной системы, задержки физического и психического развития, поражения лимфоидных органов верхних дыхательных путей в виде гипертрофии небных миндалин и аденоидов, сухости кожных покровов (без атопического дерматита), поражения органов желудочно-кишечного тракта, проявляющегося обложенностью языка, увеличением размеров печени.

III. Данные лабораторных обследований.

Лабораторные исследования:

- анализ крови общий (лейкоциты, лимфоциты, эозинофилы);
- анализ крови биохимический (АсАТ);
- анализ показателей антиоксидантной защиты и свободно-радикального окисления липидов (АОА, МДА);
- анализ показателей гуморального (Ig A, G) и клеточного звена иммунитета (Т-лимфоциты и Т-хелперы), фагоцитарной активности нейтрофилов;
- иммуноферментный анализ крови – общий IgE;
- анализ биологических сред (кровь и моча) на наличие промышленных токсикантов.

Обязательное аллергологическое обследование по стандарту (проводится однократно):

- кожные тесты с аллергенами;
 - определение специфических IgE к пищевым и пылевым аллергенам,
- дополнительное аллергологическое обследование – уровень специфических иммуноглобулинов IgE к промышленным токсикантам.*

IV. Данные функционального обследования: выявление признаков обструкции на уровне мелких бронхов в период ремиссии.

Инструментальное обследование:

- *спирография.* Исследование функции внешнего дыхания ОФВ₁, ФЖЕЛ, ПСВ; риноманометрия;
- в амбулаторных условиях – пикфлоуметрия.

V. Обязательные консультации специалистов:

- отоларинголог;
- аллерголог-иммунолог;
- пульмонолог.

Нозологическая модель пациента

Модель пациента 1

Категория возрастная: дети.

Нозологическая форма: бронхиальная астма.

Код по МКБ-10: J 45.8.

Фаза: обострение легкое, среднетяжелое.

Осложнение: без осложнений.

Условие оказания: амбулаторно-поликлиническая и специализированная стационарная помощь.

Критерии и признаки, определяющие модель пациента

1. Проживание в зоне санитарно-гигиенического неблагополучия.
2. Наличие клинических и функциональных признаков бронхообструктивного синдрома (БОС).
3. Наличие признаков астеновегетативного синдрома.
4. Наличие клинических признаков хронического адено tonsиллита.
5. Наличие клинических признаков неспецифического диспепсического синдрома.
6. Наличие признаков ранней манифестации и быстрого прогрессирования БОС.
7. Идентификация в крови химических токсикантов техногенного происхождения.
8. Идентификация специфических иммуноглобулинов Е к химическим факторам техногенного происхождения.
9. Наличие лабораторных признаков нарушения окислительно-восстановительных процессов.
10. Наличие лабораторных признаков вторичного иммунодефицитного состояния.

Критерии, определяющие стадию заболевания

1. Интермиттирующая легкая характеризуется: редкими эпизодами затрудненного дыхания, исчезающими спонтанно или при кратковременном использовании бронхолитиков, отсутствием ночных приступов, развитием БОС в 3-летнем возрасте с завершением формирования полного клинико-функционального и лабораторного симптомокомплекса бронхиальной астмы после 7-летнего возраста ребенка; минимальными нарушениями функции внешнего дыхания в период приступа (ОФВ₁, ПСВ больше 90 % от физиологической нормы), легким интермиттирующим течением атопического дерматита и астеноневротического синдрома; повышением уровня контаминации биосред до верхних границ референтных значений, повышением показателя антиоксидантной защиты АОА (на 5 относительно физиологического уровня) на фоне физиологических значений показателя свободно-радикального окисления МДА; отсутствием признаков нарушения неспецифической защиты, показателя АсАТ, соответствием возрастной норме содержания Ig A, G.

2. Персистирующая легкая характеризуется: редкими эпизодами затрудненного дыхания, исчезающими спонтанно или при кратковременном использовании бронхолитиков, редкими ночными приступами, развитием

БОС в возрасте 3 лет с завершением формирования полного клинико-функционального и лабораторного симптомокомплекса бронхиальной астмы до 7-летнего возраста ребенка; минимальными нарушениями функции внешнего дыхания в период приступа (ОФВ₁, ПСВ больше 80 % от физиологической нормы), легким персистирующим течением атопического дерматита и астеноневротического синдрома; минимальными изменениями лимфоидных органов верхних дыхательных путей, повышением уровня контаминации биосред до верхних границ референтных значений (или на 5–10 % выше референтных значений), повышением показателя антиоксидантной защиты АОА (на 10) относительно физиологического уровня и повышением показателя свободно-радикального окисления МДА на 5 % относительно физиологической нормы; увеличением уровня АсАТ на 10 % от физиологической нормы, повышением показателя неспецифической сенсibilизации в 2 раза относительно физиологической нормы, повышением уровня антител к антигенам химического происхождения в 1,5 раза, снижением показателей фагоцитоза на 10 % относительно верхней границы физиологической нормы, снижением содержания Ig A, G на 10 %.

3. Персистирующая среднетяжелая характеризуется: эпизодами затрудненного дыхания более 1 раза в неделю, требующими ежедневного применения бронхолитиков, регулярными ночными приступами, развитием БОС в возрасте 2 лет с завершением формирования полного клинико-функционального и лабораторного симптомокомплекса бронхиальной астмы в 5 лет; умеренно выраженными нарушениями функции внешнего дыхания в период приступа (ОФВ₁, ПСВ составляют 70–80 % от физиологической нормы), среднетяжелым течением атопического дерматита и астеноневротического синдрома; изменениями лимфоидных органов верхних дыхательных путей по типу «хронический адено tonsиллит», повышением уровня контаминации биосред на 15–20 % выше верхней границы референтных значений, снижением показателя антиоксидантной защиты АОА (на 20 % относительно нижней границы физиологического уровня) и повышением показателя свободно-радикального окисления МДА на 15 % относительно верхней границы физиологической нормы; повышением уровня АсАТ на 20 % от нормальных значений, повышением показателя неспецифической сенсibilизации в 4–6 раз относительно физиологической нормы, повышением уровня антител к антигенам химического происхождения в 2–3 раза, снижением показателей фагоцитоза на 20 % относительно нижней границы физиологической нормы, снижением Ig A, G на 15 %.

4. Персистирующая тяжелая характеризуется: эпизодами затрудненного дыхания несколько раз в неделю или ежедневно, требующими ежедневного применения бронхолитиков и глюкокортикостероидов, ежедневными ночными приступами, развитием БОС с первых 6 месяцев жизни с завершением формирования полного клинικο-функционального и лабораторного симптомокомплекса бронхиальной астмы до 3-летнего возраста; выраженными нарушениями функции внешнего дыхания в период приступа (ОФВ₁, ПСВ составляют менее 60 % от физиологической нормы), среднетяжелым персистирующим течением атопического дерматита и выраженным астено-невротическим синдромом; выраженными изменениями лимфоидных органов верхних дыхательных путей по типу «декомпенсированный хронический адено tonsиллит», повышением уровня контаминации биосред на 20–30 % относительно верхней границы референтных значений, снижением показателя антиоксидантной защиты АОА (более чем на 20 % относительно нижней границы физиологического уровня) и повышением показателя свободно-радикального окисления МДА более чем на 15 % относительно верхней границы физиологической нормы; увеличением АсАТ на 50 % от физиологической нормы, повышением показателя неспецифической сенсibilизации в 10 и более раз относительно физиологической нормы, повышением уровня антител к антигенам химического происхождения в 3–4 раза, снижением показателей фагоцитоза более чем на 25 % относительно нижней границы физиологической нормы, снижением Ig A, G более чем на 20 %.

Перечень диагностических услуг основного и дополнительного ассортимента в зависимости от условий оказания и функционального назначения медицинской помощи

Модель пациента №1

Категория возрастная: дети.

Нозологическая форма: бронхиальная астма, ассоциированная с негативным влиянием химических факторов техногенного происхождения.

Код по МКБ-10: J45.8.

Фаза: обострение и ремиссия.

Стадия: интермиттирующая, легкая персистирующая.

Осложнение: без осложнений.

Условие оказания: амбулаторно-поликлиническая помощь.

Диагностика

Код	Наименование медицинской услуги	Частота предос- тавле- ния	Крат- ность выпол- нения
A01.09.001	Сбор анамнеза и жалоб при болезнях легких и бронхов	1	1
A01.09.002	Визуальное исследование при болезнях легких и бронхов	1	1
A01.09.003	Пальпация при болезнях легких и бронхов	1	1
A01.09.004	Перкуссия при болезнях легких и бронхов	1	1
A01.09.005	Аускультация при болезнях легких и бронхов	1	1
A01.22.003	Пальпация в эндокринологии	1	1
A01.14.001	Сбор анамнеза и жалоб при болезнях печени и желчевыводящих путей	1	1
A01.14.002	Визуальное исследование при болезнях печени и желчевыводящих путей	1	1
A01.14.003	Пальпация при болезнях печени и желчевыводящих путей	1	1
A01.15.001	Сбор анамнеза и жалоб при болезнях поджелудочной железы	1	1
A01.15.002	Визуальное исследование при болезнях поджелудочной железы	1	1
A01.15.003	Пальпация при болезнях поджелудочной железы	1	1
A01.06.001	Сбор анамнеза и жалоб при аллергических заболеваниях и иммунопатологии	1	1
A01.06.002	Визуальное исследование при патологии органов иммунной системы	1	1
A01.06.003	Пальпация при патологии органов иммунной системы	1	1
A02.09.001	Измерения частоты дыхания	1	1
A02.10.002	Измерение частоты сердцебиения	1	1
A02.12.001	Исследование пульса	1	1
A12.09.001	Исследование неспровоцированных дыхательных объемов и потоков	0,5	1
A04.14.001	Ультразвуковое исследование печени	0,05	1
A04.15.001	Ультразвуковое исследование поджелудочной железы	0,05	1
B01.002.01	Прием (осмотр, консультация) врача-аллерголога первичный	0,1	1
B01.002....	Прием (осмотр, консультация) врача-невропатолога первичный	0,1	1
B01.037.01	Прием (осмотр, консультация) врача-пульмонолога первичный	0,1	1
A11.12.009	Взятие крови из периферической вены	1	1
A09.05.122	Исследование уровня антител к антигенам растительного, животного происхождения	0,1	1
A06.09001	Рентгеноскопия легких	0,005	1
A09.05.046	Исследование уровня АсАТ в крови	0,3	1
A09.05.055	Исследование уровня сывороточных иммуноглобулинов в крови	0,5	1
A09.05.198	Исследование содержания малонового диальдегида в сыворотке крови	0,5	1
A12.06.005	Исследование макрофагальной активности нейтрофилов	0,5	1
	Исследование общей антиоксидантной активности крови	0,5	1
	Исследование содержания токсикантов промышленного происхождения в крови	0,5	1
	Исследование общего анализа крови	0,5	1

Модель пациента № 2

Категория возрастная: дети.

Нозологическая форма: бронхиальная астма, ассоциированная с негативным влиянием химических факторов техногенного происхождения.

Код по МКБ-10: J45.8.

Фаза: обострение и ремиссия.

Стадия: персистирующая среднетяжелая, персистирующая тяжелая.

Осложнение: без осложнений.

Условие оказания: стационарная помощь.

Диагностика

Код	Наименование медицинской услуги	Частота предоставления	Кратность выполнения
A01.09.001	Сбор анамнеза и жалоб при болезнях легких и бронхов	1	1
A01.09.002	Визуальное исследование при болезнях легких и бронхов	1	1
A01.09.003	Пальпация при болезнях легких и бронхов	1	1
A01.09.004	Перкуссия при болезнях легких и бронхов	1	1
A01.09.005	Аускультация при болезнях легких и бронхов	1	1
A01.06.001	Сбор анамнеза и жалоб при аллергических заболеваниях и иммунопатологии	1	1
A01.14.001	Сбор анамнеза и жалоб при болезнях печени и желчевыводящих путей	1	1
A01.14.002	Визуальное исследование при болезнях печени и желчевыводящих путей	1	1
A01.14.003	Пальпация при болезнях печени и желчевыводящих путей	1	1
A01.15.001	Сбор анамнеза и жалоб при болезнях поджелудочной железы	1	1
A01.15.002	Визуальное исследование при болезнях поджелудочной железы	1	1
A01.15.003	Пальпация при болезнях поджелудочной железы	1	1
A01.06.002	Визуальное исследование при патологии органов иммунной системы	1	1
A01.06.003	Пальпация при патологии органов иммунной системы	1	1
A02.06.001	Измерение объема лимфоузлов	1	1
A02.09.001	Измерения частоты дыхания	1	1
A02.10.002	Измерение частоты сердцебиения	1	1
A02.12.001	Исследование пульса	1	1
A12.09.001	Исследование неспровоцированных дыхательных объемов и потоков	1	1
A04.14.001	Ультразвуковое исследование печени	0,5	1
A04.14.002	Ультразвуковое исследование желчных путей	0,5	1

Код	Наименование медицинской услуги	Частота предоставления	Кратность выполнения
A04.15.001	Ультразвуковое исследование поджелудочной железы	0,5	1
B01.002.01	Прием (осмотр, консультация) врача-аллерголога первичный	0,5	1
B01.002....	Прием (осмотр, консультация) врача-невропатолога первичный	0,1	1
B01.037.01	Прием (осмотр, консультация) врача-пульмонолога первичный	0,5	1
A11.12.009	Взятие крови из периферической вены	1	1
A09.05.122	Исследование уровня антител к антигенам растительного, животного происхождения	0,1	1
A03.09.001	Бронхоскопия	0,001	1
A06.09001	Рентгеноскопия легких	0,005	1
A06.09.006	Компьютерная томография органов грудной полости	0,001	1
A09.05.046	Исследование уровня АсАТ в крови	1	1
A09.05.055	Исследование уровня сывороточных иммуноглобулинов в крови	1	1
A09.05.198	Исследование содержания малонового диальдегида в сыворотке крови	1	1
A12.06.005	Исследование макрофагальной активности нейтрофилов	1	1
	Исследование содержания токсикантов промышленного происхождения в крови	1	1
	Исследование содержания специфических антител к токсикантам промышленного происхождения в крови	1	1
	Исследование общей антиоксидантной активности крови	1	1
	Исследование общего анализа крови	1	1

Характеристика алгоритмов и особенностей применения медицинских услуг

Модель пациента № 1 и № 2

Категория возрастная: дети.

Нозологическая форма: бронхиальная астма, ассоциированная с негативным влиянием химических факторов техногенного происхождения.

Код по МКБ-10: J45.8.

Фаза: обострение и ремиссия.

Стадия: интермиттирующая, персистирующая легкая, средней тяжести и тяжелая.

Осложнение: без осложнений.

Условие оказания: амбулаторно-поликлиническая помощь.

Последовательность применения диагностических услуг: сбор анамнеза, визуализация (пальпация, перкуссия, аускультация легких и бронхов, пальпация органов иммунной системы, пальпация и перкуссия органов брюшной полости), измерение частоты дыхания, сердцебиения, исследование пульса.

При выявлении клинических признаков БОС больной направляется на исследование функции внешнего дыхания.

При выявлении клинических признаков астеновегетативного синдрома больной направляется на консультацию невропатолога.

При выявлении признаков астеновегетативного синдрома проводится КИГ.

При выявлении признаков диспепсического синдрома проводится ультразвуковое исследование печени и поджелудочной железы.

При выявлении нарушений функции внешнего дыхания и признаков острого или хронического воспаления больной направляется на R-графию легких и консультацию врача-пульмонолога.

При первичном обращении больного с БОС проводятся взятие крови из периферической вены и определение уровня антител к антигенам растительного, животного происхождения с последующей консультацией врача-аллерголога.

Больным в стадии обострения выполняются взятие крови из периферической вены и исследование содержания токсикантов промышленного происхождения в крови, гематологических показателей, показателей АОА, МДА, АсАТ, макрофагальной активности нейтрофилов, сывороточных иммуноглобулинов.

Медицинские диагностические услуги совместимы между собой.

Противопоказания для анамнестических и визуальных методов диагностики отсутствуют.

Противопоказания для лабораторного инструментального обследования: острые инфекционные заболевания, психические заболевания, превышение допустимой радиологической нагрузки (для R-графических методов исследования).

2.3.2. Протокол и стандарт диагностики бронхиальной астмы, формирующейся при воздействии геотехногенных факторов

С учетом результатов проведенных исследований для оказания квалифицированной и своевременной диагностической помощи детям с заболеваниями органов дыхания в условиях негативного воздействия химических факторов техногенного и природного происхождения были разработаны протоколы и алгоритм формирования диагностической гипотезы для диагностики бронхиальной астмы, ассоциированной с воздействием неблагоприятных химических факторов [2, 3, 33, 41].

Согласно разработанному алгоритму в условиях негативного воздействия химических факторов техногенного и природного происхождения для диагностики БА у детей с тиреомегалией, определения тяжести и стадии заболевания с целью последующего обоснования объема лечебно-профилактической помощи рекомендуется использование расширенного протокола специализированных диагностических мероприятий. В соответствии с протоколом для своевременной и обоснованной диагностики при оказании амбулаторно-поликлинической помощи следует учитывать:

1. На этапе сбора анамнеза и жалоб (код A01.09.001) – наличие дополнительных признаков: жалоб диспепсического, невротического и астеновегетативного характера, раннее (до двухлетнего возраста) формирование респираторного, диспепсического, астеноневротического синдромов, возникновение первых приступов удушья и одышки до трехлетнего возраста в сочетании с АД, формирование полного клинико-функционального и лабораторного симптомокомплекса бронхиальной астмы с верификацией диагноза до 7 лет, наличие лекарственной аллергии.

2. На этапе визуального исследования (код A01.09.002) – наличие дополнительных симптомов, характеризующих функциональную разбалансированность нервной системы, задержку физического и психического развития детей, поражение лимфоидных органов верхних дыхательных путей, клинические признаки хронической интоксикации (периорбитальные тени, сухость кожных покровов), поражение органов желудочно-кишечного тракта в виде реактивного гепатопанкреатита, неспецифического энтероколита, клинически выраженного ВИДС и синдрома вегетативных дисфункций.

3. На этапе консультативного обследования – осмотр врача-эндокринолога.

4. На этапе инструментального обследования – ультразвуковое сканирование ЩЖ.

5. На этапе функционального обследования – выявление признаков обструкции на уровне мелких бронхов в период ремиссии.

6. На этапе исследования уровня антител к антигенам растительного, животного и химического происхождения (код A09.05.122) – уточнение, дополнение и конкретизация перечня антител к антигенам химического происхождения и самих антигенов химического происхождения: анализ сыворотки крови на содержание антител класса IgE к формальдегиду, хрому, марганцу и никелю; анализ крови на содержание аллергенов химического происхождения и веществ, обладающих иммунотоксическим действием – свинца.

7. На этапе лабораторных исследований: биохимический анализ крови – активность внутриклеточных ферментов (щелочная фосфатаза), показатели белкового, углеводного обмена (общий белок, глюкоза); анализ показателей антиоксидантной защиты и свободно-радикального окисления липидов (АОА, МДА); анализ показателей гуморального (Ig A, M, G) звена иммунитета, фагоцитарной активности нейтрофилов; иммуноферментный анализ крови на показатели тиреоидного обмена (ТТГ, Т₄своб, Т₃).

Нозологическая модель пациента

Обязательная составляющая модели	Описание составляющей
Нозологическая форма	Бронхиальная астма, ассоциированная с неблагоприятным воздействием химических факторов
Стадия заболевания	Интермиттирующая легкая, персистирующая легкая, персистирующая среднетяжелая, персистирующая тяжелая
Фаза заболевания	Обострение, ремиссия
Осложнение	Без осложнений
Код по МКБ-10	J 45.8

Критерии и признаки, определяющие модель пациента

1. Проживание в зоне санитарно-гигиенического неблагополучия.
2. Проживание в зоне природно обусловленного дефицита йода.
3. Наличие клинических и функциональных признаков БОС.
4. Наличие клинических и функциональных признаков тиреомегалии.
5. Наличие клинических признаков атопического дерматита.
6. Наличие клинических признаков хронического аденоидно-тонзиллита.
7. Наличие клинических признаков реактивного гепатопанкреатита
8. Наличие клинических признаков неспецифического энтероколита.
9. Наличие признаков ранней манифестации и быстрого прогрессирования БОС.
10. Наличие устойчивости к стандартной терапии БОС.

11. Идентификация в крови химических токсикантов техногенного происхождения.

12. Идентификация специфических иммуноглобулинов Е к химическим факторам техногенного происхождения.

13. Наличие лабораторных признаков нарушения тиреоидного гормонагенеза.

14. Наличие лабораторных признаков нарушения окислительно-восстановительных процессов.

15. Наличие лабораторных признаков нарушения углеводного обмена.

16. Наличие лабораторных признаков нарушения белкового обмена.

17. Наличие лабораторных признаков вторичного иммунодефицитного состояния.

18. Наличие лабораторных признаков активации пролиферативных процессов.

Критерии, определяющие стадию заболевания

1. Интермиттирующая легкая характеризуется: редкими эпизодами затрудненного дыхания, исчезающими спонтанно или при кратковременном использовании бронхолитиков, отсутствием ночных приступов, развитием БОС в 2-летнем возрасте с завершением формирования полного клинικο-функционального и лабораторного симптомокомплекса бронхиальной астмы в 7 лет; минимальными нарушениями функции внешнего дыхания в период приступа (ОФВ₁, ПСВ больше 80 % от физиологической нормы), легким интермиттирующим течением атопического дерматита и астеноневротического синдрома; гиперплазией щитовидной железы 0–1-й стадии без нарушений ее экстроструктуры, повышением уровня контаминации биосред до верхних границ референтных значений, повышением показателя антиоксидантной защиты АОО (на 5–10 % относительно физиологического уровня) на фоне физиологических значений показателя свободно-радикального окисления МДА; повышением показателя неспецифической сенсибилизации в 1,5–2 раза относительно физиологической нормы, отсутствием повышенного уровня антител к антигенам химического происхождения, повышением показателей фагоцитоза до уровня верхней границы физиологической нормы, соответствием возрастной норме содержания Ig A, M, G или повышением на 10 %, повышением ТТГ до верхней границы физиологической нормы при нормальном значении Т₄своб.

2. Персистирующая легкая характеризуется: редкими эпизодами затрудненного дыхания, исчезающими спонтанно или при кратковременном использовании бронхолитиков, редкими ночными приступами, развитием

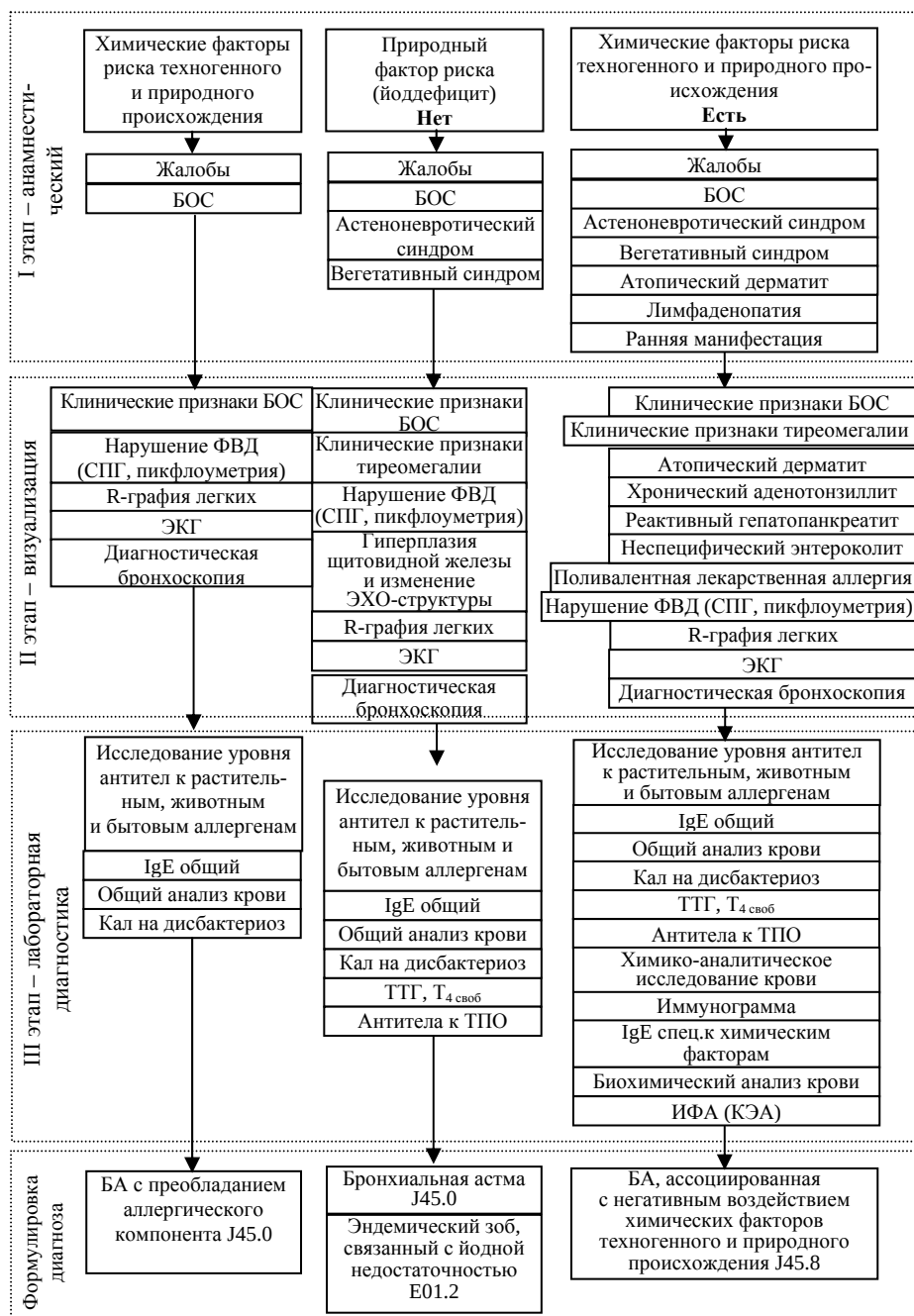
БОС в возрасте 1,5–2 лет с завершением формирования полного клинико-функционального и лабораторного симптомокомплекса бронхиальной астмы в 5 лет; минимальными нарушениями функции внешнего дыхания в период приступа (ОФВ₁, ПСВ больше 80 % от физиологической нормы), легким персистирующим течением атопического дерматита и астеноневротического синдрома; минимальными изменениями лимфоидных органов верхних дыхательных путей, гиперплазией щитовидной железы 1-й стадии и нарушениями ее экоструктуры по типу «малоизмененная ткань», повышением уровня контаминации биосред до верхних границ референтных значений (или на 10–12 % выше референтных значений), повышением показателя антиоксидантной защиты АОА (на 10–20 % относительно физиологического уровня) и повышением показателя свободно-радикального окисления МДА на 10–18 % относительно физиологической нормы; повышением показателя неспецифической сенсibilизации в 2–3 раза относительно физиологической нормы, повышением уровня антител к антигенам химического происхождения в 1,5–2,0 раза, повышением показателей фагоцитоза на 10–15 % относительно верхней границы физиологической нормы, повышением содержания Ig A, M, G на 10 %, повышением ТТГ на 10–15 % относительно верхней границы физиологической нормы при нормальном значении T₄своб.

3. Персистирующая среднетяжелая характеризуется: эпизодами затрудненного дыхания более 1 раза в неделю, требующими ежедневного применения бронхолитиков, регулярными ночными приступами, развитием БОС в возрасте 1 года с завершением формирования полного клинико-функционального и лабораторного симптомокомплекса бронхиальной астмы в 3 года; умеренно выраженными нарушениями функции внешнего дыхания в период приступа (ОФВ₁, ПСВ составляют 60–80 % от физиологической нормы), среднетяжелым течением атопического дерматита и астеноневротического синдрома; изменениями лимфоидных органов верхних дыхательных путей по типу «хронический адено tonsиллит», гиперплазией щитовидной железы 1–2-й стадии и нарушениями ее экоструктуры по типу «измененная ткань», уровнем контаминации биосред на 15–20 % выше верхней границы референтных значений, снижением показателя антиоксидантной защиты АОА (на 10–18 % относительно нижней границы физиологического уровня) и повышением показателя свободно-радикального окисления МДА на 15–20 % относительно верхней границы физиологической нормы; повышением содержания глюкозы в крови на 5–10 % относительно физиологической нормы, снижением активности щелочной фосфатазы на 15–20 % относительно нижней границы физиологической нормы, снижением содер-

жания альбумина до уровня нижней границы физиологической нормы, повышением показателя неспецифической сенсибилизации в 4–6 раз относительно физиологической нормы, повышением уровня антител к антигенам химического происхождения в 2–3 раза, снижением показателей фагоцитоза на 10–15 % относительно нижней границы физиологической нормы, повышением Ig A, M, G на 10–15 %, повышением ТТГ на 10–20 % относительно верхней границы физиологической нормы при снижении $T_{4\text{своб}}$ на 10 %.

4. Персистирующая тяжелая характеризуется: эпизодами затрудненного дыхания несколько раз в неделю или ежедневно, требующими ежедневного применения бронхолитиков и глюкокортикостероидов, ежедневными ночными приступами, развитием БОС с первых 3–6 месяцев жизни с завершением формирования полного клинико-функционального и лабораторного симптомокомплекса бронхиальной астмы до 1 года; выраженными нарушениями функции внешнего дыхания в период приступа (ОФВ₁, ПСВ составляют менее 60 % от физиологической нормы), среднетяжелым персистирующим течением атопического дерматита и выраженным астеноневротическим синдромом; наличием поливалентной лекарственной аллергии, выраженными изменениями лимфоидных органов верхних дыхательных путей по типу «декомпенсированный хронический адено tonsзиллит», гиперплазией щитовидной железы 2 стадии и диффузно-неоднородными нарушениями ее эхоструктуры по типу «резко измененная ткань», уровнем контаминации биосред на 20–30 % выше верхней границы референтных значений, снижением показателя антиоксидантной защиты АОО (на 30–50 % относительно нижней границы физиологического уровня) и повышением показателя свободно-радикального окисления МДА на 50–75 % относительно верхней границы физиологической нормы; повышением содержания глюкозы в крови на 10–20 % относительно физиологической нормы, снижением активности щелочной фосфатазы на 30–50 % относительно нижней границы физиологической нормы, снижением содержания альбумина на 10–20 % относительно уровня нижней границы физиологической нормы, повышением уровня карциноэмбрионального антигена более чем в 2 раза относительно верхней границы физиологической нормы, повышением показателя неспецифической сенсибилизации в 10 и более раз относительно физиологической нормы, повышением уровня антител к антигенам химического происхождения в 3–4 раза, снижением показателей фагоцитоза на 15–20 % относительно нижней границы физиологической нормы, снижением Ig A, M, G на 5–10 %, снижением ТТГ до уровня верхней границы физиологической нормы, снижением $T_{4\text{своб}}$ на 20–30 %.

Алгоритм формирования диагностической гипотезы для диагностики бронхиальной астмы, ассоциированной с воздействием неблагоприятных химических факторов



Стандарт диагностики***Модель пациента № 3***

Категория возрастная: дети.

Нозологическая форма: бронхиальная астма, ассоциированная с негативным влиянием химических факторов техногенного и природного (йодный дефицит) происхождения.

Код по МКБ-10: J45.8.

Фаза: обострение и ремиссия.

Стадия: интермиттирующая и персистирующая легкая.

Осложнение: без осложнений.

Условие оказания: амбулаторно-поликлиническая помощь.

Диагностика

Код	Наименование медицинской услуги	Частота предоставления	Кратность выполнения
A01.09.001	Сбор анамнеза и жалоб при болезнях легких и бронхов	1	1
A01.09.002	Визуальное исследование при болезнях легких и бронхов	1	1
A01.09.003	Пальпация при болезнях легких и бронхов	1	1
A01.09.004	Перкуссия при болезнях легких и бронхов	1	1
A01.09.005	Аускультация при болезнях легких и бронхов	1	1
A01.22.001	Сбор анамнеза и жалоб в эндокринологии	1	1
A01.22.002	Визуальное исследование в эндокринологии	1	1
A01.22.003	Пальпация в эндокринологии	1	1
A01.14.001	Сбор анамнеза и жалоб при болезнях печени и желчевыводящих путей	1	1
A01.14.002	Визуальное исследование при болезнях печени и желчевыводящих путей	1	1
A01.14.003	Пальпация при болезнях печени и желчевыводящих путей	1	1
A01.15.001	Сбор анамнеза и жалоб при болезнях поджелудочной железы	1	1
A01.15.002	Визуальное исследование при болезнях поджелудочной железы	1	1
A01.15.003	Пальпация при болезнях поджелудочной железы	1	1
A01.06.001	Сбор анамнеза и жалоб при аллергических заболеваниях и иммунопатологии	1	1
A01.06.002	Визуальное исследование при патологии органов иммунной системы	1	1
A01.06.003	Пальпация при патологии органов иммунной системы	1	1
A02.09.001	Измерения частоты дыхания	1	1
A02.10.002	Измерение частоты сердцебиения	1	1
A02.12.001	Исследование пульса	1	1
A12.09.001	Исследование неспровоцированных дыхательных объемов и потоков	0,5	1

Код	Наименование медицинской услуги	Частота предоставления	Кратность выполнения
A05.10.001	Регистрация электрокардиограммы	0,1	1
A05.10.007	Расшифровка, описание и интерпретация электрокардиографических данных	0,1	1
A04.22.001	Ультразвуковое исследование щитовидной железы	0,5	1
A04.14.001	Ультразвуковое исследование печени	0,05	1
A04.15.001	Ультразвуковое исследование поджелудочной железы	0,05	1
B01.002.01	Прием (осмотр, консультация) врача-аллерголога первичный	0,1	1
B01.037.01	Прием (осмотр, консультация) врача-пульмонолога первичный	0,1	1
B01.058.01	Прием (осмотр, консультация) врача-эндокринолога первичный	0,1	1
A11.12.009	Взятие крови из периферической вены	1	1
A09.05.122	Исследование уровня антител к антигенам растительного, животного происхождения	0,1	1
A06.09001	Рентгеноскопия легких	0,005	1
A 09.05.011	Исследование уровня альбуминов в крови	0,3	1
A09.05.023	Исследование уровня глюкозы в крови	0,3	1
A09.05.046	Исследование уровня щелочной фосфатазы в крови	0,3	1
A09.05.055	Исследование уровня сывороточных иммуноглобулинов в крови	0,5	1
A012.06.05	Исследование уровня антител к гормонам щитовидной железы	0,01	1
A09.05.062	Исследование уровня свободного тироксина в сыворотке (Т ₄) в крови	0,01	1
A09.05.065	Исследование уровня тиреотропного гормона (ТТГ) в сыворотке крови	0,01	1
A09.05.198	Исследование содержания малонового диальдегида в сыворотке крови	0,5	1
A12.06.005	Исследование макрофагальной активности нейтрофилов	0,5	1
	Исследование общей антиоксидантной активности крови	0,5	1
	Исследование содержания токсикантов промышленного происхождения в крови	0,5	1
	Исследование общего анализа крови	0,5	1

Модель пациента № 4

Категория возрастная: дети.

Нозологическая форма: бронхиальная астма, ассоциированная с негативным влиянием химических факторов техногенного и природного (йодный дефицит) происхождения.

Код по МКБ-10: J45.8.

Фаза: обострение и ремиссия.

Стадия: персистирующая среднетяжелая, персистирующая тяжелая.

Осложнение: без осложнений.

Условие оказания: стационарная помощь.

Диагностика

Код	Наименование медицинской услуги	Частота предоставления	Кратность выполнения
A01.09.001	Сбор анамнеза и жалоб при болезнях легких и бронхов	1	1
A01.09.002	Визуальное исследование при болезнях легких и бронхов	1	1
A01.09.003	Пальпация при болезнях легких и бронхов	1	1
A01.09.004	Перкуссия при болезнях легких и бронхов	1	1
A01.09.005	Аускультация при болезнях легких и бронхов	1	1
A01.22.001	Сбор анамнеза и жалоб в эндокринологии	1	1
A01.22.002	Визуальное исследование в эндокринологии	1	1
A01.22.003	Пальпация в эндокринологии	1	1
A01.06.001	Сбор анамнеза и жалоб при аллергических заболеваниях и иммунопатологии	1	1
A01.14.001	Сбор анамнеза и жалоб при болезнях печени и желчевыводящих путей	1	1
A01.14.002	Визуальное исследование при болезнях печени и желчевыводящих путей	1	1
A01.14.003	Пальпация при болезнях печени и желчевыводящих путей	1	1
A01.15.001	Сбор анамнеза и жалоб при болезнях поджелудочной железы	1	1
A01.15.002	Визуальное исследование при болезнях поджелудочной железы	1	1
A01.15.003	Пальпация при болезнях поджелудочной железы	1	1
A01.06.002	Визуальное исследование при патологии органов иммунной системы	1	1
A01.06.003	Пальпация при патологии органов иммунной системы	1	1
A02.06.001	Измерение объема лимфоузлов	1	1
A02.09.001	Измерения частоты дыхания	1	1
A02.10.002	Измерение частоты сердцебиения	1	1
A02.12.001	Исследование пульса	1	1
A12.09.001	Исследование неспровоцированных дыхательных объемов и потоков	1	1
A05.10.001	Регистрация электрокардиограммы	0,5	1
A05.10.007	Расшифровка, описание и интерпретация электрокардиографических данных	0,5	1
A04.22.001	Ультразвуковое исследование щитовидной железы	1	1
A04.14.001	Ультразвуковое исследование печени	0,5	1
A04.14.002	Ультразвуковое исследование желчных путей	0,5	1
A04.15.001	Ультразвуковое исследование поджелудочной железы	0,5	1

Код	Наименование медицинской услуги	Частота предоставления	Кратность выполнения
B01.002.01	Прием (осмотр, консультация) врача-аллерголога первичный	0,5	1
B01.037.01	Прием (осмотр, консультация) врача-пульмонолога первичный	0,5	1
B01.058.01	Прием (осмотр, консультация) врача-эндокринолога первичный	1	1
A11.12.009	Взятие крови из периферической вены	1	1
A09.05.122	Исследование уровня антител к антигенам растительного, животного происхождения	0,1	1
A03.09.001	Бронхоскопия	0,001	1
A06.09001	Рентгеноскопия легких	0,005	1
A06.09.006	Компьютерная томография органов грудной полости	0,001	1
A 09.05.011	Исследование уровня альбуминов в крови	1	1
A09.05.023	Исследование уровня глюкозы в крови	1	1
A09.05.046	Исследование уровня щелочной фосфатазы в крови	1	1
A09.05.055	Исследование уровня сывороточных иммуноглобулинов в крови	1	1
A012.06.051	Исследование уровня антител к гормонам щитовидной железы	1	1
A09.05.062	Исследование уровня свободного тироксина в сыворотке (Т ₄) в крови	1	1
A09.05.065	Исследование уровня тиреотропного гормона (ТТГ) в сыворотке крови	1	1
A09.05.198	Исследование содержания малонового диальдегида в сыворотке крови	1	1
A12.06.005	Исследование макрофагальной активности нейтрофилов	1	1
	Исследование содержания токсикантов промышленного происхождения в крови	1	1
	Исследование содержания специфических антител к токсикантам промышленного происхождения в крови	1	1
	Исследование общей антиоксидантной активности крови	1	1
	Исследование содержания карциноэмбрионального антигена	1	1
	Исследование общего анализа крови	1	1
	Кал на дисбиоз	0,5	1

Характеристика алгоритмов и особенностей применения медицинских услуг

Модель пациента № 3

Категория возрастная: дети.

Нозологическая форма: бронхиальная астма, ассоциированная с негативным влиянием химических факторов техногенного и природного (йодный дефицит) происхождения.

Код по МКБ-10: J45.8.

Фаза: обострение и ремиссия.

Стадия: интермиттирующая и персистирующая легкая.

Осложнение: без осложнений.

Условие оказания: амбулаторно-поликлиническая помощь.

Последовательность применения диагностических услуг: сбор анамнеза, визуализация (пальпация, перкуссия, аускультация легких и бронхов, пальпация органов иммунной системы, пальпация щитовидной железы, пальпация и перкуссия органов брюшной полости), измерение частоты дыхания, сердцебиения, исследование пульса.

При выявлении клинических признаков БОС больной направляется на исследование функции внешнего дыхания.

При выявлении признаков поражения сердечно-сосудистой системы больной направляется на ЭКГ.

При пальпаторном выявлении увеличения размеров щитовидной железы проводится ультразвуковое сканирование.

При выявлении признаков диспепсического синдрома проводится ультразвуковое исследование печени и поджелудочной железы.

При выявлении нарушений функции внешнего дыхания и признаков острого или хронического воспаления больной направляется на Р-графию легких и консультацию врача-пульмонолога.

При первичном обращении больного с БОС проводятся взятие крови из периферической вены и определение уровня антител к антигенам растительного, животного происхождения с последующей консультацией врача-аллерголога.

При выявлении нарушений размеров и экоструктуры щитовидной железы проводятся взятие крови из вены и определение гормонов ($T_{4\text{своб}}$, ТТГ) и антител к гормонам щитовидной железы с последующей консультацией врача-эндокринолога.

Больным в стадии обострения выполняется взятие крови из периферической вены и исследование содержания токсикантов промышленного происхождения в крови, гематологических показателей, показателей АОА, МДА, альбумина, глюкозы, щелочной фосфатазы, макрофагальной активности нейтрофилов, сывороточных иммуноглобулинов.

Медицинские диагностические услуги совместимы друг с другом.

Противопоказания для анамнестических и визуальных методов диагностики отсутствуют.

Противопоказания для лабораторного инструментального обследования: острые инфекционные заболевания, психические заболевания, превышение допустимой радиологической нагрузки (для R-графических методов исследования).

Модель пациента № 4

Категория возрастная: дети.

Нозологическая форма: бронхиальная астма, ассоциированная с негативным влиянием химических факторов техногенного и природного (йодный дефицит) происхождения.

Код по МКБ-10: J45.8.

Фаза: обострение и ремиссия.

Стадия: персистирующая среднетяжелая, персистирующая тяжелая.

Осложнение: без осложнений.

Условие оказания: стационарная помощь.

Последовательность применения диагностических услуг: сбор анамнеза, визуализация (пальпация, перкуссия, аускультация легких и бронхов, пальпация органов иммунной системы, пальпация щитовидной железы, пальпация и перкуссия органов брюшной полости), измерение частоты дыхания, сердцебиения, исследование пульса, измерение лимфоузлов.

Всем больным проводится исследование функции внешнего дыхания.

При выявлении признаков поражения сердечно-сосудистой системы больной направляется на ЭКГ.

Всем больным проводится ультразвуковое сканирование щитовидной железы.

При выявлении признаков диспепсического синдрома проводится ультразвуковое исследование печени, желчевыводящих путей и поджелудочной железы.

При выявлении признаков неспецифического энтероколита проводится исследование кала на дисбиоз.

При выявлении выраженных нарушений функции внешнего дыхания и выраженных признаков хронического воспаления больной направляется на R-графию легких и консультацию врача-пульмонолога. При затруднении постановки диагноза больной направляется на бронхоскопию и компьютерную томографию органов грудной полости.

Всем больным проводится взятие крови из периферической вены и исследование содержания токсикантов промышленного происхождения и специфических антител к токсикантам промышленного происхождения.

При отсутствии данных о сенсибилизации к антигенам растительного, животного происхождения выполняется их определение с последующей консультацией врача-аллерголога.

Всем больным проводятся взятие крови из вены и определение гормонов ($T_{4\text{своб}}$, ТТГ), антител к гормонам щитовидной железы, показателей АОА, МДА, альбумина, глюкозы, щелочной фосфатазы, макрофагальной активности нейтрофилов, сывороточных иммуноглобулинов, гематологических показателей, карциноэмбрионального антигена.

Больным в стадии обострения проводятся взятие крови из периферической вены и исследование содержания токсикантов промышленного происхождения в крови.

При наличии клиничко-лабораторных признаков нарушения тиреоидного обмена проводится консультация врача-эндокринолога.

Медицинские диагностические услуги совместимы.

Противопоказания для анамнестических и визуальных методов диагностики отсутствуют.

Противопоказания для лабораторного инструментального обследования: острые инфекционные заболевания, психические заболевания, превышение допустимой радиологической нагрузки (для R-графических методов исследования).

Модель 3

Клиничко-лабораторные признаки	Легкое течение	
	Интермиттирующая	Персистирующая
Эпизоды затрудненного дыхания	Редкие, исчезают спонтанно или при кратковременном использовании бронхолитиков	Редкие, исчезают спонтанно или при кратковременном использовании бронхолитиков
Ночные приступы	Отсутствуют	Редкие
Сроки манифестации БОС	В 2 года	В 1,5–2 года
Формирование полного симптомокомплекса БА	В 7 лет	В 5 лет

Клинико-лабораторные признаки	Легкое течение	
	Интермиттирующая	Персистирующая
ОФВ ₁ , ПСВ	Более 80 %	Более 80 %
Атопический дерматит	Легкое, интермиттирующее течение	Легкое персистирующее течение
Астеноневротический синдром	Легкое, интермиттирующее течение	Легкое персистирующее течение
Изменение лимфоидных органов верхних дыхательных путей	Отсутствуют	Минимальные
Гиперплазия щитовидной железы	0–1-я стадия без нарушений экоструктуры	1-я стадия с нарушением экоструктуры по типу «малоизмененная ткань»
Уровень контаминации биосред	Верхняя граница референтных значений	Верхняя граница референтных значений или на 10–12 % выше
Уровень антиоксидантной активности корови	Повышение на 5–10 %	Повышение на 10–20 %
Уровень МДА	Норма	Повышение на 10–18 %
Уровень неспецифической сенсибилизации (IgE общий)	Повышение в 1,5–2 раза	Повышение в 2–3 раза
Уровень антител к антигенам промышленного происхождения (IgE специфический к марганцу, хрому, никелю, формальдегиду)	Норма	Повышение в 1,5–2 раза
Показатели фагоцитоза	Верхняя граница нормы	Повышение на 10–15 %
Уровень иммуноглобулинов А, М, G	Норма или повышение на 10 %	Повышение на 10 %
Уровень ТТГ	Верхняя граница нормы	Повышение на 10–15 %
Уровень Т _{4своб}	Норма	Норма

Модель 4

Клинико-лабораторные признаки	Персистирующая среднетяжелая	Персистирующая тяжелая
Эпизоды затрудненного дыхания	1 раз в неделю, требуют ежедневного применения бронхолитиков	Несколько раз в неделю или ежедневно, требуют ежедневного применения бронхолитиков и глюкокортикостероидов
Ночные приступы	Регулярные – 3–4 раза в неделю	Ежедневные
Сроки манифестации БОС	В возрасте до 1 года	В первые 3–6 месяцев жизни
Формирование полного симптомокомплекса БА	В 3 года	До 1 года
ОФВ ₁ , ПСВ	60–80 %	Менее 60 %
Атопический дерматит	Среднетяжелое течение	Среднетяжелое персистирующее течение
Астеноневротический синдром	Среднетяжелое течение	Среднетяжелое персистирующее течение

Клинико-лабораторные признаки	Персистирующая среднетяжелая	Персистирующая тяжелая
Поливалентная лекарственная аллергия	Нет	Есть
Изменение лимфоидных органов верхних дыхательных путей	Хронический аденоидно-зиллит	Декомпенсированный хронический аденоиднозиллит
Гиперплазия щитовидной железы	1-я стадия с изменением эхоструктуры по типу «измененная ткань»	2-я стадия с диффузно-неоднородными нарушениями эхоструктуры по типу «резко измененная ткань»
Уровень контаминации биосред	Повышение на 10–20 %	Повышение на 20–30 %
Уровень антиоксидантной активности крови	Повышение на 10–18 %	Снижение на 30–50 %
Уровень МДА	Повышение на 15–20 %	Повышение на 50–75 %
Уровень содержания глюкозы	Повышение на 5–10 %	Повышение на 10–20 %
Уровень активности щелочной фосфатазы	Снижение на 15–20 %	Снижение на 30–50 %
Уровень содержания альбумина	Нижняя граница нормы	Снижение на 10–20 %
Уровень неспецифической сенсибилизации (IgE общий)	Повышение в 4–6 раза	Повышение в 10 и более раз
Уровень антител к антигенам промышленного происхождения (IgE специфический к марганцу, хрому, никелю, формальдегиду)	Повышение в 2–3 раза	Повышение в 3–4 раза
Показатели фагоцитоза	Снижение на 10–15 %	Снижение на 15–20 %
Уровень иммуноглобулинов А, М, G	Повышение на 10–15 %	Снижение на 5–10 %
Уровень ТТГ	Повышение на 10–20 %	Норма
Уровень Т _{4своб}	Снижение на 10 %	Снижение на 20–30 %
Уровень карциноэмбрионального антигена	Норма	Повышение более чем в 2 раза

Безопасность диагностики: вероятность развития нежелательных побочных эффектов составляет менее 0,05.

Доступность диагностики составляет 0,75.

Экономическая эффективность диагностики (соотношение затраты/эффективность) составляет:

– в условиях амбулаторно-поликлинической помощи – 7,7 рубля на 1 рубль затрат,

– в условиях стационарной помощи – 2 рубля на 1 рубль затрат.

2.4. Влияние социально-экономических факторов на особенности формирования бронхиальной астмы у детей, проживающих на территории санитарно-гигиенического неблагополучия

В настоящее время влияние социально-экономических факторов на распространенность и тяжесть течения бронхиальной астмы как у детей, так и у взрослых изучено недостаточно [48, 55, 56]. Кроме того, отсутствуют исследования о сочетанном воздействии техногенных и социальных факторов на формирование и течение заболеваний в детском возрасте, в том числе при бронхиальной астме. В отечественной и зарубежной литературе эти два аспекта этиопатогенеза болезней детского возраста, как правило, рассматриваются отдельно друг от друга. Так, Г.Г. Онищенко, Ю.А. Рахманиным [37] выявлены и параметризованы модели влияния экологических факторов на формирование и течение бронхиальной астмы, описаны факторы среды обитания как индукторы развития бронхиальной астмы. В работах A.D. Cortese, J.D. Spengler [67] даны качественные характеристики влияния ряда социальных факторов на течение некоторых видов заболеваний, в том числе атопических. Показано, что именно неполные и неблагополучные в социально-экономическом и морально-психологическом плане семьи «поставляют» наибольшую долю в когорту больных детей и детей-инвалидов [55]. Важную роль в формировании здоровья ребенка играет микроклимат семьи, поскольку центральная нервная система путем контроля и регуляции основных биологических процессов в организме запускает реакции гиперчувствительности, лежащие в основе патогенеза бронхиальной астмы [48, 93, 98]. В то же время очевидно, что неблагоприятное влияние среды обитания на организм ребенка может усугубляться кризисными явлениями в семье, которые поддерживают состояние долговременного стресса, приводят к срыву процессов адаптации и снижению сопротивляемости детского организма, что ускоряет процесс реализации атопического заболевания [49, 55, 56, 98].

Таким образом, при наличии множественных доказательств негативного влияния отдельных факторов на состояние здоровья ребенка данные о подходах к диагностике, лечению и профилактике бронхиальной астмы у детей в условиях экологического неблагополучия на фоне значительных социально-экономических проблем ограничены.

Использование методов социально-гигиенического мониторинга, базирующегося на анкетировании населения, позволяет изучить роль социальных и техногенных факторов в формировании бронхиальной астмы. Спектр вопросов для интервьюирования, как правило, включает оценку социально-экономических, медико-санитарных, социально-демографических, социально-психологических и криминальных факторов в семье больного ребенка (прил. к гл. 2).

Собираются сведения о материальном уровне жизни семьи и регулярности дохода, жилищных условиях, скученности, микроклимате, наличии отдельной кровати у ребенка, присутствии животных в доме, контактах ребенка со средствами бытовой химии; экологических условиях проживания (близкое расположение крупных промышленных объектов или автомагистралей), отягощенной наследственности, профессиональных заболеваний родителей, качестве питания ребенка в семье, частоте обращаемости за медицинской помощью. Социально-психологические факторы включают информацию о конфликтах в семье и образовании родителей. Криминальные аспекты учитывают алкоголизм в семье, наркоманию и пребывание одного из членов семьи в местах лишения свободы.

Статистический анализ результатов анкетирования раскрывает этиологическую значимость факторов риска, позволяет провести их ранжирование от минимального (40,5) до максимального (104) балла и выбрать группу больных БА, имеющих отягощенный социальный фон.

Течение БА у больных, проживающих на территориях высокого техногенного риска и имеющих неблагоприятный социальный статус, характеризуется рядом особенностей, которые необходимо учитывать при оказании амбулаторной и специализированной медицинской помощи [1].

Особое внимание необходимо уделить территориям, на которых социально-экономические проблемы сформировались после закрытия крупных градообразующих предприятий, являющихся долгие годы основными источниками примышленного загрязнения среды обитания. Например, в течение многих десятилетий территории бывшего угольного бассейна относятся к зонам с высоким уровнем загрязнения атмосферного воздуха. Это объясняется повсеместным использованием низкокачественных местных углей как в коммунальной, так и производственной сферах хозяйства.

Золы углей, в состав которых входят тяжелые металлы (марганец, никель, свинец, хром), попадают с вдыхаемым воздухом в организм человека, осаждаются на почве, строениях, растительности, смываются ливневыми

и талыми водами, формируя вторичное загрязнение среды обитания. Значимым источником загрязнения атмосферного воздуха являются места складирования и длительного хранения отходов производства [17]. Хранение отходов сопровождается загрязнением воздушного бассейна породной и угольной пылью, а при самовозгорании пород – токсичными газами. До настоящего времени на таких территориях существует вероятность превышения среднесуточных ПДК по марганцу – до 3,7, хрому – до 6, по никелю – до 1,2.

Затопление шахт после закрытия добычи угля приводит к значительному изменению гидрологической обстановки в регионе. Последствием изливов шахтных вод на поверхность в объеме до 25 млн м³ в год становится ухудшение состояния поверхностных водных объектов. Подтопление приводит к снижению качества воды хозяйственно-бытового назначения. В используемой населением воде регистрируются соединения свинца, марганца в концентрациях, близких к предельно допустимым и выше. Ситуация осложняется недостаточным по спектру выполняемых анализов контролем качества питьевых вод.

Социально-экономическая ситуация на этих территориях характеризуется сложностью и неоднозначностью. Отмечается неуклонное сокращение численности населения. В связи с резким падением производства наблюдается дефицит рабочих мест, и, как следствие, растет уровень безработицы. Неуклонно снижается количество работающего населения. Существует проблема низкого качества жилого фонда: 63 % каменных домов имеют степень износа от 30 до 70 %. Благоустроен жилой фонд не более чем на 73 %.

На фоне неблагоприятной санитарно-гигиенической и социально-экономической ситуации происходит резкий рост общей заболеваемости детей, болезней органов дыхания, в том числе и аллергической природы – бронхиальной астмы.

Большинство детей с БА, проживающих на этих территориях, воспитываются в семьях с низким подушевым доходом, в неудовлетворительных жилищных условиях (холодное, с повышенной влажностью, неблагоустроенное жилье с печным отоплением), с высокой скученностью. Семьи, как правило, неполные, чаще многодетные, с высоким уровнем конфликтности, рукоприкладством, курением и злоупотреблением алкоголя, при этом родители имеют низкий образовательный уровень. Поливалентная сенсibilизация аллергенами животного происхождения усугубляется недостаточным по объему и несбалансированным по основным ингредиентам питанием в семье, низкой физической активностью ребенка.

О взаимоусиливающей роли сочетанного действия техногенных и социальных факторов свидетельствуют показатели относительного и абсолютного риска возникновения бронхиальной астмы (табл. 2.4.1).

Таблица 2.4.1

Риск возникновения бронхиальной астмы у детей, проживающих в разных социально-техногенных условиях ($p \leq 0,05$)

Фактор риска	p	Показатели риска		
		относительный	абсолютный	атрибутивный, %
Выраженное социальное неблагополучие на фоне относительно низкой техногенной нагрузки	<0,05	1,9	0,0075	48,4
Техногенная нагрузка на фоне благополучного социального фона	<0,05	3,5	0,0134	71,2
Техногенная нагрузка в сочетании с неблагоприятным социальным фоном	<0,05	5,7	0,0220	82,4
Относительно благополучная техногенная нагрузка на фоне относительно благоприятного социального статуса	<0,05	1,0	0,00387	0,0

В условиях техногенной нагрузки относительный риск формирования бронхиальной астмы у детей в 3,5 раза выше, чем у детей, постоянно проживающих в зонах относительного санитарно-гигиенического благополучия, а негативное воздействие социальных и техногенных факторов повышает риск возникновения заболевания в 5,7 раза.

Необходимо отметить, что дети с БА, проживающие на территориях с высоким уровнем техногенного загрязнения, но имеющие разный социальный статус семьи, характеризуются общностью жалоб респираторного, невротического, астеновегетативного и диспепсического характера; наличием отягощенной наследственности по аллергопатологии; осложненным течением анамнеза жизни и анамнеза заболевания; сходной клинической картиной основного заболевания; наличием множественной сопутствующей патологии с вовлечением в патологический процесс центральной нервной, эндокринной системы, желудочно-кишечного тракта, ЛОР-органов и пр.

В то же время у больных БА с низким социально-экономическим статусом (группа I) в отличие от детей, воспитывающихся в благополучных семьях (стабильный, более высокий душевой доход в семье, удовлетворительные жилищные условия, сбалансированное питание, высокий уро-

вень образования родителей) (группа II), чаще отмечается отягощенная наследственность по аллергическим заболеваниям ($p=0,00$); неблагоприятное осложненное течение беременности у матерей ($p=0,03$), оперативные роды ($p=0,03$), болезни в период новорожденности ($p=0,01$); дисгармоничный ($p=0,01$) и резко дисгармоничный тип физического развития ($p=0,04$). Первый год жизни у них характеризуется развитием фоновых заболеваний (анемия, рахит) ($p=0,03$), лекарственной аллергией ($p=0,03$), что в сочетании с укороченным периодом естественного вскармливания (до трех месяцев) способствует формированию атопического дерматита ($p=0,05$) с ранней манифестацией кожного процесса в первое полугодие ($p=0,05$). Высокий риск повторных ОРВИ с осложненным течением (более 6 раз в год) на первом году жизни ($p=0,01$) и манифестацией бронхообструктивного синдрома ($p=0,04$). Уже в начальном периоде бронхиальная астма протекает в тяжелой форме на фоне сопутствующей патологии – аллергического ринита ($p=0,02$), органической патологии ЦНС ($p=0,05$).

Социальные условия через комплекс предрасполагающих, пусковых моментов, особенностей формирования атопического заболевания и отягощенного сопутствующего фона оказывают опосредованное влияние на клиническую картину БА.

Отмечаются более глубокие и распространенные процессы поражения органов дыхания, затяжное течение респираторного синдрома ($p=0,05$) с приступообразным кашлем ($p=0,00$) или длительным подкашливанием ($p=0,04$), частыми приступами одышки ($p=0,00$). Приступы бронхиальной астмы провоцируются физической нагрузкой ($p=0,05$), ОРВИ ($p=0,01$), изменением метеоклиматических условий ($p=0,05$). Регистрируются признаки поражения кожи, желудочно-кишечного тракта, выражено вовлечение в патологический процесс лимфоидной ткани и т.п.

У детей с БА, воспитывающихся в семьях с низким социально-экономическим уровнем, отмечается более высокая степень контаминации биосред, чем у больных с социально-экономическим благополучием, проживающих на аналогичных территориях (табл. 2.4.2). Так, содержание металлов (никель, свинец, хром, марганец), альдегидов, ацетона, ароматических углеводородов и спиртов у детей с БА, формирующейся при сочетанном воздействии неблагоприятных техногенных и социальных факторов, превышает в 1,4–5,5 раза показатели у больных из благополучных семей.

Таблица 2.4.2

**Содержание основных контаминантов и эссенциальных
микроэлементов в крови у детей с БА с различным
социально-экономическим статусом, проживающих на территориях
санитарно-гигиенического неблагополучия**

Показатель	I ($M \pm m$)	II ($M \pm m$)	Фоновый уровень ($M \pm m$)	Рефе- рент- ный предел	p_1	p_2	p_3	p_4	p_5
Контаминанты, мг/ дм ³ (цельная кровь)									
Никель	0,26±0,05	0,18±0,02	0,23±0,02	0,12	0,00	0,00	0,23	0,00	0,00
Свинец	0,22±0,03	0,10±0,02	0,13±0,01	0,1	0,00	0,12	0,00	0,00	0,00
Хром	0,11±0,05	0,02±0,004	0,03±0,00	0,028	0,00	0,00	0,00	0,06	0,00
Марганец	0,04±0,005	0,01±0,007	0,02±0,001	0,0109	0,00	0,77	0,00	0,01	0,00
Бензол	0,0025±0,004	0,0014±0,003	0,0	0,0	—	—	0,00	0,41	0,52
Толуол	0,0016±0,002	0,0009±0,00	0,0	0,0	—	—	0,2	—	0,05
О-ксилол	0,0004±0,00	0,0	0,0	0,0	—	—	—	—	—
Фенол	0,23±0,004	0,0	0,27±0,08	0,0	—	—	0,26	0,00	0,00
Этилбензол	0,0008±0,002	0,0	0,0	0,0	—	—	0,52	—	0,52
Формальдегид	0,03±0,004	0,0049±0,004	0,005±0,00	—	—	—	0,00	0,89	0,00
Ацетальдегид	0,03±0,011	0,017±0,004	0,078±0,00	—	—	—	0,00	0,00	0,04
Ацетон	1,47±0,004	0,43±0,004	0,45±0,25	—	—	—	0,00	0,89	0,00
Бутанол	0,0966±0,19	0,0007±0,00	0,0	—	—	—	0,31	—	0,32
Изобутанол	0,0035±0,006	0,0	0,0	—	—	—	0,26	—	0,26
Изопропанол	1,282±0,53	0,42±0,14	0,61±0,07	—	—	—	0,01	0,02	0,002
Метанол	2,23±1,18	0,34±0,22	0,37±0,12	—	—	—	0,00	0,82	0,00
Пропанол	0,03±0,05	0,001±0,0	0,0	—	—	—	0,25	—	0,25
Этанол	2,04±1,31	0,57±0,39	0,61±0,10	—	—	—	0,03	0,88	0,03
Эссенциальные микроэлементы, моль/ дм ³ (сыворотка крови)									
Медь	0,93±0,07	0,97±0,09	1,06±0,03	0,9	N	N	0,00	0,08	0,50

Примечание: p_1 – достоверность различий группы I и референтного предела; p_2 – достоверность различий группы II и референтного предела; p_3 – достоверность различий группы I и фонового уровня; p_4 – достоверность различий группы II и фонового уровня; p_5 – достоверность различий группы I и II

На фоне повышенного содержания токсикантов усиливаются процессы гиперсенситизации (эозинофилы, общий IgE) ($r=0,352$, $p=0,04$), цитолиза (AcAT и АлАТ) ($r=0,480...0,402$, $p=0,03$), снижается иммунная защита (IgA и IgG) ($r=-0,577...0,491$, $p=0,03$), неспецифическая резистентность (фагоцитоз) ($r=-0,429$, $p=0,04$), белковосинтетическая функция гепатоцитов (альбумины) ($r=-0,491$, $p=0,03$), нарушается окислительно-восстановительный гомеостаз: АОА ($r=-0,621$, $p=0,02$), МДА ($r=0,628$, $p=0,02$).

Токсикантная нагрузка биосред в условиях социального неблагополучия существенно усугубляет течение БА, что проявляется первичным ранним формированием заболевания (Mn: $F=8,8$, $p<0,01$; Cr: $F=5,9$) без предшествующего атопического «марша», склонностью к тяжелому рецидивирующему течению (Mn: $F=4,5$, Ni: $F=8,4$), укорочением периодов ремиссии (Ni: $F=3,9$), выраженной интоксикацией (Mn: $F=4,6$; Cr: $F=4,7$), нарушением гомеостаза (ацетальдегид: $r=0,93$; $p=0,00$; метанол: $r=0,86$; $p=0,03$) и полиорганным характером формирования сопутствующей патологии.

Совокупность клинико-анамнестических данных, патологических сдвигов лабораторных показателей и их взаимосвязь с факторами риска отражают патогенетические механизмы формирования БА и верифицируют маркеры эффекта сочетанного влияния неблагоприятных социальных и техногенных условий среды обитания (рис. 2.4.1).

«Маркерами ответа» на сочетанное воздействие социальных и техногенных факторов у больных с БА являются: осложненное течение беременности матери ($\chi^2=15,77$; $p<0,01$), врожденная патология дыхательной системы ($\chi^2=5,94$; $p<0,05$), недоношенность ($\chi^2=8,41$; $p<0,05$), ранняя манифестация бронхообструктивного синдрома ($\chi^2=9,39$; $p=0,05$), сочетанное поражение дыхательной системы и кожи ($\chi^2=6,22$; $p=0,02$), позднее установление диагноза ($\chi^2=33,15$; $p=0,00$); преобладание кашлевой формы БА ($\chi^2=16,00$; $p=0,00$), выраженные изменения со стороны легких ($\chi^2=12,75$; $p=0,04$), частые тяжелые ночные приступы ($\chi^2=7,56$; $p=0,02$), укороченный период ремиссии ($\chi^2=6,91$; $p=0,03$) и полиорганность поражения ($\chi^2=7,86$; $p=0,02$).

Тяжелое течение БА, развивающейся на фоне неблагоприятного воздействия социальных и техногенных факторов, обуславливает более высокую частоту обращаемости таких детей за медицинской помощью, увеличивает затраты на амбулаторное лечение и потребность в объемах оказания стационарной специализированной медицинской помощи. При проведении сравнительного фармакоэкономического анализа затратности медицинского обслуживания больных БА при наличии и отсутствии отягощающих факторов доказана экономическая эффективность своевременного осуществления социально-гигиенического мониторинга с последующим выделением групп риска населения по формированию БА у лиц с низким социальным статусом и осуществлением их диспансерного наблюдения и профилактического лечения.

Учет экономических потерь на лечение бронхиальной астмы ($Z_{БА}$) выполняется с применением специальных формул (1–5):

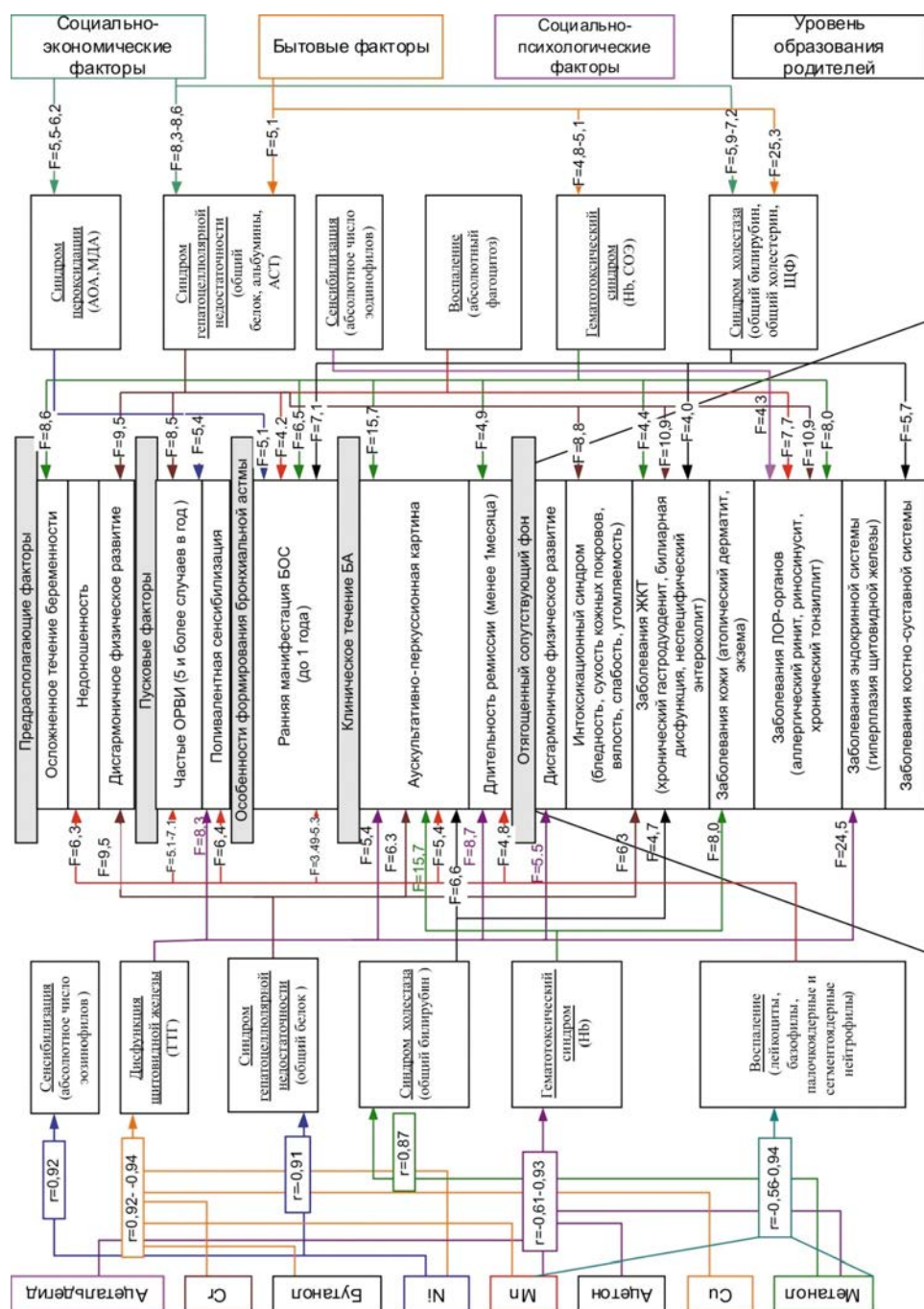


Рис. 2.4.1. Патогенетические механизмы совместного влияния техногенных и социальных факторов на формирование и течение бронхиальной астмы у детей

$$З_{БА} = \sum d_{л} \cdot З_{кпп} + d_{ср} (З_{кпп} + З_{ст}) + d_{т} (З_{кпп} + З_{ст}), \quad (1)$$

$$З_{кпп} = N_j \cdot S_{кпп}, \quad (2)$$

где N – число обращений при j -й форме бронхиальной астмы; S – установленный норматив стоимости 1 случая в поликлинике.

Затраты на лечение ребенка с БА в условиях стационара рассчитываются по формуле

$$З_{ст} = d_{т} \cdot N_{ст} \cdot K \cdot S_{1\text{ койко-дня}}, \quad (3)$$

где $N_{ст}$ – число обращений в стационар; K – число дней пребывания в стационаре (0 – при легкой форме; 10 – при среднетяжелой форме; 21 – при тяжелой форме); S – стоимость 1 койко-дня.

При этом затраты на лечение собственно БА складываются из

$$З_{БА} = \sum d_i^j (З_{кпп} + З_{ст}), \quad (4)$$

где d_i^j – доля детей с i -й формой БА (легкой, среднетяжелой, тяжелой) j -го вида (неотягощенной, техногенно-отягощенной, социально- и техногенно-отягощенной).

Затраты на лечение сопутствующей патологии БА рассчитывают по формуле

$$З_{соп} = \sum Ч_{ik}^j (З_{кпп}^{\text{соп}} + З_{ст}^{\text{соп}}), \quad (5)$$

где $Ч_{ik}^j$ – частота сопутствующей патологии k -го вида (заболевания ЖКТ, ЦНС, кожи) у детей с i -й формой БА; $З_{кпп}^{\text{соп}}$ – затраты на лечение сопутствующей патологии в условиях КПП, руб./случ.; $З_{ст}^{\text{соп}}$ – затраты на лечение сопутствующей патологии в условиях стационара, руб./случай.

При легкой форме бронхиальной астмы у детей, проживающих на территориях относительного санитарно-гигиенического благополучия, регистрируется в среднем 3 случая обострения в год, на которые приходится 0,5 обращения за медицинской помощью амбулаторно (в 2,5 случая родители купируют обострение основного заболевания у ребенка самостоятельно на дому и за медицинской помощью в стационар не обращаются). В стационар при данной форме заболевания эти дети не обращаются.

При бронхиальной астме средней тяжести количество обострений основного заболевания существенно выше и составляет 12 эпизодов в год.

В целом количество обращений в поликлинику возрастает в 6,4 раза, что увеличивает затраты на лечение.

При тяжелой форме изолированной бронхиальной астмы количество обострений в 2 раза больше, чем при среднетяжелой, и в 8 раз, чем при легкой форме, и составляет 24 обострения на одного ребенка в год. Ввиду того что приступы бронхообструкции при данной форме заболевания в основном купируются в условиях стационара – уменьшается количество обращений за медицинской помощью в поликлинику и возрастает потребность в стационарной специализированной помощи.

Удельные затраты на лечение 1 ребенка, страдающего бронхиальной астмой, проживающего в относительно благополучных санитарно-гигиенических и социальных условиях, не превышают 4681,50 руб. На 60 % это затраты, которые необходимы для проведения стационарного лечения. Техногенная нагрузка, модифицируя механизмы формирования и клиническое течение бронхиальной астмы, требует еще больших затрат на лечение. Так, при легкой форме бронхиальной астмы обострения наблюдаются в 4 раза чаще, экономические потери увеличиваются в 1,3 раза. При среднетяжелой форме частота обострений повышается в 5,6 раза, в соответствии с этим затраты на лечение – в 2,6 раза.

Лечение в поликлинике одного ребенка с бронхиальной астмой, обусловленной неблагоприятным воздействием социальных и техногенных факторов, обходится уже в 5343,5 руб., а в условиях стационара – 7860,6 руб., общие затраты составляют 13 204,1 руб., что в 2,8 раза выше, чем при бронхиальной астме у детей без усугубляющих социальных и техногенных факторов, и в 1,2 раза выше, чем у детей с бронхиальной астмой, проживающих в условиях санитарно-гигиенического неблагополучия, но в семьях с высоким социальным статусом (рис. 2.4.2).

Модифицирующее влияние социальных и техногенных факторов на течение БА заключается в более тяжелом течении заболевания и полиорганности поражения, вовлечении в патологический процесс других органов и систем.

При легкой форме бронхиальной астмы наличие сопутствующей патологии кожных покровов увеличивает потребность в оказании медицинской помощи до 0,07 случ./год/реб., при заболеваниях желудочно-кишечного тракта – 0,12 случ./год/реб., нервной системы – 0,2 случ./год/реб. За амбулаторно-поликлинической помощью эти дети дополнительно обращаются при патологии кожи – 0,02 случ./случ., желудочно-кишечного тракта –

0,1 случ./случ., нервной системы – 0,1 случ./случ., за специализированной стационарной помощью по поводу всех сопутствующих заболеваний – 1 случ./год, средний койко-день составляет 10 дней. Лечение сопутствующей патологии увеличивает затраты в поликлинике на 11 руб., а нахождение ребенка в стационаре обходится государству в 497,1 руб., что в 1,6 раза превышает территориальные нормативы. Общие затраты на лечение сопутствующей патологии при бронхиальной астме у детей, проживающих в условиях относительного санитарно-гигиенического и социального благополучия, составляют 508,1 руб.

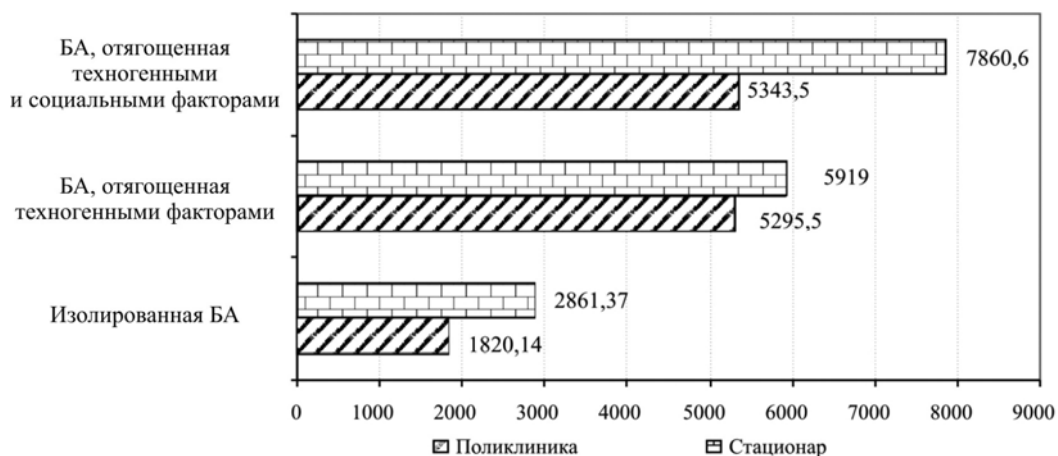


Рис. 2.4.2. Сравнительная оценка удельных годовых затрат на лечение детей с бронхиальной астмой, в том числе модифицированной техногенными и социально-экономическими факторами риска (по основному диагнозу)

На территориях с высокой техногенной нагрузкой затраты на лечение сопутствующей патологии возрастают до 1806,8 руб., что в 3,6 раза выше аналогичного показателя у детей, проживающих в благоприятных санитарно-гигиенических условиях.

Сочетанное неблагоприятное воздействие техногенных и социальных факторов обуславливает увеличение стоимости лечения, сопутствующее патологии у детей с БА на амбулаторно-поликлиническом и стационарном этапах, на 124,4 и 2210,3 руб. соответственно, что в 11,6 и 7,1 раза выше территориального норматива.

Таким образом, лечение бронхиальной астмы (с учетом сопутствующей патологии) у ребенка, проживающего на территории с выраженными санитарно-гигиеническими проблемами, требует порядка 13,02 тыс./руб. в год, а при наличии неблагоприятных социально-экономических факторов – по-

рядка 15,54 тыс. руб./год, что, соответственно, в 2,5 и 2,99 раза больше, чем на территориях без факторов риска.

Анализ стоимости затрат на лечение необходим для учета при формировании программ государственных гарантий, а также при оценке эффективности лечебно-профилактических мероприятий.

Полноценная и своевременная профилактика позволит предотвратить усугубление тяжести как основного заболевания, так и сопутствующей патологии, что, в конечном итоге, снизит экономические потери. Диспансерное наблюдение за детьми с БА, обусловленной неблагоприятным воздействием техногенных и социальных факторов, обуславливает необходимость не только увеличения кратности проведения медицинских осмотров, но и повышения объема лабораторных тестов и дополнительного привлечения специалистов узкого профиля (рис. 2.4.3).



Рис. 2.4.3. Алгоритм диагностики и диспансерного наблюдения за больными с БА на территориях социального и санитарно-гигиенического неблагополучия

Приложение к главе 2

Анкета

Фамилия _____ Имя _____

Город (поселок) _____

В НИКИ ДЭП заполняется ИДН Диагноз

Правильный ответ отмечайте ☒

Социально-экономические факторы

1. Материальный уровень жизни семьи (руб./мес.) составляет (средний доход на одного члена семьи за последний год)

☐ менее 800 руб./мес.	☐ от 1700 до 3000 руб./мес.
☐ от 800 до 1700 руб./мес.	☐ более 3000 руб./мес.

2. Материальное положение семьи за предыдущие три года было

☐ аналогичным	☐ существенно лучше	☐ существенно хуже

3. Доход в вашей семье

☐ регулярный (ежемесячный)	☐ нерегулярный

Уровень образования родителей

4. Образование отца

☐ неполное среднее	☐ неполное высшее
☐ среднее специальное	☐ высшее

5. Образование матери

☐ неполное среднее	☐ неполное высшее
☐ среднее специальное	☐ высшее

Жилищные условия

6. Жилье

- ☐ комната в коммунальной квартире
- ☐ квартира или частный дом на одну семью
- ☐ квартира или частный дом на несколько семей (родители, дети, другие родственники)

7. Характеристика жилья

☐ теплое	☐ сухое	☐ благоустроенное
☐ холодное	☐ влажное	☐ неблагоустроенное

8. Имеет ли ваш ребенок отдельную комнату

☐ да	☐ нет

отдельную кровать

☐ да	☐ нет

9. Отопление

- ☐ центральное паровое ☐ центральное водяное
☐ печное (уголь, дрова)

10. Кухонная плита

- ☐ газовая ☐ электрическая ☐ печь

Характеристика семьи

11. Семья

- ☐ полная ☐ неполная ☐ детский дом

12. Количество детей в семье

- ☐ один ☐ два-три ☐ более трех

13. Конфликты в семье

- ☐ редкие ☐ частые ☐ частые
с рукоприкладством

Девиянтное поведение

14. Отношение к алкоголю, наркотикам, правонарушения

- ☐ один из членов семьи злоупотребляет алкоголем
☐ несколько членов семьи злоупотребляют алкоголем
☐ кто-либо из членов семьи состоит или состоял на учете в наркодис-

пансере

- ☐ кто-либо из членов семьи находится или находился в местах лишения свободы

15. Курение в семье

- ☐ курит один человек ☐ курит несколько человек
☐ никто не курит

Образ жизни

16. По вашему мнению, достаточно ли ребенок употребляет основных продуктов питания

- ☐ достаточно ☐ недостаточно

Если недостаточно, укажите каких из них

- ☐ мясо и мясные продукты ☐ рыба
☐ молоко, молочные продукты ☐ фрукты ☐ овощи, зелень

17. Сколько ваш ребенок проводит ежедневно на свежем воздухе

- ☐ менее одного часа ☐ один-два часа ☐ более двух часов

Список литературы

1. Акатова А.А. Особенности развития и течения бронхиальной астмы у детей с эндемическим зобом в регионе геотехногенного воздействия химических факторов: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2007. – 49 с.
2. Алгоритм диагностических и лечебно-профилактических мероприятий в амбулаторно-поликлинических условиях у детей с бронхиальной астмой в регионе геотехногенного воздействия химических факторов: пособие для врачей / ФГУН «ФНЦ МПТ УРЗН Роспотребнадзора». – Пермь, 2008. – С. 28.
3. Алгоритм профилактики аллергических заболеваний органов дыхания у детей, проживающих в условиях экологического риска: пособие для врачей / К.П. Лужецкий, О.Ю. Устинова, О.А. Маклакова, А.И. Аминова. – Пермь, 2010. – С. 33
4. Аллергические болезни: диагностика и лечение / Р. Петтерсон, Л.К. Грэммер, П.А. Гринбергер; пер. с англ.; под ред. А.Г. Чучалина. – М.: Медицина-Гозтар, 2000. – 732 с.
5. Аллергическое воспаление и его фармакологический контроль / под ред. И.С. Гущина. – М.: Фармарус Принт, 1998. – 250 с.
6. Антропогенное загрязнение как фактор риска формирования зобассоциированной бронхиальной астмы у детей / А.А. Акатова, Н.В. Зайцева, И.И. Балаболкин [и др.] // Современные технологии в педиатрии и детской хирургии: матер. 4-го Российского конгресса (25–27 октября 2005 г.). – М., 2005. – С. 283.
7. Артамонова В.Г., Мухин Н.А. Профессиональные болезни. – М.: Медицина, 2004. – 480 с.
8. Балаболкин И.И. Аллергические заболевания у детей в районах с промышленным загрязнением // Педиатрия. – 1995. – № 4. – С. 59–60.
9. Балаболкин И.И. Аллергические заболевания у детей. – М: ГОЭТАР, 2008. – 356 с.
10. Балаболкин И.И. Аллергия у детей и экология // Российский педиатрический журнал. – 2002. – № 5. – С. 4–8.
11. Балаболкин И.И. Бронхиальная астма у детей. – М.: Медицина, 2003. – 318 с.
12. Баранов А.А. Научные приоритеты в охране здоровья детей // Тез. докл. Коллегии Минздрава РФ по итогам деятельности за 2001 г. [Элек-

тронный ресурс]. – URL: <http://medi.ru/doc/ecmz0273.htm> (дата обращения: 10.04.2011).

13. Баранов А.А., Альбицкий В.Ю. Смертность детского населения России. – М.: Литтерра, 2007. – 328 с.

14. Бронхиальная астма у детей / под ред. С.Ю. Каганова. – М.: Медицина, 1999. – 366 с.

15. Бронхиальная астма у детей: диагностика, лечение и профилактика: науч.-практ. программа под рук. А.А. Баранова. – М., 2004. – 46 с.

16. Бронхиальная астма: в 2 т. / под ред. А.Г. Чучалина:— М.: Агар, 1997. – Т. I. – 400 с.; Т. II. – 432 с.

17. Влияние загрязнения окружающей среды на распространенность и течение аллергических болезней у детей / Н.В. Авдеев, А.А. Ефимова, И.И. Балаболкин [и др.] // Педиатрия. – 1990. – № 5. – С. 10–14.

18. Влияние ксенобиотиков на Е-розеткообразование лимфоцитов при аллергических бронхолегочных заболеваниях у детей / Ю.Л. Мизерницкий, Е.А. Ружицкая, А.В. Семенов, Д.В. Степанов // Новые технологии в педиатрии: матер. конгресса педиатров России. – М., 1995. – С. 40–41.

19. Гигиенические и медико-профилактические технологии управления рисками здоровью населения в промышленно развитых регионах: матер. науч.-практ. конф. с междунар. участием / под общ. ред. акад. РАМН Г.Г. Онищенко, чл.-корр. РАМН Н.В. Зайцевой. – Пермь: Книжный формат, 2010. – С. 516.

20. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы / под ред. А.Г. Чучалина. – М.: Атмосфера, 2002. – 160 с.

21. ГОСТ Р 52600-2006. Протоколы ведения больных. Общие положения. – М., 2007. – 15 с.

22. Детская аллергология: руководство для врачей / под ред. А.А. Баранова, И.И. Балаболкина. – М: Гэотар-Медиа, 2006. – 687 с.

23. Заболевания иммунной системы / Н.М. Калинина, С.А. Кетлинский, С.В. Оковитый, С.Н. Шуленин. – М.: Эксмо, 2008. – 494 с.

24. Зайцева Н.В., Акатова А.А., Землянова М.А. Гигиеническая оценка факторов риска формирования бронхиальной астмы у детей в сочетании с зубной трансформацией в условиях геохимического и техногенного воздействия // Экология человека, гигиена и медицина окружающей среды на рубеже веков: состояние и перспективы развития: матер. Всерос. науч. конф. – М., 2006. – С. 561–566.

25. Зайцева Н.В., Землянова М.А., Акатова А.А. Клинические особенности формирования бронхиальной астмы у детей в условиях воздействия геотехногенных химических факторов. – Пермь, 2007. – 145 с.
26. Здоровье детей, окружающая среда, безопасность // Бюллетень евразийского отделения международной сети. – 2002. – Вып. №7. – URL: <http://www.seu.ru/programs/health/bulletin> (дата обращения: 29.03.2011).
27. Зобная трансформация как фактор риска формирования бронхиальной астмы у детей в условиях воздействия природно-техногенных факторов среды обитания / А.А. Акатова, Н.В. Зайцева, И.И. Балаболкин [и др.] // Гигиена и санитария. – 2005. – № 5. – (Приоритетная публикация).
28. Иммунофармакология микроэлементов / А.В. Кудрин, А.В. Скальный, А.А. Жаворонков [и др.]. – М.: Изд-во КМК, 2000. – 537 с.
29. Куценко С.А. Основы токсикологии. – СПб.: Фолиант, 2002. – 570 с.
30. Макаренко Т.А., Осин А.Я. Прогнозирование развития высокого уровня заболеваемости болезнями органов дыхания у детей дошкольных образовательных учреждений // Фундаментальные исследования. – 2010. – № 10 – С. 124–130.
31. Мачарадзе Д.Ш. Влияние аколата на уровень ИЛ-2 крови у детей с бронхиальной астмой // Педиатрия. – 2000. – № 5. – С. 61–64.
32. Мачарадзе Д.Ш. Лейкотриены и бронхиальная астма // Пульмонология и фтизиатрия. – 2007. – № 4. – С. 54–60.
33. Медико-экологические аспекты профилактики бронхиальной астмы на территориях с воздействием геотехногенных химических факторов: пособие для врачей / ФГУН «ФНЦ МПТ УРЗН Роспотребнадзора». – Пермь, 2010. – С. 32.
34. Медицинские лабораторные технологии и диагностика: справочник / под ред. проф. А.И. Карпищенко. – 2-е изд., перераб. и доп. – СПб.: Интермедика, 2002. – Т. 1. – 408 с.
35. Мельникова И.М., Павликов А.А., Доровская Н.Л. Бронхофонографическая оценка дыхательных шумов у практически здоровых детей дошкольного возраста // Вопросы практической педиатрии. – 2006. – № 5. – С. 30–32.
36. Мизерницкий Ю.Л. Значение экологических факторов при бронхиальной астме у детей // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2002. – № 6. – С. 56–62.

37. Научно-методические аспекты обеспечения гигиенической безопасности населения в условиях воздействия химических факторов / Г.Г. Онищенко, Ю.А. Рахманин, Н.В. Зайцева [и др.]. – М.: Мед. книга, 2004.
38. Незнамова Е.Г. Экологическая токсикология: учеб. пособие. – Томск: Изд-во Томского гос. ун-та систем управления и радиоэлектроники, 2007. – 133 с.
39. Нормативно-правовая база стандартизации в здравоохранении // Экономика здравоохранения. – 1999. – № 2–3 (36).
40. О санитарно-эпидемиологической обстановке в Российской Федерации в 2009 году: Государственный доклад / Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора. – М., 2010. – 467 с.
41. Организация медико-профилактической помощи детям с аллергическими заболеваниями органов дыхания, проживающих в условиях экологического неблагополучия: пособие для врачей / ФГУН «ФНЦ МПТ УРЗН Роспотребнадзора». – Пермь, 2010. – С. 24
42. Оценка и управление риском для здоровья населения / А.Е. Кузьмина, Б.А. Кацнельсон, С.В. Ярушин [и др.] // Сб. информ.-метод. документов. – Екатеринбург, 2009. – 448 с.
43. Рахманин Ю.А., Новиков С.М., Иванов С.И. Современные научные проблемы совершенствования методологии оценки риска здоровью населения // Гигиена и санитария. – 2005. – № 2. – С. 3–8.
44. Рахманин Ю.А., Румянцев Г.И., Новиков С.М. Методологические проблемы диагностики и профилактики заболеваний, связанных с воздействием факторов окружающей среды // Гигиена и санитария. – 2001. – № 5. – С. 3–7.
45. Ревич Б.А. «Горячие точки» химического загрязнения окружающей среды и здоровье населения России / Общественная палата РФ. – М., 2007. – 192 с.
46. Савватеева О.А., Баша С.Г., Рябов С.М. Анализ влияния негативных экологических факторов на уровень заболеваемости населения г. Дубны // Современные проблемы науки и образования. – 2009. – № 6. – С. 147–154.
47. Соколин В.Л. Динамика смертности населения России // Вопросы статистики. – 2007. – № 7. – С. 3–5.
48. Социально-гигиенический мониторинг в системе медико-профилактических мероприятий у детей с бронхиальной астмой, проживающих

на промышленно развитых территориях: пособие для врачей / ФГУН «ФНЦ МПТ УРЗН Роспотребнадзора». – Пермь, 2010. – С. 24.

49. Социально-демографические потери, обусловленные смертностью населения России в период реформ (1989–2007 гг.) / В.Г. Семенова, Г.Н. Евдокушкина, Л.А. Гаврилов [и др.] // Информационно-аналитический вестник. Социальные аспекты здоровья населения. – URL: <http://vestnik.mednet.ru/content/view/103/30/> (дата обращения: 02.03.2011).

50. Стандарт диагностики бронхиальной астмы у детей, ассоциированной с негативным влиянием химических факторов техногенного и природного (йодный дефицит) происхождения: пособие для врачей / ФГУН «ФНЦ МПТ УРЗН Роспотребнадзора». – Пермь, 2010. – С. 24.

51. Стожаров А.Н. Медицинская экология. – Минск: Вышейшая школа, 2007.

52. Студеникин М.Я., Ефимова А.А. Экология и здоровье детей. – М.: Медицина, 1998. – С. 337–355.

53. Устинова О.Ю., Акатова А.А., Лужецкий К.П. Особенности лабораторных показателей у детей с бронхиальной астмой, проживающих в условиях аэротехногенной нагрузки // Экология: образование, наука, промышленность и здоровье: материалы II Междунар. науч.-практ. конф. Вестник БГТУ. – Белгород, 2004. – № 8. – С. 178–179.

54. Устинова О.Ю., Лужецкий К.П. Взаимосвязь показателей иммунного статуса и степени йодной недостаточности у детей с бронхиальной астмой // Экология и здоровье: тр. конф. – (Пермь–Казань, 14–17 мая 2003 г.). – 2003. – С.156–158.

55. Фарносова С.В. Адаптационные возможности детей с бронхиальной астмой и респираторным аллергозом, проживающих в неблагоприятных экологических и социальных условиях // Окружающая среда и здоровье: сб. статей III Всерос. науч.-практ. конф. – Пенза, 2006. – С. 196–199.

56. Фарносова С.В. Гигиеническая оценка совместного воздействия техногенных и социальных факторов на формирование и течение бронхиальной астмы у детей (на примере депрессивных угледобывающих территорий Пермского края) // Здоровье населения и среда обитания. – 2010. – № 1. – С. 30–33.

57. Федосеев Г.Б., Хлопотова Г.П. Бронхиальная астма. – М., 1988. – 272 с.

58. Формулярная система: лечение бронхиальной астмы [Электронный ресурс]. – URL: <http://www.astma.ru>, 2001 (дата обращения: 03.03.2011).

59. Цой А.Н. Ингаляционные глюкокортикоиды: эффективность и безопасность // РМЖ. – 2001. – 9. – С. 182–185.
60. Чучалин А.Г. Бронхиальная астма. – М: Медицина, 1985. – 160 с.
61. Шур П.З., Кирьянов Д.А., Кобякова О.А. Оценка факторов риска формирования заболеваний органов дыхания у детей пригородной (субурбанизированной) территории (на примере Пермского района) // Научные основы и медико-профилактические технологии обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия населения: матер. Всерос. науч.-практ. конф. – Пермь, 2007. – С. 93–102.
62. Экология и аллергопатология детей / Р.Ф. Хакимова, Н.Х. Амиров, Ф.Ф. Даутов [и др.]. – Казань: Дом печати, 2003. – 311 с.
63. Asher M.I., Weiland S.K. The International study of asthma and allergi-
sin childhood / ISAAC // *Clinical and Experimental Allergy*. – 1998. – Vol. 28, suppl. 5. – P. 52–66.
64. Benzene exposure in childhood: Role of living environments and as-
sessment of available tools / C. Protano, M. Guidotti, P. Manini [et al.] // *Environ Int.* – 2010. – 36(7). – P. 779–787.
65. Benzene in the environment: an assessment of the potential risks to the
health of the population / R. Duarte-Davidson, C. Courage, L. Rushton, L. Levy // *Occup. Environ. Med.* – 2001. – 58(1). – P. 2–13.
66. Burney P.G.J. Current questions in the epidemiology of asthma // *Asthma: Physiology, Immunology and Treatment* / S.T. Holgate [et al.]. – Lon-
don: Academic Press, 1993. – P. 3–25.
67. Cortese A.D., Spengler J.D. Ability of fixed monitoring stations to rep-
resent personal carbon monoxide exposure // *H. Journal of the Air Pollution Con-
trol Association*. – 1976. – Vol. 26. – P. 1144–1150.
68. Cough, airway inflammation, and mild asthma exacerbation /
A.B. Chang, V.A. Harray, J. Simpson [et al.] // *Arch. Dis. Child.* – 2002. – 86. –
P. 270–275.
69. Das K.K., Buchner V. Effect of nickel exposure on peripheral tissues:
role of oxidative stress in toxicity and possible protection by ascorbic acid // *Rev. Environ. Health.* – 2007. – 22(2). – P. 157–173.
70. Das K.K., Das S.N., Dhundasi S.A. Nickel, its adverse health effects &
oxidative stress // *Indian. J. Med. Res.* – 2008. – 128(4). – P. 412–425.
71. Drazen J.M., Austen K.F. Leukotrienes and airway responses // *Am. Rev. Respir. Dis.* – 1987. – 136. – P. 985–998.

72. Effects of long-term exposure to traffic-related air pollution on respiratory and cardiovascular mortality in the Netherlands: the NLCS-AIR study / B. Brunekreef, R. Beelen, G. Hoek [et al.] // *Res. Rep. Health. Eff. Inst.* – 2009. – 139. – P. 5–71.
73. Holgate S., Dahlen S-E. SRS-A to Leukotrienes, interactions // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* – 2001. – 56. – P. 781–791.
74. Jacobsen D., McMartin K.E. Methanol and ethylene glycol poisonings. Mechanism of toxicity, clinical course, diagnosis and treatment // *Med Toxicol.* – 1986. – 1(5). – P. 309–334.
75. Jammalamadaka D., Raissi S. Ethylene glycol, methanol and isopropyl alcohol intoxication // *Am. J. Med. Sci.* – 2010. – 339(3). – P. 276–281.
76. Johnson E.S., Langård S., Lin Y.S. A critique of benzene exposure in the general population // *Sci. Total. Environ.* – 2007. – 374 (2–3). – P. 183–198.
77. Kampen V., Merget R., Brüning T. Immediate type allergies due to metal – nickel // *Pneumologie.* – 2003. – 57(11). – 667–670.
78. Kraut J.A., Kurtz I. Toxic alcohol ingestions: clinical features, diagnosis, and management // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* – 2008. – 3(1). – P. 208–225.
79. Kruse J.A. Methanol poisoning // *Intensive Care Med.* – 1992. – 18(7). – P. 391–397.
80. Lack of correlation between environmental or biological indicators of benzene exposure at parts per billion levels and micronuclei induction / F.S. Violante, G. Sanguinetti, A. Barbieri [et al.] // *Environ Res.* – 2003. – 91(3). – P. 135–142.
81. Methanol intoxication. How to help patients who have been exposed to toxic solvents / R.J. Pamies, D. Sugar, L.A. Rives, A.H. Herold // *Postgrad. Med.* – 1993. – 93(8). – P. 183–184, 189–191, 194.
82. Nickel decreases cellular iron level and converts cytosolic aconitase to iron-regulatory protein 1 in A549 cells / H. Chen, T. Davidson, S. Singleton [et al.] // *Toxicol. Appl. Pharmacol.* – 2005. – 15 206(3). – P. 275–287.
83. Occupational asthma caused by chromium and nickel / M.J. Cruz , R. Costa, E. Marquilles [et al.] // *Arch Bronconeumol.* – 2006. – 42(6). – P. 302–306.
84. Occupational toxicology of nickel and nickel compounds / J. Zhao, X. Shi, V. Castranova, M. Ding // *J. Environ. Pathol. Toxicol. Oncol.* – 2009. – 28(3). – P. 177–208.

85. Ong C.N., Lee B.L. Determination of benzene and its metabolites: application in biological monitoring of environmental and occupational exposure to benzene // *J. Chromatogr. B Biomed. Appl.* – 1994. – 660(1). – P. 1–22.
86. Paasma R., Hovda K.E., Jacobsen D. Methanol poisoning and long term sequelae – a six years follow-up after a large methanol outbreak // *BMC Clin. Pharmacol.* – 2009. – Mar 27;9;5.
87. Prognostic factors in methanol poisoning / H. Hassanian-Moghaddam, A. Pajoumand, S.M. Dadgar, Sh. Shadnia // *Hum. Exp. Toxicol.* – 2007. – 26(7). – P. 583–586.
88. Prognostic factors in patients with methanol poisoning / J.J. Liu, M.R. Daya, O. Carrasquillo, S.N. Kales // *J. Toxicol. Clin. Toxicol.* – 1998. – 36(3). – P. 175–181.
89. Scherer G., Renner T., Meger M. Analysis and evaluation of trans,trans-muconic acid as a biomarker for benzene exposure // *J. Chromatogr. B Biomed. Sci. Appl.* – 1998. – 717(1–2). – P. 179–199.
90. Soluble nickel interferes with cellular iron homeostasis / T. Davidson, H. Chen, M.D. Garrick [et al.] // *Mol. Cell. Biochem.* – 2005. – 279(1–2). – P. 157–162.
91. Studies on methanol poisoning / D. Jacobsen, H. Jansen, E. Wiik-Larsen [et al.] // *Acta Med. Scand.* – 1982. – 212(1–2). – P. 5–10
92. Szczeklik A., Stevenson D. Aspirin-induced asthma: advances in pathogenesis and management // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 1999. – 104. – P. 5–13.
93. Taylor H. Gastroscopy. Its history, technique, and clinical value with report on 60 cases // *Brit. J. Surg.* – 1937. – 24. – P. 469.
94. The relationship between airway hyper-responsiveness, markers of inflammation and lung function depends on the duration of the asthmatic disease / L. Gronke, F. Kannies, O. Holz [et al.] // *Clin. Exp. Allergy.* – 2002. – 32. – P. 57–63.
95. Toxicology practice guidelines on the treatment of methanol poisoning / D.G. Barceloux, G.R. Bond, E.P. Krenzelok [et al.] // *J. Toxicol. Clin. Toxicol.* – 2002. – 40(4). – P. 415–446.
96. Wallace L. Environmental exposure to benzene: an update // *Environmental Health Perspectives.* – 1996. – Vol. 104, suppl. 6. – P. 1129–1136.
97. Weisel C.P. Benzene exposure: an overview of monitoring methods and their findings // *Chem. Biol. Interact.* – 2010. – 184 (1–2). – P. 58–66.

98. Wittkower E. Studies on the influence of emotions on the functions of the organs including observations in normal and neurotics // J. Ment. Sc. – 1935. – 81. – P. 533.

99. Yardley-Jones A., Anderson D., Parke D.V. The toxicity of benzene and its metabolism and molecular pathology in human risk assessment // Br. J. Ind. Med. – 1991. – 48(7). – P. 437–444.

ГЛАВА 3. ХРОНИЧЕСКИЙ ГАСТРОДУОДЕНИТ

3.1. Особенности формирования, клиники и диагностики хронического гастродуоденита у детей, проживающих на территориях санитарно-гигиенического неблагополучия

На протяжении последних 20 лет в РФ прослеживаются стабильные процессы ухудшения состояния здоровья детского населения. Рост заболеваемости имеет место по всем основным классам болезней (за 2008–2009 гг. на 5,7 %), в том числе по болезням органов пищеварения [9, 15, 45, 21, 78, 156]. Несмотря на некоторое снижение темпов прироста патологии желудочно-кишечного тракта (2,4 % с 2008 по 2009 г.), сохраняются общие тенденции увеличения числа впервые зарегистрированных заболеваний на 5,5 % в Центральном, Северо-Западном, Приволжском и Дальневосточном Федеральных округах [9, 10, 11, 12, 46, 47, 112, 147].

В структуре патологии пищеварительной системы заболевания желудка и двенадцатиперстной кишки составляют в настоящее время 50–65 %, а частота их выявления за последние десять лет возросла более чем на 50 % [2, 9, 10, 11, 12, 15, 109, 113, 188]. В начале нового тысячелетия распространенность болезней желудочно-кишечного тракта в РФ достигла 30,4 ‰ (2005 г.) – 24,9 ‰ (2009 г.) [45, 21, 34, 112, 143].

Важным фактором, влияющим на состояние здоровья населения, является неблагоприятная экологическая ситуация, которая регистрируется на 15 % территории страны с населением свыше 60 млн человек [1, 36, 18, 20, 52, 132].

На территориях санитарно-гигиенического неблагополучия уровень заболеваемости хроническим гастродуоденитом в 2009 г. значительно превышал среднероссийский показатель и составлял в Северо-Западном федеральном округе 27,5 ‰ (на 10 %), в Приволжском федеральном округе – 32,9 ‰ (на 32 %). В ряде административных единиц заболеваемость превышала средний по РФ показатель более чем в 1,5–2 раза (Республика Мордовия – 59,6 ‰, Ярославская область – 54,56 ‰, Республика Карелия – 53,7 ‰, Республика Башкортостан – 43,5 ‰). Данные территории характеризуются комплексом экологических проблем и относятся к субъектам Российской Федерации, на территории которых в пределах санитарно-защитных зон

промышленных предприятий проживает наибольшее количество населения [9, 10, 11, 12, 46, 47, 22]. На этих территориях отмечена негативная тенденция за последние 3 года по выбросам загрязняющих веществ в атмосферный воздух (Республика Карелия). Так, в 2009 г. к территориям «риска» по высокому загрязнению атмосферного воздуха (более 5 ПДК_{с.с.}) формальдегидом, оксидом углерода и сероводородом относились Уфа (Республика Башкортостан); Республика Мордовия, Пермский край (Приволжский ФО). В республике Башкортостан, где уровень заболеваемости превышает общероссийский почти в 2 раза, продолжает регистрироваться рост количества выбросов от передвижных источников загрязнения: в 2009 г. по сравнению с 2008 г. – на 0,17 % [1, 20, 35, 36, 93, 102, 106, 116, 148].

На территориях с высокой заболеваемостью патологией органов пищеварения особенно неблагоприятным остается состояние источников питьевого водоснабжения [150]. В 2009 г. зарегистрировано 27 территорий субъектов Российской Федерации, где доля проб воды водных объектов I категории, неудовлетворительных по санитарно-химическим показателям, превысила общероссийский показатель (21,9 %), среди них Новгородская область (Приволжский ФО), Ямало-Ненецкий АО, Республика Башкортостан, в 2009 г. по сравнению с 2008 г. ухудшились санитарно-химические показатели воды водных объектов I категории в Ямало-Ненецком и Ненецком АО, Республиках Башкортостан и Калмыкии [3, 20, 54, 93, 102, 116].

Показатели химического и биологического загрязнения воды водопроводной сети в 2009 г. превышали среднероссийские в 1,5 раза и более в Карелии (доля проб, не соответствующих гигиеническим нормативам по санитарно-химическим показателям, 52,5 %, по микробиологическим показателям – 9,7 %). Кроме того, показатель «доля проб почвы, не соответствующих гигиеническим нормативам по паразитологическим показателям» значительно выше среднего значения по Российской Федерации (1,8 %) в Ярославской области [20, 102, 106, 118, 127].

Следует отметить, что на территориях относительного экологического благополучия уровень гастроэнтерологической заболеваемости ниже среднероссийского и составлял в 2009 г. от 17,4 % (Рязанская обл.) до 22,5 % (Краснодарский край) [118].

Согласно литературным данным на территориях санитарно-гигиенического благополучия отмечается повышенная распространенность хронических гастродуоденитов у детей в возрасте 5–6 [144, 145] и 9–12 лет, т.е. в периоды наиболее интенсивных морфофункциональных изменений в детском организме, когда вследствие неравномерного роста отдельных органов

и систем возникает дезинтеграция роста [3, 4, 42, 34, 53, 72, 73]. В клинической практике все чаще регистрируются заболевания, ранее не свойственные детям, – в 2,5 раза увеличился удельный вес тяжелых форм гастродуоденитов, сопровождающихся развитием множественных эрозий и субатрофий (атрофий) слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки, в 2,1–2,8 раза – язвенной болезни [79, 115, 153, 160, 164]. Заболевания органов пищеварения приобретают прогрессивное течение, нередко осложняются, способствуя инвалидизации с детства [29, 41, 49, 50, 53, 546 190].

Проведенные до настоящего времени многочисленные исследования этиопатогенетических аспектов хронической гастродуоденальной патологии включали, как правило, изучение монофакторного или комплексного влияния инфекционных, алиментарных и социальных агентов и недостаточно учитывали роль качества среды обитания [72, 73, 98, 102, 106, 116, 201]. Между тем болезни гастродуоденальной локализации рассматриваются на сегодняшний день как маркеры санитарно-эпидемиологического неблагополучия среды обитания [123, 52, 150, 151, 170, 171, 196].

Желудочно-кишечный тракт так же, как и кожа и органы дыхания, является барьером между химическими веществами и внутренней средой организма [4, 9, 37, 38, 80, 1186 190]. Однако в отличие от других барьеров желудочно-кишечный тракт является не только механическим препятствием для чужеродных веществ. Токсичное вещество может изменяться в просвете кишки под действием микробов и ферментов, вторично выделяться в просвет кишечника после метаболизма в печени и в кишечных эпителиоцитах, обратно всасываться в кровоток [8, 9, 38, 189, 190]. Иными словами, поступая в желудочно-кишечный тракт, химические токсиканты всасываются и по системе воротной вены попадают в печень, где подвергаются воздействию ферментов микросомальной системы, и в конечном итоге их метаболиты выделяются в составе желчи в просвет двенадцатиперстной кишки [69, 82, 176]. В кишечнике химические токсиканты и их метаболиты взаимодействуют с компонентами желудочного, поджелудочного и кишечного сока, химуса и микроорганизмами [9, 30, 37].

Токсиканты экзогенного происхождения преимущественно гидрофобны, и при отсутствии механизма их элиминации возможно проникновение гидрофобных соединений через клеточные мембраны с последующим формированием синдрома хронической интоксикации [30, 69, 103, 154]. Следствием интоксикации могут являться воспалительные и дисрегенераторные процессы гастродуоденальной локализации [9, 94]. При воздействии химических соединений в первую очередь страдают системы поддержания го-

меостаза [37, 176]. Комплекс биохимических реакций, направленных на метаболизм и трансформацию токсических соединений экзогенного и эндогенного происхождения, определяет в известной мере развитие адаптационных и компенсаторных процессов при действии токсикантов. Нарушение согласованности этапов биотрансформации, являясь одним из общих механизмов эндогенной интоксикации, способствует поддержанию воспаления и дисрегенерации при гастроэнтерологических заболеваниях [53, 69, 154].

Механизм повреждающего действия токсикантов при экзогенном поступлении в организм является сложным и неоднозначным [29, 48, 69, 103, 136, 152, 154]. В то же время при всем многообразии химических веществ выделяют общие механизмы реализации их патогенного действия на клеточном и молекулярном уровнях. Это, прежде всего, генотоксический (нарушение структуры и процессов репарации ДНК), ферментотоксический (за счет связывания SH-групп ферментов или вытеснения эссенциальных металлов из металлоферментов) и мембранотоксический [37, 48, 69].

Мембранная концепция токсического действия исходит из предпосылки, что большинство токсикантов обладает сильным прооксидантным действием. Развитие хронических заболеваний ЖКТ у детей сопровождается повреждением тканей вследствие избыточного образования в них активных форм кислорода (АФК) [69, 134, 136]. Основным источником образования АФК в гастродуоденальной зоне являются полиморфноядерные лейкоциты, инфильтрировавшие слизистую оболочку желудка и ДПК [146, 99]. Снижение активности системы антиоксидантной защиты организма или ее несостоятельность способствуют повышению активности свободно-радикальных процессов и усиленному образованию токсических продуктов, вызывающих мембранодеструктивный эффект и освобождение медиаторов воспаления [136, 99]. Известно, что внутри клетки ПОЛ непосредственно катализируются ионами металлов с переходной валентностью (мышьяк, хром, железо) [48, 69, 99, 194]. Повышенное содержание этих металлов вызывает усиление процессов окисления мембранных фосфолипидов [87, 154]. С другой стороны, клеточные антиоксидантные ферменты (супероксиддисмутаза, глутатионтрансфераза, каталаза), некоторые компоненты плазмы (трансферрин, церулоплазмин, альбумин), малые водорастворимые антиоксидантные компоненты (мочевая кислота, билирубин, аскорбиновая кислота) и жирорастворимые витамины (токоферол, ретинол, бета-каротин) способны связываться с металлами, обладающими переходной валентностью, и теряют свою способность нейтрализовать активные радикалы [48, 87, 99].

Под действием ряда тяжелых металлов (ртуть, свинец, никель, кобальт и др.) ПОЛ может усиливаться, что на фоне снижения антиокислительных свойств сыворотки крови приводит к повышению уровня МДА и снижению фракции восстановленного глутатиона [69, 87, 99]. При истощении естественных антиоксидантов (аскорбиновой кислоты и токоферола) в клетках этот процесс усугубляется, что, в конечном итоге, приводит к мембранопатологическим эффектам [87, 99]. Дисбаланс ряда эссенциальных микроэлементов, в частности, дефицит меди и цинка, входящих в состав антиокислительных ферментов (супероксиддисмутазы, каталазы, глутатионпероксидазы), также приводит к нарушению стабильности цитомембран, усилению процессов пероксидации и, как следствие, усугублению течения гастрита и гастродуоденита [57, 69, 99]. Дефицит цинка приводит к усиленному накоплению ряда металлов-антагонистов – свинца, кадмия, меди, железа, обладающих также мембрано- и ферментоповреждающим действием [87, 99].

Результатом мембрано- и ферментопатологического действия тяжелых металлов (свинца, никеля, хрома) является нарушение функции митохондрий, приводящее к снижению продукции макроэргов, уменьшению соотношения АТФ/АДФ, падению активности АТФ-зависимых ферментных систем и прежде всего К-Na-АТФазы, на долю которой приходится около 1/3 всей клеточной АТФ, а также Са-Mg-АТФазы. Изменение активности АТФаз ведет к электролитным нарушениям и, в конечном итоге, к изменению мембранного потенциала клетки [87, 99]. Блокируя систему Na^+ , K^+ -АТФазу энтероцитов, данные металлы являются сильными повреждающими агентами для эпителия тонкой кишки, вызывающими деградацию и хронический воспалительный процесс [87, 134]. Деструктивные изменения гастродуоденальных эпителиоцитов и нарушение процессов активного транспорта и энергообеспечения обуславливают нарушение инкреторной и секреторной функций желудка и ДПК [53, 69, 87, 99, 134].

Патогенетический механизм генотоксического действия на органы гастродуоденальной зоны обусловлен способностью отдельных химических соединений (бензол, формальдегид, никель, хром, кадмий) взаимодействовать с нуклеофильными группами нуклеиновых кислот (главным образом с ДНК, РНК) и другими биомacroмолекулами клетки, что приводит к нарушению синтеза и повреждению структуры, вследствие чего наступают устойчивые экспрессии генома клетки [37, 53, 136, 154, 163, 194]. Нарушение процессов репарации происходит либо в результате прямого связывания с ДНК и образования аддуктов, либо опосредованно (через свободные гидро-

кисирадикалы, альдегиды) – в результате вторичного повреждения ДНК [136]. В результате происходит угнетение продукции клеток, развитие их неполноценности, нарушение хромосомных структур и возникновение хромосомных aberrаций, лежащих в основе клеточной пролиферации [69, 87, 192].

В патогенезе формирования гастродуоденальной патологии, обусловленной воздействием неблагоприятных санитарно-гигиенических факторов среды обитания, важное значение имеют пути и механизмы поступления промышленных токсикантов в организм человека [19, 53, 59, 136, 171, 187]. Несомненно, для органов пищеварения значимым является энтеральный путь поступления промышленных токсикантов в организм. В то же время в исследованиях М.А. Софроновой (2008) установлено, что на территориях с комбинированным воздействием химических факторов техногенного происхождения аэрогенный путь поступления остается приоритетным. При этом патогенетически значимым для формирования хронической гастродуоденальной патологии является хроническое воздействие химических соединений, в том числе тяжелых металлов, ароматических и галогенизированных углеводородов, фенолов, фторидов [37, 59, 69, 138, 139, 149].

Никель. Поступление никеля в организм в избыточных количествах может представлять опасность для здоровья [48, 103, 141, 176]. Установлено косвенное воздействие никеля на организм через симбиотические микроорганизмы и ферменты пищеварительного тракта и его прямое участие в метаболизме кишечной микробной флоры [69, 103]. При избыточном поступлении солей никеля в организм с питьевой водой формируются морфофункциональные реакции, особенно отчетливо выявляющиеся в ЖКТ [48, 131, 141]. Происходят дистрофические изменения эпителия верхушечных отделов ворсин, инфильтрация стромы плазматическими и лимфоидными клетками, увеличение количества гликопротеидов на поверхности эпителия и в бокаловидных клетках, повышение содержания РНК в апикальных отделах эпителия ворсин. В тонком кишечнике обнаруживается значительно выраженная пролиферация лимфогистиоцитарных элементов в строме ворсинок. В поджелудочной железе, наряду с развитием компенсаторных процессов в виде повышения содержания РНК в ацинарных клетках, в островках Лангерганса наблюдаются процессы карioreкиса, разрастание лимфоидной ткани вокруг сосудов и выводных протоков [48, 69, 103, 141, 176].

Хром – микроэлемент, соединения которого обладают различной степенью токсичности для человека. Соединения хрома (VI) более интенсивно абсорбируются через легкие и ЖКТ, легче по сравнению с хромом (III). На

всасывание хрома оказывают влияние цинк и железо. При недостатке этих элементов усвоение хрома возрастает, а при их одновременном поступлении снижается, что свидетельствует об общих путях поступления цинка, железа и хрома. Взаимный антагонизм на уровне всасывания существует и между хромом и ванадием [48, 69, 103, 141, 155, 176, 194].

При избыточном поступлении хрома в организм существенно нарушается биологический процесс окисления, наблюдается угнетение тканевого дыхания, в том числе в эпителиоцитах желудочно-кишечного тракта, наиболее чувствительных к гипоксии [48, 141, 176, 194]. Действие хрома на слизистую оболочку способствует нарушению секреторной и моторной функций желудка, появлению воспалительных изменений и частому развитию гастродуоденитов [53, 69, 141, 155, 194]. Отмечается угнетение кислотообразующей функции при незначительном изменении пепсинообразования. У детей с эрозивным и поверхностным гастродуоденитом высокий уровень в крови хрома коррелирует с выраженностью вегетативных нарушений. Доказана статистически значимая связь концентрации хрома в крови с особенностями клинической картины заболевания (ранние боли, сезонность обострений, запоры, длительность патологического процесса) и с нарушениями органов холедохо-панкреатической зоны. В кровяном русле хром специфически связывается с трансферрином, который служит переносчиком не только железа, но и хрома, что приводит к развитию у больных с ХГД анемии [48, 69, 103, 141, 155, 194].

Марганец входит в состав активного центра многих металлоферментов, в частности, является кофактором Мп-супероксиддисмутазы – фермента, обеспечивающего инактивацию супероксид аниона (важного генотоксичного радикала), а также потенциального ингибитора апоптоза [48, 98, 141]. При экспозиции марганца наблюдаются хронические гастриты со склонностью к атрофии с пониженной желудочной секрецией, нарушение белковообразовательной функции печени, витаминного и углеводного обменов (гипогликемизирующий эффект) [48, 57, 69, 141]. Неорганические соединения марганца выводятся, в основном, через ЖКТ с желчью, часть которой реабсорбируется в процессе кишечной циркуляции, частично – с соком поджелудочной железы. Марганец концентрируется в митохондриях, при этом наиболее высокие его концентрации образуются в печени, поджелудочной железе, кишечнике, почках [48, 69, 98, 141].

Свинец угнетает процессы клеточного дыхания, фосфорилирования и активного транспорта, способствуя функциональным и морфологическим изменениям в митохондриях [48, 69, 103]. Помимо этого, ионы Pb^{2+} связы-

ваются с сульфгидрильными, фосфатными и карбоксильными группами мембраны, увеличивают ее жесткость и снижают устойчивость к осмотическому шоку [48, 103, 141]. Связывание свинца с митохондриальными мембранами способствует подавлению их энергетизации, что приводит к аномальным изменениям эпителиальных клеток ЖКТ, снижению секреторной и инкреторной функций желудка и поджелудочной железы [48, 141, 176]. Свинец оказывает прямое влияние на окислительные системы и структуру митохондрий печеночных клеток и не прямое – на внутридольковое кровообращение [48, 103, 176]. Особенности функционального состояния желудка при экспозиции свинца являются гиперсекреция соляной кислоты, натошак и парадоксальная реакция на раздражитель, диссоциация кислотообразующей и ферментативной функций, снижение кислотообразования и повышение выделения пепсина. При длительном действии небольших концентраций свинца постепенно развивается гипосекреторное состояние главных пищеварительных желез, что предрасполагает к развитию гастрита и язвенной болезни желудка, которые при длительном течении впоследствии могут привести к злокачественному перерождению клеток [6, 55, 115, 141]. При обсуждении возможных механизмов нарушений функционального состояния органов пищеварения при воздействии свинца многие авторы указывают на изменение нервной регуляции желудочных желез, возможно, в связи с дистрофическими изменениями в солнечном сплетении и интрамуральных ганглиях тонкой кишки. Предполагаются также изменения в гуморальных регуляторных механизмах – в активности ферментов карбоангидразы и АТФ, играющих важную роль в секреции бикарбонатов и соляной кислоты. Можно предполагать влияние свинца на кальциевые каналы, обеспечивающие секрецию ферментов и электролитов железами желудка и поджелудочной железой [48, 69, 103, 141].

Ванадий. Избыточное поступление ванадия в организм обычно связано с экологическими и производственными факторами. Установлено, что ванадий, воздействуя на органы пищеварения, может тормозить синтез жирных кислот, подавлять образование холестерина. Ванадий ингибирует ряд ферментных систем пищеварительного тракта, тормозит фосфорилирование и синтез АТФ в эпителиоцитах, снижает уровень коферментов А и Q, стимулирует активность моноаминоксидазы и окислительное фосфорилирование в слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта [23, 48, 69, 103, 141].

Особое внимание привлекает действие ванадия на печень и поджелудочную железу. Ванадий оказывает многообразные эффекты на ряд ферментов, что было показано как на гомогенатах тканей, так и в эксперимен-

тах на изолированных клеточных препаратах – культуре адипоцитов и гепатоцитов [30, 48]. Было показано, что ванадий стимулирует захват глюкозы и ее окисление в адипоцитах крысы, синтез гликогена в печени и диафрагме и ингибирует глюконеогенез в печени. В дальнейшем двумя независимыми группами исследователей было установлено, что эти эффекты ванадия на транспорт глюкозы в гепатоцитах не были связаны с его известным свойством ингибировать Na^+/K^+ -АТФазу. В то же время окончательно не изучено влияние разнообразных соединений ванадия *in vivo* на клеточный рост, клеточную трансформацию, онкогенез, функции рецепторов не изучены в деталях вплоть до настоящего времени [48, 69, 103, 141].

Ванадат тормозил выработку глюкозы в перфузируемой печени крысы и усиливал гликолиз, влияя на различные ферменты гликолиза и глюконеогенеза. Например, ванадат ингибирует активность глюкозо-6-фосфатазы, стимулирует активность 2,3-бисфосфоглицератфосфатазы и противодействует влиянию глюкагона на активность 6-фосфофрукто-2-киназы в гепатоцитах и адипоцитах крысы. Инсулиноподобное действие ванадия распространяется также и на пути метаболизма липидов. Ванадий ингибирует липолиз [30, 48] и стимулирует липогенез в адипоцитах. В гепатоцитах соли ванадия активируют гликогенсинтазу, но инактивируют фосфорилазу [30, 69]. Кроме того, ванадий блокирует транспорт аминокислот в тонком кишечнике [48, 103, 141].

При хронических интоксикациях общерезорбтивное действие ванадия проявляется в бледности кожных покровов, зеленовато-серой окраске языка, функциональных сдвигах со стороны пищеварительной, дыхательной, сердечно-сосудистой и нервной систем. Заболевание сопровождается диспротеинемией, гипохолестеринемией, гиповитаминозом, уменьшением активности сульфгидрильных групп крови, лейкопенией. Последнее десятилетие изучается действие ванадия на механизмы апоптоза в печеночных клетках и слизистой желудочно-кишечного тракта [44, 69, 103, 141].

Медь. При избыточном поступлении в организм медь обладает широким спектром токсического действия с многообразными клиническими проявлениями. Решающую роль в механизме токсического действия меди играет способность ее ионов блокировать SH-группы белков, в особенности ферментов. Высокая гепатотоксичность меди и ее соединений связана со способностью повышать проницаемость мембран митохондрий. Локализация меди в лизосомах гепатоцитов также способствует ее избирательной гепатотоксичности. При экспозиции соединениями меди могут встречаться

аутоиммунные реакции и нарушения метаболизма моноаминов, снижение фагоцитарной активности лейкоцитов [66, 67, 74, 103, 141], титра лизоцима и бактерицидной активности сыворотки крови, развиваются заболевания желудочно-кишечного тракта [67, 103, 107].

Цинк. Цинк входит в состав супероксидисмутазы, поэтому многие авторы относят его к антиоксидантам [103, 141]. Наиболее изучен метаболизм цинка у детей. При неблагоприятном течении ХГД у детей отмечается снижение содержания цинка в сыворотке крови [48]. Установлены достоверные различия содержания цинка в желчи и сыворотке крови в зависимости от степени поражения билиарного тракта [107]. Содержание цинка в сыворотке крови снижается при гипомоторной дискинезии желчевыводящих путей и хроническом холецистите, что связано с нарушением его всасывания в тонком кишечнике. Отмечается увеличение выделения цинка с желчью при холецистохолангите за счет мембранодеструктивных процессов [141]. Дефицит цинка приводит к усиленному накоплению железа, меди, кобальта, свинца [107].

Патогенетический механизм действия ряда органических соединений (бензола, ксилола и его изомеров, фенола, формальдегида) на органы гастродуоденальной зоны, по мнению большинства авторов, является опосредованным, осуществляемым через нарушение нейрогуморальной регуляции [37, 38, 40, 39, 167]. Кроме этого, одним из механизмов секреторных нарушений в желудке и ДПК при экспозиции ароматическими углеводородами может быть расстройство обменных процессов в слизистой оболочке, о чем, по мнению ряда авторов, свидетельствует повышенное содержание аммиака, фосфатов и молочной кислоты в желудочном соке [37, 38, 40, 39].

Бензол. К числу его токсичных эффектов относится и поражение органов ЖКТ. Высокие концентрации вызывают умеренно выраженный гастрит, уплощение эпителиальной складчатости железистого отдела желудка, повышение секреции желудочного сока с понижением его кислотности и переваривающей способности [30, 39, 69, 176].

При хроническом воздействии малых концентраций бензола изменения в органах и системах носят в основном функциональный характер и обусловлены первичным поражением ЦНС. Выявляются нарушения белкового обмена (повышение показателей тимоловой пробы, увеличение содержания γ -глобулинов и снижение α_1 -глобулинов), липидного (повышение показателей холестерина и фосфолипидов) и ферментного (повышение показателей изофермента ЛДГ-5, γ -глутамилтранспептидазы) обменов. Неко-

торые авторы рассматривают расстройства пищеварения при интоксикации бензолом как вегетативные, появляющиеся еще до сколько-нибудь заметных изменений со стороны органов мишеней (кровь, ЦНС). Со стороны желудочно-кишечного тракта наблюдается повышение уровня гастрина в крови, понижение секреции желудочного сока, нарушение секреции поджелудочной железы. По многим данным, довольно рано поражается печень, часто в виде жировой дистрофии, степень поражения ее часто соответствует длительности экспозиции [30, 69, 163, 176].

Фенол. При поступлении в организм повышенная концентрация в крови быстро нормализуется в связи с переходом фенола в ткани, где он обнаруживается в свободном и связанном состоянии. Раздражая слизистую оболочку ЖКТ, способствует формированию гастритов, нарушению автоматизма пилородуоденальной моторики, функции печени, белкового обмена, вызывает аутоиммунные сдвиги [66, 67, 69, 74, 149].

Ксилол, толуол. Толуол является ядом общетоксического действия. В силу высокой растворимости в жирах накапливается в клетках ЦНС, печени, изменяет проницаемость клеточных мембран. При хронической интоксикации толуолом отмечается нарастание содержания продуктов ПОЛ в крови и органах – гидроперекисей липидов (ГПЛ) и малонового диальдегида (МДА), что связано с генерацией активных форм кислорода из-за усиления функционирования микросомальных монооксигеназ (МОГ), участвующих в детоксикации. В процессе биотрансформации толуола отсутствует глутатионовая конъюгация. Метаболизируется в печени и выводится с мочой в виде метаболитов. Воздействие на органы желудочно-кишечного тракта опосредовано воздействием на ЦНС, формирующиеся вегетативные дисфункции нарушают моторную и секреторную функцию желудка, поджелудочной железы. Активация ПОЛ в слизистой оболочке является причиной гастритов, дуоденитов, энтеритов. При длительном воздействии толуол способствует поражению печени и поджелудочной железы в виде жировой инфильтрации, с последующим формированием фиброза [30, 69, 150, 176].

Формальдегид. Оказывает общетоксическое и кожно-резорбтивное действие, вызывает поражение ЦНС, легких, печени, почек, органов зрения [30, 176]. В эксперименте при хроническом поступлении формальдегида отмечаются дистрофические изменения в слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта. Потенциальный канцероген. Способен вызвать рак горла, носа, желудка и кишечника. Он обладает раздражающим, аллергенным, мутагенным, эмбриотоксичным, сенсибилизирующим, канцерогенным действием [30, 69, 74, 150].

Фториды. Соединения фтора оказывают декальцинирующее действие на протоплазму клетки, что приводит к усилению проницаемости сосудов, нарушению нервно-мышечной проводимости, ингибированию ферментативных процессов. Существенным является взаимодействие фтора с другими элементами: марганцем, магнием, железом, цинком, что приводит к энзимопатиям [30, 69, 176]. Фториды влияют на нарушение углеводно-фосфорного обмена, которое сочетается, как правило, с нарушением кальциевого обмена. Следовательно, не только местное, но и общее воздействие фтора способствует снижению защитной функции и развитию воспалительных реакций со стороны слизистой оболочки ЖКТ. Выраженное действие оказывает фтор на секреторную функцию желудка. Являясь универсальным активатором аденилатциклазной системы, фтор в нетоксичных дозах приводит к повышению функции и гиперплазии обкладочных клеток слизистой оболочки желудка, что проявляется хроническим эрозивным гастритом. В детском возрасте преобладают функциональные расстройства желудка и гастриты.

Метанол. Метиловый спирт быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта и абсорбируется с кожи, достаточно равномерно распределяется в тканях, наибольшая его концентрация определяется в богатых жидкостью органах. Метиловый спирт значительно медленнее окисляется алкогольдегидрогеназной системой (скорость окисления метанола составляет 25 мг/кг массы тела в час), поэтому в биосредах определяется в неизменном виде до 3–5 и даже 7 суток. В течение нескольких суток метанол может элиминироваться слизистой желудка и повторно всасываться в кровь. Особую токсичность метилового спирта обычно связывают с образованием из него в организме формальдегида и муравьиной кислоты, хотя отдельные авторы указывают на главную роль самого метилового спирта, длительно циркулирующего в крови в неизменном виде [30, 69, 150, 176]. Образующийся в организме формальдегид нарушает окислительное фосфорилирование, следствием чего является торможение анаэробного гликолиза и дефицит АТФ [150]. Муравьиная кислота также является мощным ингибитором тканевого дыхания, причем это ее действие усиливается в условиях ацидоза. В то же время метаболический ацидоз и сам по себе блокирует клеточное дыхание.

В метаболизме метанола особую роль играет фолиевая кислота – один из кофакторов окисляющих метанол ферментных систем. Известно, что по сравнению с другими млекопитающими у человека депо фолиевой кислоты в печени сильно редуцировано и почти полностью отсутствуют ферменты

ее обмена. В экспериментальных исследованиях на крысах и обезьянах, выполненных К. Lavelle (1977) и R. McMartin (1977), было показано, что при введении метанола животным, получавшим пищу с низким содержанием фолиевой кислоты, накопление муравьиной кислоты происходило гораздо более интенсивно, чем у животных контрольной группы. Интересно и то, что применение тетрагидрофолиевой кислоты до или сразу после введения метилового спирта позволяло существенно снизить в крови концентрацию муравьиной кислоты. У лиц с неполноценным питанием и алиментарной недостаточностью клиническая картина отравления метанолом развивается более быстро и тяжело. Эффект на органы ЖКТ опосредован. В основном имеет значение гипоксическое повреждение эпителия желудка и кишечника, которое проявляется дистрофическими или дегенеративными изменениями слизистой оболочки [69, 150, 176].

Этилбензол. Поступает в организм при вдыхании его паров и путем абсорбции через неповрежденную кожу. Попадание этилбензола в пищу или воду также может привести к быстрому всасыванию через пищеварительный тракт. Он интенсивно сатурируется в организме (в пределах 30–40 минут), распределяется по всем органам и быстро выводится (85 % за 24 часа) с мочой (71 % в форме продуктов окисления виниловой группы – гиппуриновой и миндальной кислот) или с выдыхаемым воздухом (10 %). В небольших количествах он обнаруживается в кале. Хроническое воздействие этилбензола, помимо раздражающего действия на кожу, слизистые оболочки и глаза, приводит к поражению печени и почек. Длительная экспозиция вызывает астеноневротические расстройства (усталость, головную боль) и воспаление слизистых оболочек дыхательных путей. Воздействие на желудочно-кишечный тракт опосредовано вегетативными расстройствами, что приводит к формированию функциональных нарушений гастродуоденальной зоны [39, 69, 114, 150, 176].

Таким образом, большое количество химических веществ промышленного происхождения оказывают либо непосредственное влияние на органы желудочно-кишечного тракта, обусловленное специфическим токсическим действием, либо опосредованное (например, через нарушение процессов вегетативного регулирования), что может послужить причиной усугубления уже имеющейся патологии или способствовать формированию хронических заболеваний органов пищеварения, в том числе хронических гастродуоденитов [81, 120, 150, 168, 176].

При проведении комплексной оценки влияния гигиенических факторов среды обитания на патогенез хронической гастродуоденальной патоло-

гии, проведенной в ФГУН «ФНЦ МПТ УРЗН Роспотребнадзора», дана санитарно-гигиеническая характеристика территорий с высоким риском по гастроэнтерологической заболеваемости [123].

Согласно данным М.А. Софроновой, М.А. Земляновой и соавт. (2008) территория проживания детей с ХГД, обусловленным неблагоприятным воздействием санитарно-гигиенических условий, характеризовалась развитой промышленностью преимущественно химического, коксохимического и металлургического профиля. Источниками поступления загрязняющих веществ (метилового спирта, формальдегида, ацетальдегида, ароматических углеводородов, фенола, фтористых соединений, марганца, хрома) в атмосферный воздух являлись предприятия по производству метанола, кокса и продуктов их переработки [23, 138, 139, 140, 150].

На этих территориях в атмосферный воздух с пылегазовыми выбросами поступает ежегодно более 6,5 тыс. тонн вредных веществ (до 85 наименований), в том числе I–II классов опасности для здоровья: соединения свинца, хрома⁶⁺, алюминия, марганца, ванадия, бенз(а)пирен, сероводород, фтористые соединения, бензол, этилбензол, толуол, ксилол, фенол, формальдегид и другие. Уровень загрязнения атмосферного воздуха на данных территориях оценивался как высокий (ИЗА=6,7...9,1).

Качество атмосферного воздуха характеризовалось превышением гигиенических нормативов в селитебных зонах территории города по содержанию химических элементов, критическими органами-мишенями для которых является желудочно-кишечный тракт: по формальдегиду, бенз(а)пирену, этилбензолу – 1,0–2,0 ПДК_{с.с.}; свинцу, пятиокиси ванадия – 1,5–13,0 ПДК_{с.с.}; по марганцу – 1,1–1,8 ПДК_{м.р.} В атмосферном воздухе регистрировался фенол, бензол на уровне 0,3–0,5 ПДК_{с.с.}, толуол, ксилол, метанол, хром, марганец, свинец – 0,01–0,05 ПДК_{с.с.}

Расчетные концентрации загрязняющих веществ в атмосферном воздухе селитебной зоны по бензолу, ксилолу, фенолу, формальдегиду, ацетальдегиду, метиловому спирту установлены на уровне 0,05–0,13 ПДК_{м.р.}, по пятиокиси ванадия, хрому, никелю, марганцу – 1,1–4,0 ПДК_{м.р.}

Большое значение в генезе болезней органов пищеварения на территориях санитарно-гигиенического неблагополучия имело систематическое поступление химических веществ с питьевой водой, особенно металлов, на уровне 0,5–1,1 ПДК_{в.в.} (свинец, алюминий, мышьяк), относящихся к I–II классам опасности; регистрировалось превышение гигиенических нормативов по меди, марганцу, железу, хрому, нефтепродуктам на уровне 1,3–10 ПДК_{в.в.};

соединений меди – до 2,0 ПДК_{в.в.}. Согласно данным санитарно-гигиенического мониторинга питьевая вода по химическому составу в ряде проб (8,7–18,0 %) не удовлетворяет требованиям СанПиН 2.1.4.1074-01 «Питьевая вода». Анализ содержания химических компонентов выявляет наличие в питьевой воде железа (0,03–0,07 мг/дм³), марганца (0,01–0,03 мг/дм³), меди (0,02–0,03 мг/дм³) и др.

Согласно результатам проведенных натурных исследований суточная доза химических веществ на территориях с высоким риском формирования ХГД складывается преимущественно из доз поступления загрязняющих веществ (ароматические углеводороды, фенол, ацетальдегид, метанол, фтористые соединения, соединения свинца, ванадия, хрома⁶⁺, марганца, алюминия) ингаляционным путем.

В то же время многосредовое воздействие (с питьевой водой и атмосферным воздухом) химических веществ определено для соединений марганца, свинца, алюминия, меди¹⁺, хрома⁶⁺. Сравнительная оценка опасности хронического воздействия загрязняющих веществ по суммарному индексу указывает на высокую вероятность поражения органов желудочно-кишечного тракта (ТНІ=1,407...3,65). При этом приоритетной средой воздействия является атмосферный воздух, а приоритетным путем поступления химических веществ в организм – ингаляционный (долевой вклад составлял 85,4–99,8 %).

Таким образом, в данных работах было установлено, что химическими веществами, представляющими опасность для развития неблагоприятных ответных реакций со стороны желудочно-кишечного тракта при комбинированном и многосредовом поступлении, являются бензол, толуол, ксилол, этилбензол, фенол, метанол, формальдегид, ацетальдегид, ванадий, свинец, марганец, хром, медь, алюминий, фтористые соединения.

Несомненно, проживание на территориях с комбинированным многосредовым воздействием химических веществ обуславливает контаминацию биосред, имеющую непосредственное отношение к формированию хронического гастроуденита, и предопределяет клинические и морфофункциональные особенности заболевания [17, 59, 72, 75, 120, 131, 150].

Как было продемонстрировано в ходе проведенных исследований, у больных хроническим гастроуденитом, проживающих на территориях санитарно-гигиенического неблагополучия (группа I), обнаружено повышенное содержание в крови свинца, хрома, никеля, марганца, а также меди и цинка, являющихся токсичными, условно-эссенциальными и эссенциальными элементами [72, 75, 150].

Уровень содержания данных химических веществ статистически достоверно превышал референтный, а также уровень, определяемый у детей с ХГД, не обусловленным воздействием неблагоприятных техногенных факторов (группа II) (прил. к гл. 3.1, табл. 1).

При этом концентрация химических веществ у детей с ХГД, обусловленным воздействием неблагоприятных химических техногенных факторов, была значительно выше, чем у больных ХГД, проживающих на территориях санитарно-гигиенического благополучия: никеля в крови – в 1,4 раза ($p \leq 0,001$), марганца – в 2,2 раза ($p \leq 0,001$), свинца – в 1,6 раза ($p \leq 0,001$), хрома – в 7,1 раза ($p \leq 0,001$), цинка – в 1,1 раза ($p \leq 0,01$). Содержание эссенциальных металлов меди и цинка регистрировалось на уровне ниже референтных значений в 1,6 и 1,3 раза соответственно.

Аналогичная ситуация складывается и с содержанием органических соединений. Достоверно повышался относительно показателей больных ХГД, независимого от воздействия техногенных факторов, уровень в крови метилового спирта в 3,5 раза ($p \leq 0,001$), ацетальдегида – в 1,5 раза ($p \leq 0,01$), фенола в моче – в 3,9 раза ($p \leq 0,001$), фторид иона в моче – в 1,7 раза ($p \leq 0,03$).

Присутствие техногенных органических соединений в биосредах усиливало отрицательные эффекты воздействия на организм ребенка токсичных металлов, особенно при возникающем дефиците жизненно важных макро- и микроэлементов. Как известно, органические токсиканты в силу своих выраженных липолитических эффектов способствуют изменениям в барьерных тканях, органах-мишенях и, как следствие, в регуляторно-адаптивных системах, что в конечном итоге приводит к нарушению детоксикационной, ферментативной, экскреторной и других функций желудочно-кишечного тракта [22].

Необходимо отметить, что при ХГД, не зависящем от неблагоприятных воздействий техногенных химических факторов, отсутствуют значительные различия показателей содержания химических элементов от фонового уровня (прил. к гл. 3.1, табл. 2).

В крови у детей с ХГД II группы с фоновыми региональными показателями определялись концентрации марганца, свинца, хрома, никеля, меди на уровне достоверно более низких по сравнению с фоновыми региональными показателями; не идентифицировались ароматические углеводороды (бензол, толуол, этилбензол, о-, м-, п-ксилолы), алифатические альдегиды (масляный и пропионовый), одноатомные спирты жирного ряда (бутиловый, изобутиловый, пропиловый).

Присутствие метилового спирта, ацетальдегида и ацетона в крови, а также фенола и фторид-иона в моче отмечалось на уровне достоверно ниже фоновых региональных показателей (прил. к гл. 3.1, табл. 3).

Наличие формальдегида у детей с ХГД, проживающих в условиях санитарно-гигиенического благополучия, в концентрациях, статистически достоверно отличающихся от фоновых уровней, возможно, связано с его эндогенным образованием в ходе обменных процессов и метаболизма соединений [35].

Неблагоприятные условия проживания, низкий материальный уровень семьи, несоблюдение режимных поведенческих моментов могут способствовать контаминации биосред химическими веществами промышленного происхождения [59, 72, 75]. Как показали исследования, в отличие от больных с неотягощенным течением ХГД, потенцирующее влияние на процессы кумуляции химических веществ в организме оказывают проживание в центральных районах города (41,7 и 13,5 %; $p=0,003$, $OR=4,59$) и неудовлетворительные жилищные условия (24,2 и 9,0 %; $p\leq 0,05$). Наличие крупных автомагистралей вблизи от места проживания (29,2 и 12,5 %; $p\leq 0,05$, $OR=2,89$), расположение школы или ДДУ вблизи промышленной зоны (40,3 и 38,7 %; $p=0,08$, $OR=1,2$), отдых во время каникул в городе (25,3 и 13,5 %; $p\leq 0,05$, $OR=2,16$) могут существенно влиять на процессы формирования ХГД. Дополнительным неблагоприятным фактором, способствующим формированию ХГД в условиях воздействия загрязнений среды обитания, является редкое использование оздоровительных мероприятий, таких как санаторно-курортное лечение (5,06 и 8,1 %; $p=0,8$, $OR=1,65$), выезд на морское побережье (20,2 и 29,7 % соответственно; $p=0,07$, $OR=1,66$), в деревню (12,6 и 16,2 % соответственно; $p=0,4$, $OR=1,33$).

Таким образом, на основании углубленного исследования контаминации биосред у детей с ХГД, проживающих в условиях воздействия техногенных химических факторов среды обитания, установлено, что основными контаминантами биосред области быстрого обмена (кровь) являются соединения тяжелых металлов (марганца, хрома, свинца, никеля). Содержание этих элементов превышает референтные уровни и показатели у детей, проживающих в благоприятных санитарно-гигиенических условиях, в 8,4 раза, в то время как уровень ароматических углеводородов (бензол, толуол), алифатических спиртов (метиловый спирт) и альдегидов (ацетальдегид) в крови превышает фоновый в 3,5 раза; фенола, фторид-иона в моче – в 3,8 раза. Несомненно, наличие контаминации биосред тяжелыми металлами и про-

мышленными токсикантами у детей обуславливает формирование специфических клинических и морфофункциональных признаков ХГД, т.е. способствует патоморфозу заболевания [72, 75, 131].

*Клинико-анамнестические особенности формирования
и течения хронического гастродуоденита у детей, проживающих
в условиях санитарно-гигиенического неблагополучия*

Согласно данным ряда авторов [139, 140] для больных хроническим гастродуоденитом, проживающих в неблагоприятных санитарно-гигиенических условиях, в отличие от ХГД, независимого от воздействия техногенных факторов [108, 168, 172], характерно латентное течение заболевания с минимально выраженным болевым синдромом ($72,94 \pm 4,26$ и $91,89 \pm 2,48$ %; $p < 0,05$, ОШ = 4,20) как до еды ($31,76 \pm 4,68$ и $45,95 \pm 8,28$ %; $p < 0,05$, ОШ = 1,82), так и после приема пищи ($38,82 \pm 5,12$ и $59,46 \pm 8,04$ % соответственно, $p < 0,05$, ОШ = 2,31), с меньшей презентативностью субъективных признаков кислото-пептической агрессии и редкими жалобами на изжогу ($34,12 \pm 4,85$ и $59,46 \pm 8,04$ %; $p < 0,05$, ОШ = 2,83). В целом характеристика болевого синдрома имеет менее выраженную эмоциональную окраску ($5,88 \pm 1,19$ и $21,62 \pm 5,65$ % соответственно, $p < 0,05$, ОШ = 4,41) (прил. к гл. 3.1, табл. 4), а кислотопептический синдром (натошковые эпигастральные боли, изжога, отрыжка) определяется слабо и представлен только у трети больных, в то время как у детей II группы данный синдром встречается более чем у половины обследованных ($34,12 \pm 4,85$ и $59,46 \pm 8,04$ % соответственно, $p = 0,015$).

Выраженные клинические различия с ХГД, неотягощенным неблагоприятным влиянием техногенных факторов, отсутствуют (отрыжка – $9,52 \pm 1,87$ и $5,41 \pm 1,7$ %, $p < 0,69$; боли в левом подреберье – $11,76 \pm 2,24$ и $8,11 \pm 2,48$ %, $p < 0,78$; вздутие живота – $21,18 \pm 3,60$ и $21,62 \pm 5,65$ %, $p = 0,85$). В то же время прослеживается связь характеристики зоны проживания ребенка с наличием у него нерегулярного стула (OR = 1,38), запоров (OR = 1,32) или нарушений стула по типу стеатореи (OR = 2,04) (прил. к гл. 3.1, табл. 5).

Признаки билиарной дисфункции по гипертонически-гиперкинетическому типу, сопутствующие гиперацидной гастропатии, в виде острых приступообразных болей в правом подреберье после приема пищи и/или физической нагрузки также менее характерны для ХГД, формирующегося на фоне техногенного воздействия химических факторов ($8,24 \pm 1,63$ и $24,32 \pm 6,14$ %, $p = 0,03$). Кроме того, отчетливо проявляется астеновеге-

тативный синдром в виде головных болей ($67,86 \pm 4,73$ и $59,46 \pm 8,04$ % соответственно, $p=0,52$, ОШ=1,44) с преимущественной локализацией в лобно-височной области, что может свидетельствовать о вегетативно-сосудистом генезе данного симптома (прил. к гл. 3.1, табл. 6).

Наблюдается связь между проживанием ребенка в условиях воздействия техногенных химических факторов и наличием у него жалоб на утомляемость (OR=1,64), потливость (OR=2,88), зябкость (OR=6,50), ознобы (OR=3,26), мелькание «мушек» (OR=2,73), укачивание в транспорте (OR=1,25) (прил. к гл. 3.1, табл. 7).

Кардиологические жалобы у больных ХГД занимают значимое место в реестре анамнестических данных. Треть детей ощущает сердцебиения ($27,0$ и $16,4$ % соответственно; $p=0,06$, OR=1,87), каждый пятый отмечает кардиалгии ($22,3$ и $13,5$ %; $p \geq 0,05$, OR=1,84) в виде покалывающих болей в сердце ($20,0$ и $2,7$ % соответственно, $p=0,027$).

В этиологии ХГД, обусловленного воздействием неблагоприятных санитарно-гигиенических факторов, нарушения психоэмоциональной сферы занимают одно из ведущих мест. Так, дисфункция лимбико-ретикулярного комплекса определяется в виде диссомний ($16,4$ и $10,8$ %; $p \geq 0,05$, OR=1,62), беспокойного и тревожного сна ($9,4$ и $5,4$ % соответственно; $p \geq 0,05$, OR=1,62), а также нарушений настроения, депрессивных состояний и апатии ($4,7$ и $0,12$ %; $p=0,01$, OR=2,74).

Вероятно, вследствие аэрогенного поступления химических веществ в организм у больных в 2–4 раза возрастает вероятность верификации признаков поражения органов дыхания в виде частого кашля ($54,5$ и $38,8$ %; $p \geq 0,05$, OR=1,88) со скудной слизистой мокротой ($89,8$ и $66,6$ %; $p \geq 0,05$, OR=4,0).

Аналогично прослеживается тенденция к более частому поражению барьерных органов – кожи в виде сухости ($21,1$ и $18,9$ %; $p \geq 0,05$, OR=1,15), кожного зуда и полиморфной сыпи ($24,7$ и $16,2$ %; $p \geq 0,05$, OR=1,69), а также сочетанных форм (сухость, зуд, папулезные изменения и другие кожные проявления пищевой аллергии) ($27,0$ и $10,8$ %; $p \leq 0,05$, OR=3,06). При этом установление фактора (контакт с бытовыми и пищевыми аллергенами), инициирующего появление кожного зуда, затруднено у 11 % детей ($p < 0,05$, OR=4,8). В целом аллергические поражения кожи в виде атопического дерматита, крапивницы, нейродермита в анамнезе верифицируются у 15,1 % больных с ХГД, формирующегося на фоне санитарно-гигиенического не-

благополучия, в отличие от территорий сравнения (2,7 %, $p=0,046$) (прил. к гл. 3.1, табл. 8).

Согласно проведенным в ФГУН «ФНЦ МПТ УРЗН Роспотребнадзора» исследованиям не определяется статистически значимых различий между группами детей с ХГД, проживающих в разных санитарно-гигиенических условиях. Несколько чаще фиксируются нарушения режимных моментов, таких как длительные занятия с компьютером (46,0 и 35,7 %, $p=0,67$), просмотры телевизионных передач более 2 часов в день (73,8 и 80,5 % соответственно, $p=0,98$), укорочение продолжительности ночного сна менее 8 часов (12,0 и 11,1 % соответственно, $p=0,89$). Почти в 2 раза чаще отмечаются патологические поведенческие реакции (вспыльчивость и эмоциональная лабильность) (15,2 и 8,5 %; $OR=1,92$), в 1,5 раза – несоблюдение режима питания (35,4 и 27,0 %; $p=0,06$), нарушение диеты у каждого 5–6-го ребенка (24,3 и 17,7 % соответственно; $p=0,08$), употребление продуктов «фастфуда», газированных напитков, чипсов (17,7 и 10,8 % соответственно; $p=0,05$).

Фактором, усугубляющим течение ХГД у детей, проживающих в условиях санитарно-гигиенического неблагополучия, является отягощенный перинатальный анамнез, который, в свою очередь, может быть следствием влияния на организм химических факторов техногенного происхождения (прил. к гл. 3.1, табл. 9). У матерей детей с ХГД, в отличие от матерей детей с неотягощенным течением заболевания, количество самопроизвольных абортов и мертворождений, которыми закончились предыдущие беременности, составляет в среднем $1,8 \pm 0,31$ (группа II – $1,1 \pm 0,36$, $p=0,025$), почти половина детей рождена от беременности, протекавшей с токсикозом I половины (47,0 и 37,8 %; $p=0,07$, $OR=1,46$); гестозом II половины беременности (23,5 и 10,8 %; $p \leq 0,05$), патологическими прибавками в массе во время беременности (21,1 и 5,4 %; $p \leq 0,05$), анемией беременной (42,3 и 32,4 % соответственно; $p=0,04$), гипертонией и нефропатией (18,8 и 5,4 %; $p \leq 0,05$), обострениями хронических заболеваний во время беременности (14,1 и 8,1 %; $p \leq 0,05$).

Отягощенная наследственность по гастроэнтерологической заболеваемости согласно литературным данным характерна для более чем 35 % больных с ХГД, проживающих на территориях с низкой антропогенной нагрузкой. В условиях санитарно-гигиенического неблагополучия несколько снижается значимость наследственной предрасположенности, в том числе по отцовской линии, в отношении таких нозологических форм, как хронический гастродуоденит и ЯБ ДПК ($p \leq 0,005$, $OR=4,44$). Однако по таким па-

тологическим состояниям, как хронический холецистит (12,8 и 5,4 %; $p \leq 0,05$, $OR=2,57$), и гипертоническая болезнь (12,8 и 8,1 % соответственно; $p \leq 0,05$, $OR=1,67$) наследственная предрасположенность регистрируется значительно чаще.

Проживание на территориях санитарно-гигиенического неблагополучия обуславливает формирование ряда клинических особенностей течения заболевания. Согласно данным физикального обследования для детей с ХГД, в отличие от сравниваемого контингента больных без воздействия неблагоприятных внешнесредовых факторов, характерно избыточное питание (ожирение 1-й степени у 25 и 10 % соответственно, $p \leq 0,05$, $OR=2,92$); нарушение осанки (73 и 51 % соответственно; $p \leq 0,05$, $OR=2,47$), выпадение волос (4,2 и 0 %), исчерченность ногтей (1,1 и 0 %), стрии (2,1, 0,5 %), диффузные изменения кожи без четкой локализации (13,5 % и 5,6 %), гиперпигментация (8,3 и 3,3 %), лихенизация (5,3 и 1,2 %), увеличение лимфатических узлов (29,2 и 0 %) со склонностью к уплотнению консистенции без утраты подвижности (прил. к гл. 3.1, табл. 10). Вероятно, данные клинические симптомы обусловлены воздействием промышленных токсикантов на липидный обмен, метаболические, трофологические процессы в органах, выполняющих барьерные функции, а также патологическим влиянием их на иммунную систему [66, 67, 74, 117].

Отчетливые физикальные признаки поражения дыхательной системы у детей с ХГД, обусловленным неблагоприятным воздействием техногенных факторов, отсутствуют, что указывает на реактивный характер имеющихся в данной группе больных респираторных жалоб (прил. к гл. 3.1, табл. 11). В то же время со стороны сердечно-сосудистой системы отмечается более выраженная симптоматика – разлитой сердечный толчок (12,5 и 0 %, $p \leq 0,05$), приглушенность сердечных тонов (31,2 и 12,8 %, $p < 0,02$), локализация систолического сердечного шума на верхушке (21,8 и 10,3 %, $p \leq 0,05$). В целом у более половины больных ХГД, проживающих в неудовлетворительных санитарно-гигиенических условиях, верифицируются те или иные кардиологические изменения (54,7 и 25,6 %, $p < 0,001$) (прил. к гл. 3.1, табл. 12).

Углубленный анализ результатов врачебных осмотров больных ХГД, проживающих на территориях с неудовлетворительным санитарно-гигиеническим состоянием среды обитания, к сожалению, не установил четко очерченной клинической симптоматики, что, возможно, связано с более латентным течением, низкой реактивностью, особенностью течения воспалительного процесса в слизистой оболочке желудка и ДПК. Работами ряда авторов

(Н.В. Зайцева, О.Ю. Устинова, М.А. Софронова, М.А. Землянова и др.) установлено, что несколько чаще встречаются такие симптомы, как гипертрофия сосочков (7,6 и 5,2 % соответственно, OR=1,51), отечность языка (12,8 и 6,2 % соответственно, OR=2,2) и географический рисунок (5,1 и 4,1 % соответственно, OR=1,24), диффузная обложенность языка (48,7 и 45,8 % соответственно, OR=1,12) и обложенность белым налетом у корня (62,5 и 43,5 % соответственно; $p=0,04$, OR=2,15), поверхностная (16,6 и 5,1 %; $p\leq 0,05$, OR=3,7) и глубокая пальпаторная болезненность живота (79,4 и 72,9 % соответственно, OR=1,4), локализуемая в эпигастрии (74,3 и 64,5 % соответственно, OR=1,5), в зоне Губергрица (5,1 и 4,1 % соответственно, OR=1,24), в левом подреберье (7,6 и 2,0 % соответственно, OR=3,9), положительный симптом Менделя (16,6 и 12,8 % соответственно, OR=1,36), локальная глубокая болезненность в зоне Шаффара (6,2 и 5,1 % соответственно, OR=1,23), в правом подреберье (40,6 и 30,7 % соответственно, OR=1,53) (прил. к гл. 3.1, табл. 13). У каждого третьего ребенка наблюдаются поражения гепатобилиарной системы (болезненная пальпация в правом подреберье, зоне Шаффара и правой подвздошной области) (30,9 и 15,3 % соответственно; $p\leq 0,05$, OR=2,03); увеличение и уплотнение печени (47,6 и 30,7 % соответственно; $p\leq 0,05$, OR=2,04). Как видно из представленного перечня гастроэнтерологических симптомов, для ХГД, обусловленного воздействием промышленных токсикантов, характерны диффузность поражения, вовлечение сопряженных с гастродуоденальной областью органов и систем, неспецифические признаки интоксикации со стороны кишечника и гепатобилиарной системы.

Таким образом, согласно результатам исследований, проведенных в ФГУН «ФНЦ МПТ УРЗН Роспотребнадзора», клиничко-анамнестическая картина ХГД у детей, проживающих в условиях санитарно-гигиенического неблагополучия, не соответствует традиционным представлениям о течении гастродуоденальной патологии: существенно снижается выраженность гастроэнтерологической симптоматики (болевого и диспепсического синдрома), не выявляются объективные симптомы поражения верхних отделов желудочно-кишечного тракта. Более актуальными становятся симптомы интоксикации (в виде сухости кожи, утомляемости), вегетативных дисфункций (в виде зябкости, головокружений, головных болей в височной области головы), поражения сердечно-сосудистой системы (покалывающие боли в области сердца, приглушенность сердечных тонов, систолический шум на верхушке), иммунологических расстройств (уплотнение и увеличение лимфатических узлов, сенси-

билизация организма без четкой идентификации причинного фактора) [52, 59, 72, 75, 119, 120, 181, 182].

Специфика клинической картины ХГД, обусловленного неблагоприятным воздействием техногенных химических факторов среды обитания, отражает характерные морфофункциональные изменения желудка и ДПК, возникающие на фоне контаминации биосред.

Методом интрагастральной рН-метрии регистрируется сильноокислый тип желудочной секреции и повышение кислотности в пищеводе, что свидетельствует о наличии гастроэзофагеального рефлюкса и эзофагита [158, 172, 174] (прил. к гл. 3.1, табл. 14).

При эндоскопическом обследовании у больных ХГД, проживающих в условиях санитарно-гигиенического неблагополучия, реже выявляются дискинетические явления верхних отделов желудочно-кишечного тракта в виде недостаточности кардиального (8,3 и 22,2 %, $p \leq 0,05$), пилорического (5,4 и 10,3 % соответственно, $p \leq 0,05$) сфинктеров, а также наличия желчи и слизи в желудке (59,3 и 44,4 % соответственно, $p \leq 0,05$). Однако значительно чаще верифицируются более глубокие морфологические изменения слизистой оболочки желудка и ДПК: атрофические (11,2 и 3,7 %, $p \leq 0,05$), эрозивные (13,9 и 3,7 % соответственно, $p \leq 0,05$), рубцово-язвенные процессы (8,4 и 0 %, $p \leq 0,05$) с лимфонодулярной гиперплазией (прил. к гл. 3.1, табл. 15).

В слизистой оболочке ДПК также имеют место выраженные воспалительные (55,6 и 18,5 % соответственно, $p \leq 0,05$) процессы с явлениями дуоденостаза (5,6 и 3,7 % соответственно, $p > 0,05$), наличием лимфоидной гиперплазии (8,3 и 0 % соответственно, $p \leq 0,05$), атрофии (5,6 и 0 % соответственно, $p \leq 0,05$), эрозивных и язвенных поражений (19,5 и 0 %, $p \leq 0,05$) (прил. к гл. 3.1, табл. 15).

Согласно заключительным эндоскопическим диагнозам для детей с ХГД, проживающих на территориях санитарно-гигиенического неблагополучия, в отличие от пациентов с неотягощенным воздействием техногенных факторов течением заболевания, не характерны признаки дисмоторики гастродуоденальной зоны (рефлюкс-гастрит – 10,7 и 27,6 % соответственно, $p \leq 0,05$; дуоденогастральный рефлюкс 2-й степени – 10,7 и 27,6 %, $p \leq 0,05$; недостаточность кардии – 1,8 и 10,3 %, $p \leq 0,05$ и привратника – 5,4 и 10,3 %, $p > 0,05$) (прил. к гл. 3.1, табл. 16), а преобладают выраженные и распространенные воспалительные и дегенеративные изменения слизистой оболочки: поверхностный гастродуоденит (78,6 % – в группе наблюдения и 48,3 % – в группе сравнения, $p \leq 0,05$), зернистый гастродуоденит

(20,5 и 13,7 % соответственно, $p \leq 0,05$), эрозивный эзофагогастродуоденит (19,7 и 3,4 % соответственно, $p < 0,01$), атрофический гастрит (5,4 и 0 %) (прил. к гл. 3.1, табл. 17).

Особенности морфофункциональной картины у детей с ХГД, проживающих на территориях с неблагоприятными санитарно-гигиеническими показателями, вероятно, обусловлены воздействием промышленных токсинов на организм ребенка. Регистрируются разнообразные причинно-следственные взаимосвязи между характером морфологических изменений слизистой оболочки и уровнем содержания химических веществ в биосредах организма [150, 152]. Так, содержание марганца в крови достоверно коррелирует ($p \leq 0,05$) с частотой обнаружения лимфонодулярной гиперплазии, а хрома – с деструктивными процессами в слизистой оболочке желудка ($p=0,012$) и луковицы ДПК ($p=0,0001$). Установлена достоверная взаимосвязь между повышением содержания в крови никеля и обнаружением желчи в желудке ($p=0,004$). Снижение содержания в крови относительно физиологической нормы меди тесно связано с частотой встречаемости рефлюкс-гастрита ($p=0,05$).

Частота встречаемости эндоскопических признаков эзофагита достоверно взаимосвязана с уровнем в крови формальдегида (недостаточность кардии, $p=0,009$), антрум-гастрита – с уровнем ацетальдегида, а диффузные поражения в желудке (фундального и антрального отделов) – с концентрацией ацетона ($p=0,03$). Гиперсекреция слизи является проявлением защитной реакции желудка на какой-либо раздражающий агент и достоверно связана с повышением в крови концентрации формальдегида и толуола ($p=0,03$). Взаимосвязи между эндоскопически установленными признаками пилорической недостаточности и зернистого гастрита отмечаются с концентрацией в крови толуола ($p=0,009$) и этилбензола ($p=0,004$), эрозивного процесса в ДПК – с повышенным содержанием в крови бензола ($p=0,002$), формальдегида ($p=0,008$) и этилбензола ($p=0,05$).

Диспропорции в традиционной полиэтиологичной многофакторной структуре заболевания, актуализация некоторых клинических, морфологических и функциональных признаков, возможно, отражают процессы модификации патогенеза хронической гастроэнтерологической патологии в условиях техногенного стресса, указывают на патоморфоз болезни, который необходимо учитывать при проведении диагностики ХГД на территориях санитарно-гигиенического неблагополучия [32, 72, 75, 76]. Несмотря на отсутствие ярких клинических синдромальных характеристик детальный ана-

лиз объективного статуса позволяет выделить приоритетные дифференциальные критерии: это признаки интоксикации и сопутствующие поражения печени и кишечника; секреторные нарушения по типу гиперацидности с недостаточностью нейтрализующей функции антрального отдела желудка; деструктивные поражения слизистой оболочки ДПК и желудка [17, 24, 119].

Характерный для ХГД, формирующегося на фоне неблагоприятного влияния техногенных химических факторов, симптомокомплекс является фенотипическим проявлением имеющих место биохимических, метаболических, иммунологических гомеостатических нарушений [119] (прил. к гл. 3.1, табл. 18).

Так, выраженность воспалительных изменений в слизистой оболочке желудка отражает значительное увеличение уровня МДА в желудочном соке (в 1,8 раза выше физиологической нормы; $4,57 \pm 0,64$ мкмоль/см³, $p=0,000$) и в сыворотке крови ($2,65 \pm 0,04$ мкмоль/дм³, $p \leq 0,05$, OR=2,85), концентрации СРБ в желудочном соке, характеризующего активность местной воспалительной реакции, у 84,8 % больных ($29,2 \pm 4,6$ мг/дм³, ($p=0,000$ относительно физиологической нормы). Согласно литературным данным накопление перекисей липидов в желудочном соке угнетает резистентность слизистой оболочки в связи с нарушениями процессов энергообразования в клетках и изменениями свойств их мембран, связанных с деградацией гликопротеинов [172, 174]. Отмечается компенсаторное усиление продукции секреторного IgA как в желудочном соке (количество случаев повышения уровня sIgA относительно физиологической нормы фиксируется у 45 %), так и в слюне (у 40 %).

Изменение активности компонентов обеих фаз детоксикации промышленных токсикантов сочетается, как правило, со снижением антиоксидантной защиты организма. У детей с ХГД и контаминацией биосред регистрируется разнонаправленный характер изменения показателя антиоксидантной активности. Отмечается увеличение уровня АОА в сыворотке крови, отражающего выраженность процессов перекисидации, до $47,6 \pm 0,9$ %, что в 1,2 раза превышает аналогичный показатель у больных с неотягощенным воздействием техногенных химических факторов течением ХГД ($p \leq 0,013$). Данные изменения выявляются у более чем половины детей (57,7 %) с ХГД, проживающих на территориях санитарно-гигиенического неблагополучия. В то же время у трети больных АОА угнетена, что свидетельствует о процессах декомпенсации метаболического гомеостаза в результате истощения антиокислительных резервов. На территориях санитарно-гигиенического благополучия частота регистрации высокой и низкой активности АОА у больных с ХГД значительно ниже (в 3,6 и 2,3 раза соответственно).

Разнонаправленный характер изменения антиоксидантной активности обуславливает преобладание того или иного механизма развития патологического процесса: с одной стороны, снижение АОА сыворотки крови ведет к снижению антиоксидантных свойств желудочного сока, обеспечивающих устранение нарушений слизеобразования и процессов регенерации, составляющих морфологическую основу рецидивирующего течения; с другой стороны, чрезмерная активация окислительных процессов приводит к подавлению ПОЛ в тканях и, в конечном итоге, преобладанию процессов пролиферации над дифференцировкой [32, 76]. Пролиферативная реакция в слизистой оболочке желудка и ДПК способствует увеличению кислотно-пептического фактора и пролиферации эпителиоцитов с низкой резистентностью к агрессивному фактору, что сопровождается усиленным образованием острофазовых белков в периферическом русле – СРБ и КЭА. Данные показатели у детей, проживающих в условиях санитарно-гигиенического неблагополучия, статистически достоверно превышают уровни у детей с ХГД, неотягощенным воздействием химических техногенных факторов среды обитания: СРБ в сыворотке крови в 1,5 раза ($18,0 \pm 1,5$ и $12,0 \pm 1,2$ мг/дм³, $p \leq 0,032$), КЭА в сыворотке крови в 1,4 раза ($6,07 \pm 0,84$ и $4,77 \pm 1,19$ нг/см³; $p \leq 0,036$).

Отмечается тенденция к снижению уровня общего белка и альбуминов. Так, гипопроteinемия и гипоальбуминемия регистрируются у 17,8 и 10,9 % больных, в то время как аналогичные сдвиги у детей, проживающих на территориях с удовлетворительной санитарно-гигиенической обстановкой, отмечаются лишь в 2,9 и 6,3 % случаев соответственно.

Промышленные токсиканты обладают мембранодеструктивным действием и увеличивают функциональную нагрузку на печеночные клетки по обезвреживанию и элиминации контаминантов, что может привести к появлению ранних признаков цитолиза гепатоцитов, миоцитов и эпителиоцитов в виде увеличения АсАТ ($26,6 \pm 0,7$ Е/дм³; $p \leq 0,038$), креатинфосфокиназы ($92,67 \pm 21,3$ Е/дм³; $p \leq 0,023$), щелочной фосфатазы ($403,8 \pm 17,2$ Е/дм³), превышающих показатели у детей с ХГД без контаминации биосред в 1,2, 1,3 и 1,5 раза соответственно.

При нарушении печеночных функций увеличивается вероятность формирования дефицита витамина К, обеспечивающего коагуляционные процессы, следствием чего может являться гипокоагуляция. У детей с ХГД в 95 % случаев регистрируется статистически достоверное удлинение начала свертывания крови.

В соответствии с этим у детей с ХГД, проживающих в условиях санитарно-гигиенического неблагополучия, значительно чаще верифицируются

клинико-лабораторные сдвиги, свидетельствующие о наличии гепатобилиарных дисфункций, таких как снижение уровня билирубина в порции В до $232,0 \pm 73,3$ мкмоль/дм³, что практически в 2 раза ниже физиологической нормы ($p \leq 0,04$), и значений показателя у больных с неотягощенным течением ХГД ($442,8 \pm 110,0$ мкмоль/дм³; $p \leq 0,05$); повышение содержания холестерина в желчи порции С, сопровождающееся инициацией воспалительных процессов во внутрипеченочных желчных протоках с экспрессией показателя ДФА у 55,6 % детей (OR=2,98).

Многие из промышленных токсикантов обладают аллергизирующим действием, в связи с чем для детей с ХГД, проживающих в условиях санитарно-гигиенического неблагополучия, характерно увеличение общего IgE до $112,5 \pm 14,3$ МЕ/см³, что в 1,5 раза выше показателя у детей на территориях с благоприятной средой обитания ($p \leq 0,001$), содержания эозинофилов и эозинофильно-лимфоцитарного индекса, соответственно, в 1,1 и 1,24 раза ($p \leq 0,05$).

Регистрируется снижение показателей естественного иммунитета в виде снижения фагоцитарного числа и фагоцитарного индекса на 9–12 % от уровня, характерного для детей с ХГД, проживающих в удовлетворительных санитарно-гигиенических условиях ($p \leq 0,047$ и $p \leq 0,037$ соответственно).

Увеличение дельта-АЛК в моче ($0,017 \pm 0,001$ мкмоль/см³), характерное для детей с ХГД и контаминацией биосред, отражает выраженность интоксикационного синдрома, верифицируемого в 68,7 % случаев.

Известно, что проживание на экологически неблагополучных территориях приводит к напряжению механизмов адаптации в неблагоприятных условиях среды обитания [44]. Проявлением данных дезадаптивных процессов при ХГД является тиреоидный дисгормоноз с достоверной экспрессией как общей, так и свободной фракций Т₄ (кратность превышения составила 1,2 раза) и снижением уровня ТТГ (в 1,2 раза).

Таким образом, при ХГД, обусловленном неблагоприятным воздействием промышленных токсикантов, характерны специфические изменения клинико-лабораторных показателей, которые свидетельствуют:

— об активизации воспалительных реакций как на местном уровне (повышение содержания С-реактивного протеина в желудочном соке и секреторного IgA в желудочном соке и слюне), так и на уровне целостного организма, причем с тенденцией к хронизации воспалительного процесса (увеличение содержания острофазовых белков в крови – концентрации С-реактивного протеина, карциноэмбрионального антигена и антистрептолизина О);

— изменении антиоксидантной защиты организма (разнонаправленные изменения АОА плазмы крови) в ответ на повышенное образование недоокисленных продуктов процесса пероксидации (повышение МДА в желудочном соке);

–наличии синдрома цитолиза (увеличение активности АСАТ, креатинкиназы, щелочной фосфатазы);

–нарушении концентрационной функции желчного пузыря (снижение билирубина фракции В);

–наличии более часто встречающегося хронического воспалительного процесса в желчевыводящих путях (увеличение частоты встречаемости положительной ДФА-пробы);

–дефиците активности фагоцитарного звена иммунитета (снижение фагоцитарного числа и фагоцитарного индекса), изменении в белковом обмене;

–участии в воспалении реактивных клеточных форм и белков (повышение эозинофильно-лимфоцитарного индекса, относительной эозинофилии, общего IgE).

ХГД у детей на территориях санитарно-гигиенического неблагополучия развивается на фоне формирования внутрисистемных и межсистемных причинно-следственных взаимосвязей между клинико-лабораторными показателями и уровнем содержания химических элементов в крови [125]. Данные взаимосвязи отражают сложные патогенетические механизмы развития патологических процессов на фоне контаминации биосред промышленными токсикантами, представленных в виде синдромов (прил. к гл. 3.1, табл. 19):

–хронического воспалительного процесса в ЖКТ (прямая связь «СРБ – КЭА», $r=0,59$, $p\leq 0,04$; обратная связь «КЭА – общий белок, альбумины», $0,19\leq r\leq 0,38$, $0,000\leq p\leq 0,024$), сопряженного с развитием гипокоагуляционного процесса и интоксикационного синдрома (прямая связь «КЭА – СОЭ», «СРБ – СОЭ», $0,19\leq r\leq 0,41$, $0,005\leq p\leq 0,029$; «КЭА – время свертывания крови, длительность кровотечения», $0,61\leq r\leq 0,65$, $0,020\leq p\leq 0,029$);

–цитолитического синдрома (прямая связь «МДА – АСАТ», «АСАТ – мочевины», $0,13\leq r\leq 0,15$, $0,002\leq p\leq 0,004$) с последующей активацией неспецифической иммунорезистентности (прямая связь «АСАТ – базофилы», $r=0,29$, $p\leq 0,043$; прямая связь «АСАТ – фагоцитоз», $r=0,13$, $0,006\leq p\leq 0,013$);

–гепатобилиарной дисфункции (прямая связь «щелочная фосфатаза – СОЭ, палочкоядерные нейтрофилы», $0,14\leq r\leq 0,20$, $0,001\leq p\leq 0,026$; обратная связь «щелочная фосфатаза – IgA», $r=0,10$, $p\leq 0,025$; прямая связь «холестерин общий – СОЭ, фагоцитоз», $0,16\leq r\leq 0,21$, $0,000\leq p\leq 0,002$; прямая связь «общий белок – время свертывания крови, IgG, IgA», $0,10\leq r\leq 0,45$, $0,006\leq p\leq 0,03$, обратная связь «билирубин общий – ДФА-показатель, холестерин общий», $r\leq 0,97$, $0,021\leq p\leq 0,028$; прямая связь «холестерин общий – МДА», $r\leq 0,95$, $p\leq 0,044$);

– истощения антиоксидантной защиты, сопряженного с активацией окислительных процессов, активации фагоцитоза, угнетения гуморального иммунитета (обратная связь «АОА – ФИ», $r=0,19$, $p \leq 0,000$; прямая связь «МДА – ФИ», $r=0,19$, $0,006 \leq p \leq 0,03$; прямая связь «sIgA – МДА», $r=0,69$, $p \leq 0,026$; обратная связь «sIgA – АОА, IgG», $0,43 \leq r \leq 0,73$, $0,007 \leq p \leq 0,026$).

Выявленные специфические патологические синдромы, характерные для ХГД, обусловлены действием промышленных токсикантов, что подтверждается математическим моделированием зависимости «маркер экспозиции – маркер эффекта» с использованием многоступенчатого вычисления показателя вероятности негативных изменений маркера эффекта (прил. к гл. 3.1, табл. 20; 21).

Установлено, что выявленные закономерности проявляются при идентификации в крови бензола на уровне $0,0022 \text{ мг/дм}^3$, исследуемых металлов (марганца, свинца, хрома, никеля) на уровне, превышающем показатели сравнения в 1,4–7,1 раза, ацетальдегида – в 1,5 раза; в моче – фенола и фторид-иона – в 1,7–3,8 раза.

Общая вероятность (p) негативных изменений маркеров ПОЛ и антиоксидантной активности (МДА и АОА) при одновременном воздействии контаминантов (бензола, никеля, метанола, марганца, свинца, фенола, ацетальдегида, фтора) на уровне, в 1,4–3,8 раза превышающем показатели в группе сравнения, составляет от 0,69 до 0,96, коэффициент детерминации (D) – от 0,20 до 0,88.

Вероятность негативных изменений маркера пролиферативной реакции (КЭА) при одновременном воздействии бензола, свинца, хрома и развития альбуминемии при одновременном воздействии фенола, марганца, хрома (на уровне с кратностью превышения 2,2–7,1 раза) составляет от 0,34 до 0,73, коэффициент детерминации – от 0,16 до 0,92. Вероятность негативных изменений показателя тканевого воспаления – палочкоядерных нейтрофилов – при одновременном воздействии свинца, марганца, хрома, бензола составляет 0,40, $R^2=0,32 \dots 0,91$. Вероятность негативных изменений маркеров цитолиза (АСАТ, щелочная фосфатаза) при одновременном воздействии никеля, свинца, марганца, метанола (на уровне с кратностью превышения 1,4–3,5) и холестаза (билирубин общий и прямой, холестерин общий) при одновременном воздействии марганца, никеля, бензола, фенола, фтора составляет 0,22–0,62, $R^2=0,18 \dots 0,88$. Вероятность негативных изменений показателей развития интоксикации (дельта-АЛК) при одновременном воздействии свинца, хрома, фтора (кратность превышения 1,6–7,1) со-

ставляет 0,76, $R^2=0,22...0,52$. Вероятность негативных изменений маркеров местного и общего гуморального иммунитета (sIgA, IgA, IgG) при одновременном воздействии свинца, марганца, хрома, фенола, метанола, фтора (с кратностью превышения 1,6–7,1 раза) составляет от 0,83 до 0,84, $R^2=0,21...0,87$. Вероятность негативных изменений показателей красной крови (гемоглобина, эритроцитов) при воздействии метанола, марганца, ацетальдегида, фтора, бензола (с кратностью превышения 1,5–3,5) составляет 0,10–0,20, $R^2=0,17...0,91$. Вероятность негативных изменений ретикулоцитов при одновременном воздействии хрома, марганца составляет 0,1, $R^2=0,32...0,92$. Вероятность негативных изменений показателей фагоцитоза (процент фагоцитоза, фагоцитарное число, фагоцитарный индекс) при одновременном воздействии хрома, марганца, ацетальдегида, бензола составляет 0,72–0,81, $R^2=0,11...0,92$.

Патоморфоз хронического гастродуоденита обусловлен не только прямым воздействием повышенной контаминации, но и широким спектром опосредованных негативных процессов, в реализации которых участвуют исследуемые соединения [81].

Установлено, что бензол, свинец, хром могут оказывать прямое цитотоксическое действие на слизистую желудка и ДПК, усиливая процессы воспаления, с вовлечением пролиферативных механизмов (повышение содержания КЭА, СРБ, СОЭ, $R^2=0,16...0,81$), сопряженных с деструкцией белковых компонентов крови и последующим развитием диспротеинемии (снижение альбумина и общего белка, $R^2=0,20...0,38$), следствием чего являются дегенеративные и атрофические изменения слизистой оболочки (рис. 3.1.1).

Вовлечение иммунных механизмов воспаления, возможно, обусловлено прямым воздействием марганца, хрома, никеля, свинца, фенола, фтора, метанола, ацетальдегида (повышение содержания sIgA, снижение IgG и IgA, снижение активности фагоцитоза, $R^2=0,21...0,92$). Тканевые механизмы воспаления могут быть связаны с прямым воздействием марганца, никеля, хрома, свинца, бензола (повышение содержания палочкоядерных нейтрофилов, $R^2=0,32...0,91$; плазматических клеток, эозинофилов, лейкоцитов, $R^2=0,38...0,55$). В то же время активное цитотоксическое действие перечисленных контаминантов и дополнительно ацетальдегида способствует усилению окислительно-восстановительных процессов (повышение содержания МДА, снижение содержания АОА, $R^2=0,25...0,63$) и нарушению фагоцитарной реакции ($R^2=0,38...0,46$).

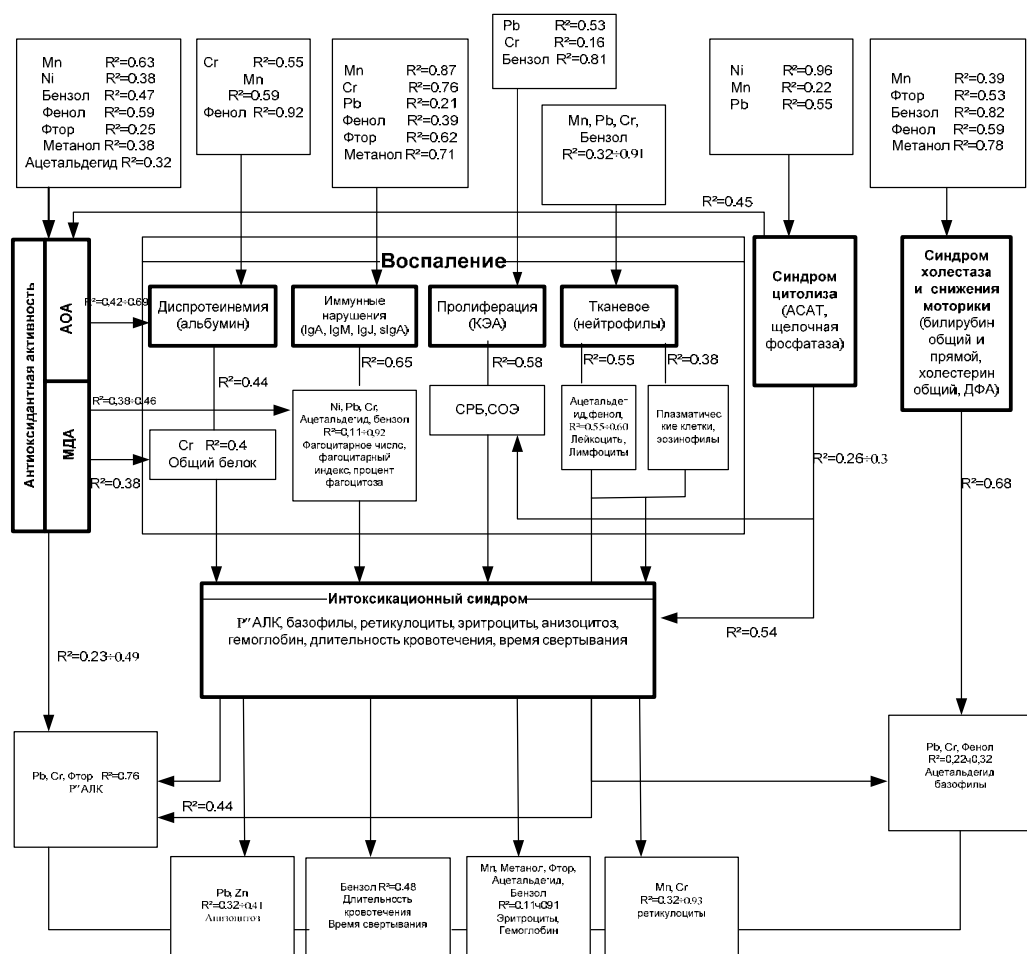


Рис. 3.1.1. Межсистемные связи маркеров экспозиции с маркерами негативного ответа (клинико-лабораторные показатели) у детей с ХГД

Под воздействием никеля, марганца, свинца усиливается синдром цитотоксизации (повышение активности АСАТ, щелочной фосфатазы, $R^2=0,22...0,96$), следствием чего также является интенсификация ПОЛ клеточных мембран (повышение содержания МДА, $R^2=0,46$) и формирование ответной воспалительной реакции с усилением неспецифической защиты организма (активация фагоцитоза, $R^2=0,26...0,30$).

Содержание в крови марганца и ряда органических соединений (фтора, бензола, фенола, метанола) связано с развитием синдрома холестаза [173] и снижением концентрационной и моторно-эвакуационной функции желчевыводящих путей (повышение общего билирубина в крови и сниже-

ние его в желчи, повышение общего холестерина в крови и желчи, ДФА-показателя, $R^2=0,39...0,82$) с переходом в хроническое течение воспалительного процесса. О возможном усилении интоксикационного синдрома свидетельствует увеличение содержания дельта-АЛК в связи с воздействием свинца, фтора, хрома ($R^2=0,22...0,52$), увеличение содержания базофилов и ретикулоцитов – в связи с воздействием хрома, свинца, ацетальдегида, фенола ($R^2=0,22...0,42$). При этом наблюдается сопряженность как процессов воспаления на фоне усиления образования специфических реактивных клеточных форм и белков, так и нарушения неспецифической защиты организма (снижение активности фагоцитарного звена).

Повышенная контаминация биосред обуславливает системное влияние на процессы секреторной, переваривающей и инкреторной функции желудка и ДПК и связанные с ними органы с вовлечением основных звеньев пигментного, белкового, жирового обменов, окислительно-восстановительных реакций, свертывающей системы крови и кроветворения [81].

Имеет место зависимость маркеров экспозиции (лабораторных показателей основных клинических синдромов) и маркеров ответа (функциональных и морфофункциональных изменений, выявленных в ходе эндоскопического исследования) в виде прямой взаимосвязи показателей интоксикационного синдрома (анизоцитоз, ретикулоцитоз, дельта-АЛК) с функциональными и морфо-функциональными расстройствами гастродуоденальной сферы с коэффициентами детерминации $0,62 \leq R^2 \leq 0,31$ и $0,54 \leq R^2 \leq 0,39$ соответственно. Аналогичная взаимосвязь регистрируется между показателями гепатобилиарного синдрома (АСАТ, щелочная фосфатаза и общий билирубин) и функциональными и морфофункциональными расстройствами гастродуоденальной сферы с коэффициентами детерминации $0,81 \leq R^2 \leq 0,33$ и $0,49 \leq R^2 \leq 0,28$ соответственно. Кроме того, формируются прямые взаимосвязи между показателями иммунных воспалительных реакций (фагоцитоз, КЭА, IgG и IgA) и данными эндоскопического исследования с коэффициентами детерминации $0,53 \leq R^2 \leq 0,38$ и $0,62 \leq R^2 \leq 0,43$ соответственно.

Таким образом, представленные причинно-следственные связи клинико-лабораторных показателей и компонентов токсикантной нагрузки в организме детей, а также клинико-лабораторных показателей и показателей функциональных и морфофункциональных расстройств адекватно отражают модифицирующее действие контаминантов на патогенез хронического гастродуоденита [81]. В формировании хронических воспалительно-дегене-

ративных гастродуоденальных заболеваний на территориях санитарно-гигиенического неблагополучия наиболее значимое патогенетическое значение имеют каскад взаимосвязанных реакций антиоксидантного, метаболического и иммунно-воспалительного синдромов и нарушения гепатобилиарной функции. В выраженной воспалительной реакции принимают участие иммунные, тканевые, пролиферативные механизмы, которые запускаются в результате истощения антиоксидантной системы в ответ на активацию окислительных процессов токсикантами. Развиваются нарушения белкового, жирового, пигментного обменов с формированием общего интоксикационного синдрома с последующим развитием нарушений неспецифической защиты организма (фагоцитоза). Следствием установленных этиопатогенетических нарушений являются начальные признаки дегенеративных и атрофических изменений в гастродуоденальной зоне.

Маркерами экспозиции при хроническом гастродуодените являются марганец, никель, хром, свинец, бензол, фенола, фтор, метанол, ацетальдегид. Клинико-лабораторными маркерами ответных реакций организма на воздействие являются: КЭА, МДА, АОА, общий белок, альбумин, СРБ, АСАТ, щелочная фосфатаза, холестерин общий, общий и прямой билирубин, sIgA, IgG, IgA, дельта-АЛК, ретикулоциты, палочкоядерные нейтрофилы, эритроциты, гемоглобин, фагоцитарный индекс, фагоцитарное число, процент фагоцитоза.

Патоморфоз ХГД, формирующийся на территориях санитарно-гигиенического неблагополучия, обуславливает необходимость разработки новых стандартов диагностики [24, 142]. Современные стандарты оказания медицинской помощи детям с заболеваниями органов пищеварения не учитывают патогенетические особенности хронического гастродуоденита, формирующегося в условиях длительного воздействия химических факторов техногенного происхождения, поступающих в организм из внешней среды, что снижает эффективность и результативность медико-профилактических мероприятий [5, 51, 97, 142]. В то же время на территориях с высокой техногенной нагрузкой сложилась неблагоприятная ситуация как по общей заболеваемости населения болезнями органов пищеварения, так и по отдельным нозологиям, в частности – хроническому гастродуодениту. Прогнозные показатели данного вида соматической заболеваемости имеют устойчивую тенденцию дальнейшего роста. Установленные закономерности характерны как для взрослого населения, так и для детей и подростков,

проживающих в условиях санитарно-гигиенического неблагополучия [44, 110, 137, 144]. На основании научных исследований установлены основные патогенетически значимые для ХГД контаминанты биосред – соединения тяжелых металлов (марганца, хрома, свинца, никеля), превышающие референтные уровни до 8,4 раза, ароматические углеводороды (бензол, толуол), алифатические спирты (метиловый спирт) и альдегиды (ацетальдегид) в крови, превышающие показатели у больных с ХГД, проживающих на экологически благополучных территориях, до 3,5 раза; а в моче – фенол, фторид-ион, превышающие до 3,8 раза.

Клинико-лабораторными проявлениями патоморфоза ХГД, ассоциированного с негативным воздействием химических факторов среды обитания, являются: слабая выраженность патогномичной для гастроэнтерологической патологии клинической симптоматики, выраженность интоксикационного, астеновегетативного, гепатобилиарного синдромов и синдрома иммунологической супрессии. Основные патогенетические звенья патоморфоза хронического гастродуоденита, ассоциированного с контаминацией биосред химическими токсикантами промышленного происхождения, представлены инициируемыми длительной контаминацией биосред каскадами взаимосвязанных реакций антиоксидантного, метаболического и иммуновоспалительного синдромов и гепатобилиарных дисфункций [81]. В выраженной воспалительной реакции принимают участие иммунные, тканевые, пролиферативные механизмы, которые запускаются в результате истощения антиоксидантной системы в ответ на активацию окислительных процессов токсикантами. При этом развиваются гепатобилиарные дисфункции с дисметаболическими нарушениями белкового, жирового, пигментного обмена, с формированием общего интоксикационного синдрома с последующим развитием нарушений неспецифической защиты организма (фагоцитоза). Следствием установленных этиопатогенетических нарушений являются начальные признаки дегенеративных и атрофических изменений в слизистой оболочке желудка и ДПК. Клинико-лабораторными маркерами ответных реакций организма на воздействие промышленных токсикантов становятся: КЭА, МДА, АОА, общий белок, альбумин, СРБ, АСАТ, щелочная фосфатаза, холестерин общий, общий и прямой билирубин, sIgA, IgG, IgA, дельта-АЛК, ретикулоциты, палочкоядерные нейтрофилы, эритроциты, гемоглобин, фагоцитарный индекс, фагоцитарное число, процент фагоцитоза.

3.2. Метод клинико-лабораторной оценки степени повреждения слизистой оболочки желудка у больных с экомодифицированным хроническим гастродуоденитом

Раннее выявление гастродуоденальной патологии у детей, проживающих на промышленно развитых территориях, является актуальным и перспективным направлением современной педиатрической гастроэнтерологии. Однако до настоящего времени отсутствует единая точка зрения на правомерность диагноза «хронический гастрит и дуоденит», так как согласно международной Сиднейской классификации «хронический гастрит» – это исключительно морфологический диагноз, который может быть верифицирован только после морфогистологической оценки биоптатов слизистой оболочки, взятых из пяти участков желудка [6, 24, 32, 57, 58]. В то же время фиброгастродуоденоскопия с прицельной биопсией является инвазивным, дорогостоящим методом исследования, доступным только для крупных городских лечебно-профилактических учреждений и специализированных медико-диагностических центров [51, 97]. Нельзя исключить и психотравмирующий фактор, в связи с чем многие родители отказываются от проведения данной процедуры своему ребенку, что затрудняет диагностику [24, 58].

Задача поиска альтернативных методов диагностики ХГД у детей, проживающих на территориях экологического неблагополучия, приобретает особую остроту, так как в ряде научно-исследовательских работ показано, что в условиях длительного воздействия на организм техногенных химических факторов увеличивается риск развития дисрегенераторных и атрофических изменений в желудке и ДПК [8, 160, 192]. Следовательно, необходим динамический контроль за состоянием слизистой оболочки гастродуоденальной области с целью предупреждения развития более тяжелых, осложненных форм заболеваний.

Становится целесообразной разработка доступных малоинвазивных клинико-лабораторных методов оценки степени выраженности воспалительных изменений СОЖ, что позволит выработать дифференцированный подход к назначению эндоскопических исследований с морфогистологической оценкой тяжести воспалительных, дистрофических, атрофических процессов. Данные методы должны быть доступны для амбулаторно-поликлинической службы и легко воспроизводимы в условиях первичного звена здравоохранения.

С целью оптимизации метода клинико-лабораторной диагностики проведена сравнительная оценка частоты встречаемости жалоб, физикальных данных, показателей лабораторного, инструментального и функционального исследования у детей, проживающих на территории санитарно-гигиенического неблагополучия, с различной морфологической стадией заболевания.

Для верификации морфологического диагноза используется метод фиброгастродуоденоскопии с прицельной биопсией и последующим анализом биоптатов слизистой оболочки желудка и ДПК. Биоптаты берутся из нескольких участков слизистой оболочки: по 2 в области антрального отдела (примерно в 2 см от привратника) и тела желудка и еще по одному биоптату – из области угла желудка и луковицы ДПК. Интерпретация воспалительных изменений в слизистой оболочке желудка и ДПК осуществляется с помощью специальной визуально-аналоговой шкалы (Сиднейская система, с учетом дополнений Хьюстонской классификации) [2, 3]. Выраженность воспаления гистологически оценивается по количеству «воспалительных» клеток (мононуклеаров), инфильтрирующих слизистую оболочку желудка и ДПК (*лимфоцитов, плазматических клеток, эозинофилов и др.*). Активность воспаления определяется по степени *нейтрофильной инфильтрации* собственной пластинки и межэпителиальных пространств слизистой оболочки. Признаками атрофии являются *истончение слизистой*, преимущественно за счет укорочения ворсин, вплоть до полного их исчезновения, и уменьшение количества желудочных желез. Кишечная метаплазия слизистой желудка при хронических гастритах (или желудочная метаплазия слизистой двенадцатиперстной кишки при хронических дуоденитах) также интерпретируется как важный морфологический признак, характеризующий тяжесть патологического процесса [57, 58].

Методом полуколичественного суммарного анализа морфогистологических изменений СОЖ и ДПК тяжесть патологического процесса оценивается в баллах. Определяется лимфоплазмоцитарная и нейтрофильная инфильтрация в биоптатах слизистой оболочки из антрального отдела и тела желудка (G-gastro): 0 – инфильтрация отсутствует, 1 – слабая, 2 – умеренная, 3 – тяжелая. Подсчитывается итоговый балл (G0–G3 отдельно для антрального и фундального отделов) в виде суммы баллов нейтрофильной и моноцитарной инфильтрации (теоретически от 0 до 6). Степень 0 указывает на отсутствие инфильтрации во всех биоптатах, I степень – сумма баллов G 1, II степень – сумма G 2–3 балла, III степень – G 4–5 балла, IV – резко выраженная инфильтрация во всех биоптатах (количество G – 6 баллов).

Стадию ХГД определяют по выраженности нарушений структуры слизистой оболочки с уменьшением объема функционально активной ткани желудочных желез. Полуколичественно суммарно в баллах по вариационно-аналоговой шкале оценивается замещение желудочных желез соединительной тканью (S-sklerosis), а также замещение пилорических желез антрального отдела на железы кишечного типа и замещение главных желез в фундальном отделе на железы пилорического или кишечного типа (атрофия и метаплазия). Итоговый балл (S0–S3), проставленный отдельно для антрального отдела и слизистой оболочки тела желудка, указывает на стадию ХГД. Стадия 0 означает отсутствие гистологической картины атрофии и метаплазии, II степень – сумма S – 2–3 балла, III степень – S 4–5 балла, стадия IV является отражением гистологической картины атрофии желудочных желез и кишечной метаплазии во всех биоптатах из антрального отдела и тела желудка (количество S – 6 баллов).

Анализ клинико-лабораторных особенностей проводится в группах больных с различными стадиями заболевания, оцениваемыми по степени морфологических изменений.

1. Дети со слабой степенью выраженности воспалительных изменений в СОЖ и ДПК (139 детей) – оценочная величина баллов G 0–2; S 0.

2. Дети с умеренной выраженностью воспалительных изменений СОЖ и ДПК (188 детей) – оценочная величина баллов G 2–3; S 0–1.

3. Дети с тяжелой степенью воспалительных изменений в СОЖ и ДПК (144 ребенка) – оценочная величина баллов G 4; S 0–2.

4. Дети с атрофическим поражением желудка и ДПК (89 детей) – оценочная величина баллов G 0–2; S 1–4.

У детей с минимально выраженными морфологическими признаками воспаления в СОЖ и ДПК отмечается более низкий уровень контаминации биосред, чем в группе 2, 3 и 4 (ацетальдегид в 1,6; 2,9 и 2,7 раза, $p=0,05...0,01$, соответственно; толуол в 5,8; 7,5 и 7,5 раза, $p=0,05...0,01$, соответственно; этилбензол не определяется); отмечаются более низкие концентрации в крови формальдегида, ацетона, марганца, хрома, чем в группе 3 (в 1,5; 1,3; 1,6 и 2,8 раза, $p=0,05...0,1$, соответственно); метилового спирта – в 1,4 раза, чем у детей в группе 4 ($p=0,0\%$) (прил. к гл. 3.2, табл. 1).

У пациентов второй группы с умеренно выраженным патологическим процессом большинство показателей содержания исследуемых контаминантов достоверно не отличаются от данных, установленных у детей группы 3 и 4, за исключением более низких уровней ацетальдегида (в 1,9 и 1,7 раза,

$p=0,05$) и марганца (в 1,4 и 1,3 раза, $p=0,05$). Максимально высокая контаминантная нагрузка биосред (кровь) (ацетальдегид, формальдегид, ацетон, бензол, толуол, метанол, этилбензол, марганец, свинец, никель, хром) наблюдается у больных с ХГД групп 3 и 4. Данные группы различаются между собой только по уровню содержания хрома ($0,189 \pm 0,003$ и $0,136 \pm 0,005$ мг/дм³, $p=0,05$, соответственно). Очевидно, что по мере усугубления патологического процесса при ХГД расширяется спектр химических контаминант и увеличивается концентрация химических веществ техногенного происхождения в крови.

Симптомокомплекс ХГД зависит от глубины поражения слизистой оболочки желудка и ЖПК. Отмечаются более выраженные симптомы абдоминалгий, гепатобилиарных, астеновегетативных нарушений и полилимфаденопатии у детей группы 2, чем у пациентов в группе 1 (26, 26, 36, 24 % и 12, 4, 7, $p=0,05$, $p=0,01$, $p=0,05$ соответственно) (прил. к гл. 3.2, табл. 2).

У детей с тяжелым течением ХГД (группа 3) выявлена наиболее яркая клиническая симптоматика. Так, диспепсические и астеновегетативные симптомы регистрируются статистически достоверно чаще, чем в группах 1 и 2 (97, 77; 12, 4 % и 26, 36 % $p=0,001$, $p=0,01$ и $p=0,01$, $p=0,05$, соответственно). При физикальном обследовании определяются более выраженные, чем в сравниваемых группах (1 и 2), признаки интоксикации сопутствующих гепатобилиарных нарушений и полилимфаденопатии (72, 71, 55; 0, 12, 7 % и 17, 26, 24 %, $p=0,001$, $p=0,01$, $p=0,05$, соответственно).

При наличии атрофических и субатрофических изменений слизистой (группа 4) реже, чем при тяжелом течении ХГД (группа 3), определяются диспепсический, астеновегетативный синдромы (34, 55 и 87, 77 %, $p=0,05$, соответственно), что свидетельствует о более латентном течении атрофического ХГД.

Для больных ХГД с разной стадией заболеваний и степенью поражения слизистой оболочки желудка и ДПК характерны определенные изменения клинико-лабораторных показателей (прил. к гл. 3.2, табл. 3).

У больных группы 1 отмечается достоверно значимое повышение относительно физиологической нормы показателей фагоцитарной функции лейкоцитов более чем на 17 % (процент фагоцитоза – $55,46 \pm 1,86$ %, $p=0,034$), уровня иммуноглобулина Е в крови в 2,2 раза ($116,2 \pm 18,6$ МЕ/дм³, $p=0,008$) и концентрации МДА в желудочном соке в 2,4 раза ($5,2 \pm 0,9$ ммоль/см², $p=0,002$), усиление АОА крови более чем на 6 % ($39,62 \pm 0,86$ %, $p=0,05$).

У пациентов с умеренной степенью поражения СОЖ и ДПК (группа 2) маркерными становятся такие показатели, статистически достоверно отличающиеся от физиологической нормы, как увеличение уровня эозинофилов в 1,8 раза ($5,5 \pm 0,5$ %), лимфоцитов более чем на 20 % ($41,0 \pm 1,5$ %), IgM на 15–20 % ($1,76 \pm 0,07$ г/дм³), IgA на 40–50 % ($1,88 \pm 0,15$ г/дм³), IgE более чем в 3 раза ($148,9 \pm 38,2$ МЕ/дм³), МДА плазмы на 20–30 % ($2,70 \pm 0,13$ ммоль/см³), МДА желудочного сока – более чем в 2,5 раза ($5,4 \pm 0,9$ ммоль/см³).

У больных с тяжелой степенью поражения СОЖ и ДПК (группа 3) регистрируется наиболее широкий спектр отклонений параметров гомеостаза от физиологической нормы: снижение гемоглобина более чем на 10–20 % ($114,5 \pm 3,0$ г/дм³); увеличение относительного количества лимфоцитов на 10–15 % ($42,5 \pm 2,0$ %) на фоне снижения фагоцитарной активности нейтрофилов на 15 % ($40,04 \pm 0,94$ %); повышение содержания трансаминаз в крови (АЛАТ на 55–60 % до $36,0 \pm 1,01$ Е/дм³), активизация АОА на 15–20 % от нормы ($42,81 \pm 0,83$ %), повышение уровня МДА на 30–35 % ($2,82 \pm 0,11$ ммоль/см³), нарастание в желудочном соке уровня концентрации МДА более чем в 2,7 раза и мочевины на 35–40 % ($5,8 \pm 1,1$ и $4,14 \pm 0,45$ ммоль/см³ соответственно); иммуноглобулинов IgG на 25–30 % ($14,27 \pm 0,27$ г/дм³), IgM – на 25–30 % ($1,92 \pm 0,08$ г/дм³), IgA – на 50–55 % ($1,96 \pm 0,12$ г/дм³); СЕА – более чем в 3–4 раза ($7,12 \pm 0,51$ нг/мл) в крови.

На фоне формирования субатрофических и атрофических процессов в СОЖ и ДПК сохраняются статистически значимые отклонения от физиологической нормы большинства клинико-лабораторных показателей, характерных для больных в группе 3, за исключением маркеров активности воспалительного процесса (иммуноглобулинов М, А и G, АОА, СЕА в крови и мочевины в желудочном соке), достоверно не отличающихся от нормальных значений.

Влияние промышленных токсикантов на формирование патоморфологических изменений слизистой оболочки желудка и ДПК оценивается методом математического моделирования причинно-следственных взаимосвязей между параметрами гематологических, биохимических, иммунологических анализов крови и желудочного сока и содержанием контаминант в биосредах у детей с ХГД при различной степени поражения [81].

У детей с признаками легких воспалительных изменений СОЖ и ДПК (группа 1) показатели фагоцитарной активности и антиоксидантной защиты

зависят ($p < 0,05$) от уровня содержания контаминант в крови (фагоцитоз – хром: $r=0,46$, $p=0,03$; свинец: $r=0,37$, $p=0,004$; бензол: $r=0,22$, $p=0,04$; формальдегид: $r=0,26$, $p=0,05$; ацетальдегид: $r=0,24$, $p=0,04$; АОА – толуол: $r=0,25$, $p=0,02$; этилбензол: $r=0,29$, $p=0,01$) (прил. к гл. 3.2, табл. 4).

При верификации в слизистой оболочке желудка и ДПК умеренной степени воспалительных изменений (группа 2) уровень содержания в крови IgA достоверно коррелирует с концентрацией ацетона ($r=0,20$, $p=0,04$) и IgM – формальдегида ($r=0,21$, $p=0,04$), содержание малонового диальдегида плазмы – с уровнем хрома ($r=0,21$, $p=0,01$), формальдегида ($r=0,33$, $p=0,03$), никеля ($r=0,37$, $p=0,02$), МДА желудочного сока – с показателями свинца ($r=0,31$, $p=0,01$), мочевины желудочного сока – свинца ($r=0,43$, $p=0,02$) и ацетона ($r=0,46$, $p=0,006$) (прил. к гл. 3.2, табл. 5).

Морфогистологические признаки выраженной степени воспаления и начальных признаков дегенеративных нарушений в СОЖ и ДПК у больных ХГД (группа 3) сочетаются с более широким спектром статистически достоверных причинно-следственных отношений между лабораторными гомеостатическими параметрами и уровнем содержания в крови химических токсикантов промышленного происхождения. Отмечаются прямые достоверные корреляционные связи показателей IgA – с формальдегидом ($r=0,33$, $p=0,02$) и IgE – с хромом ($r=0,26$, $p=0,04$), свинцом ($r=0,58$, $p=0,02$), МДА плазмы – со свинцом ($r=0,31$, $p=0,01$) и марганцем ($r=0,37$, $p=0,004$), показателя АОА – с марганцем ($r=0,38$, $p=0,004$), мочевины желудочного сока – с хромом ($r=0,74$, $p=0,007$), свинцом ($r=0,37$, $p=0,05$), марганцем ($r=0,49$, $p=0,03$), формальдегидом ($r=0,25$, $p=0,05$), толуолом ($r=0,27$, $p=0,04$), бензолом ($r=0,26$, $p=0,05$). В то же время у больных ХГД анализируемой группы уровень концентрации гемоглобина находится в обратной корреляционной взаимосвязи с уровнем ацетальдегида ($r=-0,33$, $p=0,05$), показатель фагоцитоза – с содержанием формальдегида ($r=-0,46$, $p=0,001$), ацетальдегида ($r=-0,33$, $p=0,05$), хрома ($r=-0,48$, $p=0,001$), свинца ($r=-0,48$, $p=0,001$), марганца ($r=-0,34$, $p=0,02$) (прил. к гл. 3.2, табл. 6).

У детей с признаками субатрофии и атрофии в СОЖ и ДПК (группа 4) патогенетически значимые клинико-лабораторные показатели, характеризующие нарушения эритропоэза, неспецифической иммунной защиты, напряженность гуморального иммунитета и антиоксидантной системы, выраженность эндотелиальных, в том числе печеночных, дисфункций и иммунодеструктивных процессов в желудке, коррелируют с концентрацией в крови

контаминантов техногенного происхождения. Формируются следующие статистически достоверные причинно-следственные взаимосвязи: анизоцитоз – свинец ($r=0,29$, $p=0,01$), фагоцитоз – хром ($r=-0,21$, $p=0,04$), свинец ($r=-0,33$, $p=0,01$), никель ($r=-0,51$, $p=0,008$), формальдегид ($r=-0,30$, $p=0,01$), ацетон ($r=-0,38$, $p=0,02$), лимфоциты – хром ($r=0,21$), АОА – этилбензол ($r=0,24$), никель ($r=0,33$), АСАТ – хром ($r=0,29$), никель ($r=0,33$), хром ($r=0,29$), формальдегид ($r=0,35$), МДА желудочного сока – формальдегид ($r=0,37$), марганец ($r=0,33$) (прил. к гл. 3.2, табл. 7).

Степень выраженности патоморфологических изменений слизистой оболочки желудка и ДПК также зависит от уровня контаминации босред.

В группе 1 установление морфогистологических признаков, таких как десквамация эпителия, отек, деформация, кровоизлияния, гиперсекреция, нейтрофильная инфильтрация и формирование лимфоидных фолликул в слизистой оболочке желудка, полиморфная инфильтрация, плазматическое пропитывание, кровоизлияния, лимфоидные фолликулы с фибробластным окружением в слизистой оболочке ДПК, отмечается у больных с повышенным содержанием в крови хрома ($p=0,0001...0,012$), свинца ($p=0,005$), никеля ($p=0,005$), толуола ($p=0,016$), бензола ($p=0,005$), ацетона ($p=0,003$), метилового спирта ($p=0,011$).

В группе 2 определяется широкий спектр химических веществ в концентрациях, превышающих референтные/фоновые уровни (толуол, $p=0,016$, этилбензол, $p=0,011$, метиловый спирт, $p=0,011$, свинец, $p=0,005$), коррелирующих с признаками нейтрофильной инфильтрации в слизистой оболочке желудка. Регистрируются причинно-следственные взаимосвязи между признаками формирующегося склероза в глубоких слоях слизистой ДПК и концентрацией в крови метилового спирта ($p=0,11$).

В группе 3 выявляется зависимость признаков лимфопролиферативного процесса в слизистой оболочке желудка и ДПК (лимфоидные фолликулы с фибробластным окружением) от содержания в крови никеля ($p=0,05$), свинца ($p=0,05$), хрома ($p=0,009$), марганца ($p=0,0001$), формальдегида ($p=0,028$), ацетона ($p=0,013$) и бензола ($p=0,005$). Формируются новые причинно-следственные взаимосвязи наличия склероза и фиброза в глубоких слоях слизистой желудка и ДПК с контаминацией организма свинцом ($p=0,043$), бензолом ($p=0,005$), формальдегидом ($p=0,012$). У детей при повышении уровня в крови марганца ($p=0,001$), никеля ($p=0,039$), свинца ($p=0,005$) выше референтных значений выявляются выраженные дегенера-

тивные изменения в слизистой оболочке ДПК в виде кистозного расширения желез, снижения количества бокаловидных клеток и сглаженности складок.

В группе 4 при увеличении содержания в крови хрома ($p=0,033...0,001$), марганца ($p=0,044...0,008$), бензола ($p=0,005$), толуола ($p=0,016$), этилбензола ($p=0,005$), метилового спирта ($p=0,028$), формальдегида ($p=0,012$), ацетальдегида ($p=0,005$) (выше референтных значений в 1,3–5,6 раза) преобладают морфогистологические признаки лимфопролиферативных процессов (лимфоидные фолликулы) и разрастание склеротической ткани (фибробластная инфильтрация и склероз) в слизистой оболочке желудка и ДПК.

На основании проведенного анализа клинико-лабораторных особенностей ХГД с различной стадией заболевания у детей, проживающих на территориях санитарно-гигиенического неблагополучия, предложен новый метод диагностики, позволяющий разработать дифференцированный подход и конкретизировать показания для проведения фиброгастродуоденоскопии с прицельной биопсией с последующим морфогистологическим анализом биоптатов.

Данный метод предусматривает соблюдение определенного алгоритма действий:

1. Выбор контингента больных по следующим критериям включения:

А. Характерные жалобы, данные анамнеза, результаты физикального врачебного осмотра.

а) При сборе жалоб учитывают следующие признаки:

основные:

–диспепсические явления (боли в эпигастрии, правом подреберье или около пупка, после еды или на голодный желудок, ноющего характера, урчание в кишечнике и метеоризм, отрыжка, изжога, тошнота, рвота желчью);

–астеновегетативные нарушения (слабость, утомляемость, потливость, зябкость, головокружения, непереносимость душных помещений, мелькание мушек перед глазами, укачивание в транспорте, головные боли, тревожный сон, эмоциональная лабильность);

дополнительные: жалобы на сухость кожи, кожный зуд.

б) При сборе анамнеза обращают внимание на следующие данные:

основные:

–условия проживания (центральные районы города, вблизи крупных автомобильных магистралей, плохие бытовые условия – менее 10 м² на че-

ловека, ежедневное пользование общественным транспортом, расположение школы или детского дошкольного учреждения в промышленной зоне, отсутствие организованного отдыха на море или в санаторно-курортных условиях, отдых во время каникул в городе);

—отягощенная наследственность по заболеваниям желудочно-кишечного тракта (хронический гастрит, хронический холецистит);

дополнительные:

—ранее диагностированные аллергические заболевания (дерматиты, крапивница, нейродермит);

—особенности питания (несоблюдение режима питания, отказ от мясной пищи).

в) Результаты физикального обследования. Обращают внимание на следующие клинические данные:

основные:

—изменения со стороны желудочно-кишечного тракта (выраженная обложенность языка белым налетом, болезненность при поверхностной пальпации в эпигастрии, в области правого подреберья, зоне Шаффара, правой подвздошной области, метеоризм, пальпаторное увеличение и уплотнение печени);

—симптомы интоксикации и признаки поражения кожи атопического характера (сухость кожи, параорбитальные тени, лихенификация, диффузный и полиморфный характер кожных изменений без четкой локализации, фолликулярный кератоз, гиперпигментация участков кожи и складок);

дополнительные:

—нарушения трофологического статуса (склонность к ожирению или дефицит массы тела), изменение осанки и сколиоз;

—состояние лимфатических узлов (полилимфаденопатия);

Диагностически значимым является наличие двух основных или одного основного и двух дополнительных признаков по каждому анализируемому разделу.

Б. Проживание на территориях экологического неблагополучия.

Перечень химических веществ, представляющих опасность развития неблагоприятных эффектов со стороны гастродуоденальной сферы при комбинированном и многосредовом поступлении в организм детей, включает: бензол, этилбензол, толуол, метанол, формальдегид, ацетальдегид,

ацетон, свинец, марганец, хром⁶⁺, никель. Значимым считается превышение гигиенических нормативов в селитебных зонах по содержанию в атмосферном воздухе формальдегида, фенола, бензола, этилбензола на уровне более 0,3 ПДК_{с.с.}, толуола, метанола – более 0,01 ПДК_{с.с.}, свинца на уровне более 1,5 ПДК_{с.с.}, марганца – более 1,1 ПДК_{м.р.}, хрома⁶⁺, никеля – более 1,4 ПДК_{м.р.}; превышение гигиенических нормативов, предъявляемых к водным объектам хозяйственно-питьевого и санитарно-бытового водопользования, по марганцу и хрому на уровне более 1,3 ПДК_{в.в.}. В питьевой воде – на уровне более 0,5 ПДК_{в.в.} (марганец, свинец).

В. Наличие контаминации биосред организма техногенными химическими соединениями.

Диагностически значимым являются:

–увеличение содержания контаминантов в крови выше референтного уровня: свинца – более чем в 1,4 раза, марганца – в 3,19 раза, хрома – в 2,4 раза, никеля – в 9,6 раза, выше фонового уровня: метанола – в 3,3 раза, ацетальдегида – в 1,7 раза, формальдегида – более чем в 8,2 раза, ацетона – в 4,3 раза;

–обнаружение в крови бензола в количестве более 0,004 мг/дм³, толуола – более 0,0012 мг/дм³, этилбензола – более 0,002 мг/дм³

2. Детям с ХГД, соответствующим критериям включения, проводится комплексное клинико-лабораторное исследование.

Диагностически значимыми являются следующие отклонения показателей от физиологической нормы:

–в общем анализе крови – снижение гемоглобина более чем на 10,0 %, наличие анизоцитоза, увеличение относительного количества лимфоцитов и эозинофилов более чем на 10,0 и 50 % соответственно;

–в биохимическом анализе крови – повышение активности АЛАТ (аспартатаминотрансфераза) и АСАТ (аланинаминотрансфераза) более чем на 10 %, увеличение показателей МДА, АОА и СЕА более чем на 15, 5 и 30 % соответственно;

–в биохимическом анализе желудочного сока – повышение уровня МДА (малонового диальдегида) более чем в 2 раза и уреазной активности более чем на 5 %;

–в иммунологическом анализе крови – повышение общего IgE в крови более чем в 2,0 раза, уровней IgM, IgG и IgA более чем на 15, 25 и 30 % (со-

ответственно), усиление (более чем на 15 %) или снижение (более чем на 16 %) фагоцитарной активности лейкоцитов (% фагоцитоза).

3. Осуществляется интерпретация полученных результатов обследования с последующей оценкой степени тяжести хронического гастродуоденита в соответствии с разработанными критериями диагностики (прил. к гл. 3.2, табл. 8–11).

4. В дальнейшем в соответствии с результатами проведенных клинико-лабораторных методов исследования при выявлении отклонений в клинико-лабораторных и химико-аналитических показателях, соответствующих легкой и умеренной степени воспалительных изменений в СОЖ и ДПК, пациентам назначается лечение и проводится диспансерное наблюдение с последующим клинико-лабораторным контролем.

При выявлении отклонений в клинико-лабораторных анализах, соответствующих выраженной степени воспалительных изменений в СОЖ и ДПК, больным в условиях стационарного отделения общего профиля или гастроэнтерологического специализированного отделения проводится фиброгастродуоденоскопия с целью исключения эрозивно-язвенного процесса [33, 55, 115].

При выявлении отклонений в клинико-лабораторных и химико-аналитических показателях, соответствующих атрофическим изменениям в СОЖ и ДПК, пациентам проводится интрагастральная рН-метрия для оценки сохранности кислотообразующей функции желудка и фиброгастродуоденоскопия с прицельной биопсией СОЖ и ДПК не менее чем из 5 мест для интерпретации глубины и распространенности атрофического процессов. В дальнейшем рекомендуются длительное диспансерное наблюдение с контролем клинико-лабораторных показателей (не реже 2 раз в год) и фиброгастродуоденоскопии (не чаще 1 раза в год).

Апробация данного метода в условиях клинического отделения ФГУН «ФНЦ МПТ УРЗН Роспотребнадзора» с целью диагностики степени и тяжести хронического гастродуоденита позволила рандомизировать больных (1092 ребенка) в зависимости от предлагаемых нами клинико-лабораторных показателей.

Согласно клинико-лабораторным параметрам с легким течением ХГД выявлено 24,7 % (270 детей), с умеренной тяжестью течения заболевания – 33,6 % (367), с тяжелым течением процесса – 25,8 % (282). Де-

ти с подозрением на субатрофический и атрофический процесс составили 15,8 % (173 человека) от всех обследованных больных.

С целью подтверждения морфологического диагноза у 50 детей с легким течением болезни проведено морфогистологическое обследование, диагноз хронического гастродуоденита легкой степени тяжести подтвержден у 48 больных (96 %).

Гистологическое исследование биоптатов предпринято у 48 больных с клинико-лабораторными параметрами, соответствующими средней (умеренной) степени тяжести. Согласно морфологической оценке биоптатов у 36 детей (75,0 %) определялась умеренная степень выраженности воспалительного процесса, у 12 человек (25,0 %) – легкая степень воспалительных изменений. Субатрофические и атрофические процессы не регистрировались ни у одного больного этой группы.

У 149 детей с клинико-лабораторными признаками тяжелой степени течения заболевания проведено дополнительное морфологическое исследование слизистой оболочки желудка и ДПК. Выраженный воспалительный процесс по данным анализа гастробиоптатов выявлен у 118 детей (79,2 %), умеренный – у 25 больных (16,8 %), атрофический гастрит диагностирован у 6 детей (4,0 %).

150 больным с клинико-лабораторными признаками атрофического гастрита назначено микроскопическое исследование биоптатов. Морфологический диагноз атрофического и субатрофического гастродуоденита подтвержден у 134 детей (89,4 %). Выраженная степень воспаления в СОЖ и ДПК определялась у 5 больных (3,4 %) и умеренная степень – у 11 детей (7,2 %).

Безопасность диагностики – вероятность развития нежелательных побочных эффектов предлагаемого метода – составляет менее 0,05.

Доступность диагностики – 0,75.

Экономическая эффективность диагностики (соотношение затраты/эффективность) составляет:

– в условиях амбулаторно-поликлинической помощи – 8,7 рубля на 1 рубль затрат,

– в условиях стационарной помощи – 9 рублей на 1 рубль затрат.

3.3. Протоколы диагностики и лечения хронического гастродуоденита у детей, ассоциированного с неблагоприятным воздействием химических факторов среды обитания

С целью определения видов и объема медицинской помощи детям с гастродуоденальной патологией, ассоциированной с неблагоприятным воздействием химических факторов среды обитания, коллективом авторов ФГУН «ФНЦ МПТ УРЗН Роспотребнадзора» были разработаны протоколы диагностики ХГД у детей, проживающих на территориях санитарно-гигиенического неблагополучия [5, 100, 101].

Протокол разрабатывался:

- для диагностики ХГД, ассоциированного с неблагоприятным воздействием химических факторов среды обитания, на ранних этапах развития,
- снижения риска формирования тяжелых и осложненных форм заболевания,
- установления единых требований к порядку диагностики ХГД, ассоциированного с неблагоприятным воздействием химических факторов среды обитания,
- унификации в медицинских учреждениях стандартных процедур ведения больных с хроническим гастритом, дуоденитом, ассоциированными с неблагоприятным воздействием химических факторов среды обитания,
- обеспечения оптимальных объемов, доступности и качества медицинской помощи, оказываемой пациенту с ХГД, ассоциированным с неблагоприятным воздействием химических факторов среды обитания, в медицинском учреждении и на территории в рамках государственных гарантий обеспечения граждан бесплатной медицинской помощью.

Согласно данному протоколу принципами диагностики являются:

1. Выявление сочетанных жалоб диспепсического, интоксикационного астеновегетативного, гепатобилиарного характера, наличие транзиторных иммунодефицитных и аллергозависимых состояний.
2. Обнаружение при клиническом обследовании наряду с традиционными гастроэнтерологическими симптомами признаков хронической интоксикации (нарушение физического развития, бледность и сухость кожи, параорбитальные тени, приглушенность сердечных тонов, систолический шум на верхушке и т.д.), гепатобилиарной дисфункции, клинических признаков иммуносупрессии.

3. При исследовании секреторной функции желудка установление признаков гиперацидности с преимущественным нарушением нейтрализующей функции антрального отдела.

4. При проведении уреазного дыхательного теста – установление отрицательного результата на *H. pylori*.

5. При проведении фиброгастродуоденоскопии – определение сочетания рефлюкс-эзофагита, недостаточности кардиального сфинктера, антрум-гастрита, поверхностного гастрита, зернистого гастрита (лимфонодулярного); эрозивного гастрита; поверхностного дуоденита; атрофического дуоденита; эрозивного дуоденита.

6. При проведении морфогистологического исследования биоптатов слизистой оболочки желудка и ДПК – обнаружение отека стромы, сглаженности и истончение складок в слизистой оболочке желудка, коллагеноз, нежно-волоконистый склероз, макрофагальная инфильтрация, десквамация эпителия, гиперсекреция слизи в ДПК, единичные и множественные зрелые или формирующиеся лимфоидные фолликулы, окруженные макрофагальной или фибробластной инфильтрацией, отсутствие обсемененности *H. pylori*.

7. При химико-токсикологическом исследовании – идентификация в биологических средах (кровь) химических токсикантов (бензол, толуол, этилбензол, фенол, метанол, формальдегид, ацетальдегид, ванадий, свинец, марганец, хром, медь, алюминий, фтористые соединения) в концентрациях, превышающих референтные/фоновые.

8. В ходе лабораторного исследования обнаружение показателей выше физиологически допустимого уровня: а) биохимических маркеров – КЭА, МДА, СРБ, АСАТ, щелочной фосфатазы, общего и прямого билирубина, sIgA, IgG, IgA, дельта-АЛК; б) общеклинических маркеров – ретикулоцитов, палочкоядерных нейтрофилов при одновременном снижении содержания эритроцитов, гемоглобина, АОА, общего белка, альбуминов, общего холестерина, фагоцитарного индекса, фагоцитарного числа, процента фагоцитоза.

Принципы дифференциальной диагностики:

1. Дифференциальная диагностика острых гастритов основывается на тщательно собранных анамнестических данных, изучении клинической картины заболевания, результатах исследования секреторной функции желудка, а при необходимости с использованием данных, полученных с помощью гастроскопического, морфологического (аспирационная, прицельная, пункционная биопсия) анализа.

2. Обострение ХГД, ассоциированного с негативным действием химических факторов среды обитания, дифференцируют с атипично протекающим аппендицитом, сопровождающимся болями в подложечной области. В этих случаях проведению дифференциальной диагностики помогают данные анамнеза, указывающие на наличие у больного типичных для аппендицита болевых приступов в прошлом, а также обнаружение при пальпации живота локализованной болезненности в илеоцекальной области и положительных симптомов раздражения брюшины (Ровзинга, Ситковского и др.), наличие лабораторных признаков острого воспалительного синдрома, морфологическая диагностика (лапароскопия).

3. Обострение ХГД, ассоциированного с негативным действием химических факторов среды обитания, дифференцируют с обострением холецистита, панкреатита, язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки, острыми инфекционными заболеваниями, сопровождающимися рвотой (менингит, скарлатина, острые кишечные инфекции и т.д.). При обострении хронического гастродуоденита диспепсические расстройства, интоксикация, воспалительный синдром, гепатобилиарные нарушения носят торпидный характер и не сопровождаются острым болевым синдромом, отсутствует лихорадка. Основными методами дифференциальной диагностики являются лабораторные и инструментальные.

4. Дифференцируют обострение ХГД, ассоциированного с негативным действием химических факторов среды обитания, с атипичной печеночной или почечной коликой. Приступ колики обычно сопровождается беспокойством больного, что редко наблюдается при обострении гастродуоденита. При коликах боль обычно носит резкий, острый, очень интенсивный, постоянный или схваткообразный характер. Обращают внимание на иррадиацию болей: при печеночной колике – под правую лопатку, правое плечо, шею; при почечной – по ходу мочеточника, в паховую область, наружные половые органы.

5. Обострение ХГД, ассоциированного с негативным действием химических факторов среды обитания, дифференцируют с острой кишечной непроходимостью. Обращают внимание на рвотные массы, которые при острой кишечной непроходимости приобретают каловый запах. Характерна задержка стула, симптомы «острого живота». Вспомогательным методом дифференциальной диагностики является рентгенологический метод.

6. Полипозную и атрофическую форму ХГД, ассоциированного с негативным действием химических факторов среды обитания, дифференцируют с раком желудка, протекающим со стойкой ахилией. При этом ре-

шающую роль играют рентгенологический, гастроскопический и цитологический (наличие атипичных клеток в промывных водах желудка) методы исследования. Кроме того, большое значение в ранней диагностике рака имеет метод эксфолиативного цитологического исследования слизистой оболочки желудка.

7. Хронический ХГД, ассоциированный с негативным действием химических факторов среды обитания, следует также дифференцировать с функциональной диспепсией. Основным дифференциальным методом является фиброгастродуоденоскопия, морфогистология, копроцитология.

Общие особенности организации медицинской помощи:

1. При хроническом гастродуодените, ассоциированном с негативным действием химических факторов среды обитания, в легкой и среднетяжелой стадии (в фазе ремиссии и обострения) диагностика проводится в амбулаторно-поликлинических условиях.

2. При хроническом гастродуодените, ассоциированном с негативным действием химических факторов среды обитания, в среднетяжелой и тяжелой стадии заболевания при развитии эрозивных процессов и высоком риске формирования язвенной болезни диагностика проводится в стационарных условиях.

В соответствии с протоколом для своевременной и обоснованной диагностики при оказании амбулаторно-поликлинической помощи необходимо учитывать:

1. На этапе сбора анамнеза и жалоб (код A01.09.001) – наличие данных, касающихся перенесенных инфекций и аллергических заболеваний, сведения о неблагоприятном течении перинатального анамнеза, нарушении режима питания, труда и отдыха, профессиональных вредностях у родителей, особенностях условий проживания, жалобы на диспепсию, астеновегетативные нарушения, клинические проявления симптомов интоксикации, поражения гепатобилиарной системы и иммунологической недостаточности.

2. На этапе визуального исследования (код A01.09.002) – наличие дополнительных данных, характеризующих отклонения от нормы трофологического статуса, осанки, изменения кожных покровов и их придатков, увеличение лимфатических узлов (полилимфаденопатия); признаки поражения органов дыхания – сухие рассеянные хрипы, жесткое дыхание; сердечно-сосудистой системы, щитовидной железы, желудка, ДПК и гепатобилиарной системы.

3. На этапе консультативного обследования – осмотр специалистов – невропатолога, кардиолога, эндокринолога, аллерголога-иммунолога.

4. На этапе инструментального обследования – фиброгастроуденоскопия, морфологическое исследование биоптатов, интрагастральная рН-метрия, ультразвуковое сканирование органов брюшной полости, щитовидной железы.

5. На этапе функционального обследования – ЭКГ, КИГ.

6. На этапе лабораторных исследований: клинический анализ крови – наличие анизоцитоза, плазматических клеток, увеличение количества эозинофилов; биохимический анализ крови – увеличение АсАТ, щелочной фосфатазы, СРБ, КЕА; биохимический анализ желудочного сока – увеличение СРБ, МДА; биохимический анализ мочи – увеличение концентрации дельта-аминолевуленовой кислоты; иммунологический анализ крови – увеличение общего IgE в крови, иммунологический анализ желудочного сока и слюны – снижение секреторного Ig A; исследование биосред на содержание химических веществ экзогенного техногенного происхождения (марганец, никель, хром, свинец, бензол, фенола, фтор, метанол, ацетальдегид).

Декларируемая нозологическая модель пациента

Обязательная составляющая модели	Описание составляющей
Нозологическая форма	Хронический гастроуденит, ассоциированный с неблагоприятным воздействием химических факторов среды обитания
Стадия заболевания	Легкая, средней тяжести, тяжелая
Фаза заболевания	Обострение, ремиссия
Осложнение	Без осложнений
Код по МКБ-10	J 45.8

Критерии и признаки, определяющие модель пациента

- Проживание в зоне санитарно-эпидемиологического неблагополучия.
- Наличие клинических и функциональных признаков гастроуденальной патологии.
- Наличие *H. pylori* негативного варианта гастроуденальной патологии.
- Наличие эндоскопических и морфогистологических признаков гастроуденальной патологии.
- Наличие клинических признаков эндогенной интоксикации.
- Наличие клинических признаков астеновегетативного синдрома.
- Наличие клинических признаков поражения гепатобилиарной системы.

–Идентификация в биосредах химических токсикантов техногенного происхождения.

–Наличие лабораторных признаков иммуновоспалительного синдрома (системного и локального).

–Наличие лабораторных признаков нарушения окислительно-восстановительных процессов.

–Наличие лабораторных признаков гепатобилиарных нарушений.

–Наличие лабораторных признаков активации пролиферативных процессов.

–Наличие лабораторных признаков вторичного иммунодефицита.

Критерии, определяющие стадию заболевания

1. Легкая – характеризуется латентным, малосимптомным течением, диспепсические проявления и абдоминалгии отмечаются реже 1 раза в неделю, при клинико-лабораторном обследовании выявляются умеренные сдвиги: повышение уровня контаминации биосред до верхних границ референтных значений, повышение показателя антиоксидантной защиты – АОА (на 5–10 % относительно физиологического уровня) на фоне физиологических значений показателя свободно-радикального окисления МДА; повышение показателей фагоцитоза до уровня верхней границы физиологической нормы, соответствие возрастной норме содержания Ig A, M, G. При проведении интрагастральной рН-метрии определяется нарушение нейтрализующей функции желудка (субкомпенсированное состояние – различия между уровнем рН составляет от 2 до 4 ед. рН), умеренная гиперацидность (рН в фундальном и антральном отделах от 1,0 до 1,6 ед. рН). При проведении фиброгастродуоденоскопии выявляется очаговый антральный гастрит, поверхностный гастрит и/или дуоденит. При морфогистологическом исследовании биоптатов определяется уплощение клеток поверхностного эпителия (по виду приближается к кубическому), штипоробразность и углубленность ямок, расширение собственного слоя. Видимых изменений в железистом аппарате при этой форме не отмечается [6, 57, 58].

2. Средней тяжести – наблюдаются характерные диспепсические и болевые проявления слабой и умеренной интенсивности чаще 1 раза в неделю, признаки астеновегетативного синдрома (вялость, утомляемость, головные боли); интоксикации (бледность и сухость кожи, обложенность языка, парарбитальные тени, увеличение линейных размеров печени на 2–3 см от возрастной нормы). При клинико-лабораторном обследовании отмечаются

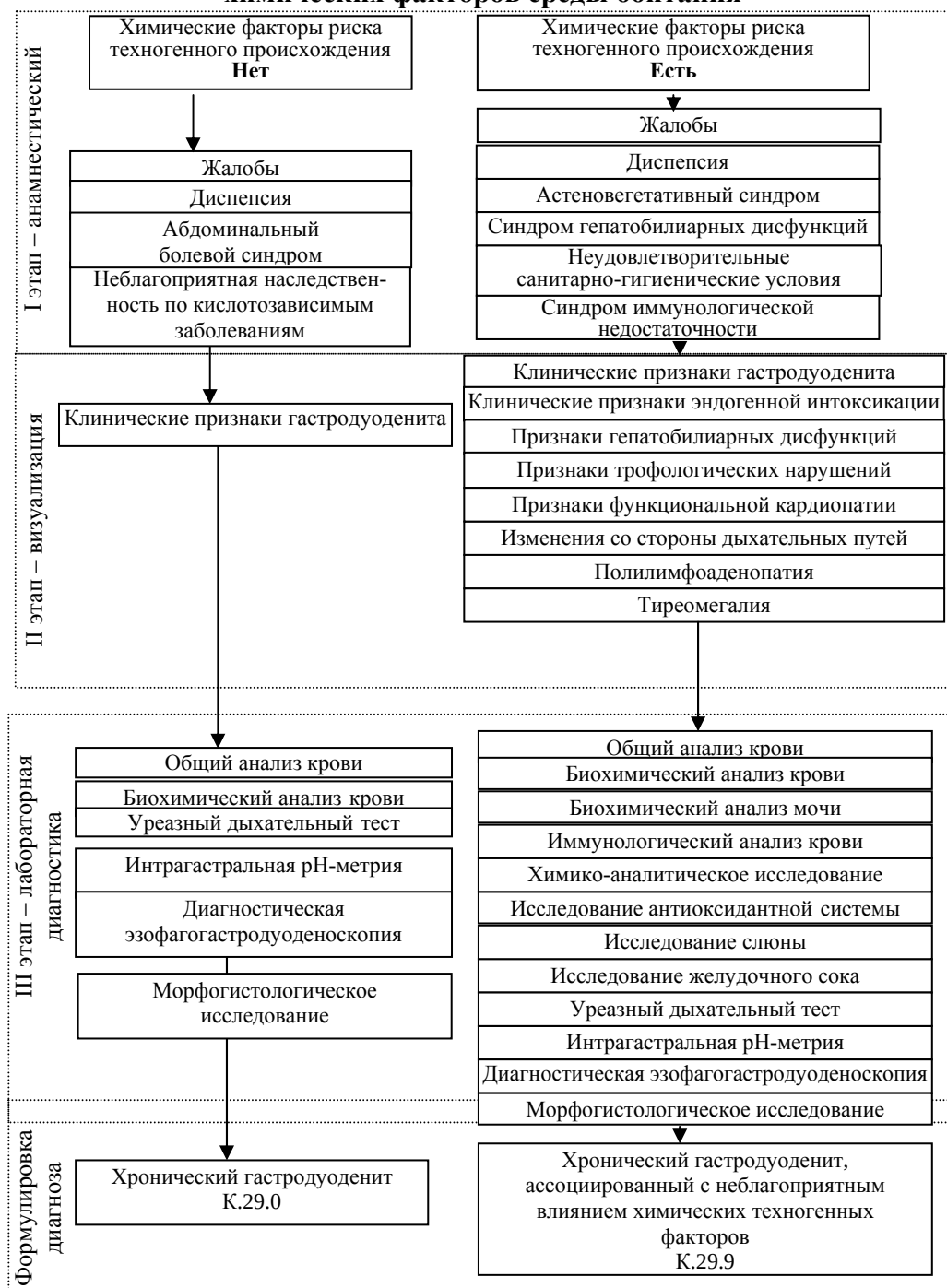
умеренные сдвиги: повышение уровня контаминации биосред до верхних границ референтных значений/или на 10–20 % выше референтных значений, повышение показателя антиоксидантной защиты АОА (на 10–30 % относительно физиологического уровня) и повышение показателя свободно-радикального окисления МДА на 10–50 % относительно физиологической нормы; повышение показателей фагоцитоза на 10–15 % относительно верхней границы физиологической нормы, повышение IgG на 20–30 % и снижение IgA на 20–30 % от физиологического уровня, появление базофилов и плазматических клеток в крови, увеличение уровня прямого билирубина на 5–10 % от физиологического уровня, повышение карциноэмбрионального антигена до 2 физиологических норм. В желудочном соке появляется СРБ и МДА, снижается содержание s-IgA. При проведении интрагастральной рН-метрии определяется нарушение нейтрализующей функции желудка (декомпенсированное состояние – различия между уровнем рН составляют менее 2 ед. рН), выраженная гиперацидность (рН в фундальном и антральном отделах менее 1,0 ед. рН). При проведении фиброгастродуоденоскопии выявляются антральный атрофический гастрит, поверхностный гастрит и/или дуоденит, лимфонодулярный (зернистый) гастрит и/или дуоденит, рефлюкс-эзофагит, недостаточность кардиального сфинктера.

При морфогистологическом исследовании биоптатов определяются уплощение клеток поверхностного эпителия (по виду приближается к кубическому), штопорообразность и углубленность ямок, расширение собственного слоя, истончение слизистой оболочки в сочетании с гиперплазией поверхностного эпителия. При гиперпластическом гастрите наблюдается утолщение слизистой оболочки желудка, которая приобретает шагреновый вид; уменьшается число складок и они расширяются, определяется гипертрофия железистого аппарата и пролиферация соединительной ткани. Преобладает макрофагальная инфильтрация, десквамация эпителия, гиперсекреция слизи в ДПК, единичные и множественные зрелые или формирующиеся лимфоидные фолликулы, окруженные макрофагальной или фибробластной инфильтрацией [6, 57, 58].

3. Тяжелая – наблюдаются характерные диспепсические и болевые проявления умеренной и сильной интенсивности, ежедневно, усиливаются признаки астеновегетативного синдрома (вялость, утомляемость, потливость, зябкость, головокружения, головные боли, кардиалгии функционального характера) и интоксикации (бледность и сухость кожи, обложенность языка, параорбитальные тени, увеличение линейных размеров печени на 2–5 см от возрастной нормы). При клинико-лабораторном обследовании отмечаются

умеренные сдвиги: повышение уровня контаминации биосред на 20–30 % выше верхней границы референтных значений, снижение показателя антиоксидантной защиты АОА (на 30–50 % относительно нижней границы физиологического уровня) и повышение показателя свободно-радикального окисления МДА на 50–75 % относительно верхней границы физиологической нормы; повышение содержания глюкозы в крови на 10–20 % относительно физиологической нормы, снижение активности щелочной фосфатазы на 30–50 % относительно нижней границы физиологической нормы, снижение содержания альбумина на 10–20 % относительно уровня нижней границы физиологической нормы, повышение уровня карциноэмбрионального антигена относительно верхней границы физиологической нормы, снижение показателей фагоцитоза на 15–20 % относительно нижней границы физиологической нормы, снижение Ig A, G на 5–10 %, увеличение уровня прямого билирубина на 5–10 % от физиологического уровня, появление базофилов и плазматических клеток в крови. В желудочном соке появляются СРБ и МДА. При проведении интрагастральной рН-метрии определяется нарушение нейтрализующей функции желудка (декомпенсированное состояние – различия между уровнем рН составляют менее 2 ед. рН), выраженная гиперацидность (рН в фундальном и антральном отделах менее 1,0 ед. рН). При проведении фиброгастродуоденоскопии выявляются антральный и/или фундальный атрофический гастрит, атрофический дуоденит, поверхностный гастрит и/или дуоденит, лимфонодулярный (зернистый) гастрит и/или дуоденит, эрозивный гастрит и/или дуоденит, полипы фундального и/или антрального отделов, рефлюкс-эзофагит, недостаточность кардиального сфинктера. При морфогистологическом исследовании биоптатов определяется уплощение клеток поверхностного эпителия (по виду приближается к кубическому), штопорообразность и углубленность ямок, расширение собственного слоя, истончение слизистой оболочки в сочетании с гиперплазией поверхностного эпителия. При гиперпластическом гастрите наблюдается утолщение слизистой оболочки желудка, которая приобретает шагреновый вид; уменьшается число складок и они расширяются, определяется гипертрофия железистого аппарата и пролиферация соединительной ткани. Преобладает макрофагальная инфильтрация, десквамация эпителия, гиперсекреция слизи в ДПК, единичные и множественные зрелые или формирующиеся лимфоидные фолликулы, окруженные макрофагальной или фибробластной инфильтрацией. При хроническом гастрите с поражением желез без атрофии наряду с патологическими изменениями, характерными для поверхностного гастрита, наблюдаются изменения в главных и обкладочных клетках эпителия желез [6, 57, 58].

Алгоритм формирования гипотезы для диагностики хронического гастродуоденита, ассоциированного с неблагоприятным воздействием химических факторов среды обитания



Для хронического атрофического гастрита характерно утончение слизистой оболочки желудка; уменьшение числа желудочных желез и их перестройка (кишечная метаплазия); разрастание соединительной ткани между железами; расширение и углубление желудочных ямок. Иногда отмечается полная атрофия железистого аппарата желудка. Встречаются редкие формы атрофического гастрита, при которых наблюдается образование кист. Патологическая анатомия полипоза желудка характеризуется наличием одиночных или множественных полипов. Микроскопически они бывают папиллярными, фиброзными и аденоматозными.

Фаза заболевания

1. *Фаза обострения* – выявление клинико-лабораторных и морфофункциональных признаков заболевания.

2. *Фаза ремиссии* – выраженные клинико-лабораторные и функциональные признаки отсутствуют. При эндоскопическом обследовании определяется очаговая атрофия антрального отдела или неизменная слизистая оболочка желудка и ДПК. При гистоморфологическом исследовании отсутствует полиморфно-клеточная, макрофагальная и фибробластная инфильтрация, сохраняется умеренная пролиферация соединительной ткани, атрофия с поражением желез или без.

Осложнения

Осложнения, возникающие при гастритах:

- эрозивный процесс,
- кровотечения,
- полипоз,
- кишечная метаплазия.

Порядок включения пациента в протокол: соответствие перечисленным критериям и признакам.

Перечень диагностических услуг основного и дополнительного ассортимента в зависимости от условий оказания и функционального назначения медицинской помощи

Модель пациента № 1

Категория возрастная: дети.

Нозологическая форма: хронический гастрит, дуоденит, ассоциированный с негативным влиянием химических факторов техногенного происхождения.

Код по МКБ-10: К 29.4, К29.5, К 29.9.

Фаза: обострение.

Стадии: легкая, средней тяжести.

Осложнение: без осложнений.

Условие оказания помощи: амбулаторно-поликлиническая.

Перечень медицинских услуг (МУ) согласно «Номенклатуре работ и услуг в здравоохранении» для лечения стационарного больного

Код	Наименование медицинских услуг	Частота предоставления	Среднее количество
A01.16.001	Сбор анамнеза и жалоб при болезнях пищевода, желудка, двенадцатиперстной кишки	1	1
A01.16.002	Визуальное исследование при болезнях пищевода, желудка, двенадцатиперстной кишки	1	1
A01.16.003	Пальпация при болезнях пищевода, желудка, двенадцатиперстной кишки	1	1
A01.16.004	Перкуссия при болезнях пищевода, желудка, двенадцатиперстной кишки	1	1
A01.16.005	Аускультация при болезнях пищевода, желудка, двенадцатиперстной кишки	1	1
A01.14.001	Сбор анамнеза и жалоб при болезнях печени и желчевыводящих путей	1	1
A01.14.002	Визуальное исследование при болезнях печени и желчевыводящих путей	1	1
A01.14.003	Пальпация при болезнях печени и желчевыводящих путей	1	1
A01.06.001	Сбор анамнеза и жалоб при аллергических заболеваниях и иммунопатологии	1	1
A01.06.002	Визуальное исследование при патологии органов иммунной системы	1	1
A01.06.003	Пальпация при патологии органов иммунной системы	1	1
A01.09.001	Сбор анамнеза и жалоб при болезнях легких и бронхов	1	1
A01.09.002	Визуальное исследование при болезнях легких и бронхов	1	1
A01.09.003	Пальпация при болезнях легких и бронхов	1	1
A01.09.004	Перкуссия при болезнях легких и бронхов	1	1
A01.09.005	Аускультация при болезнях легких и бронхов	1	1
A02.12.001	Измерение частоты пульса	1	1
A02.10.002	Измерение частоты сердцебиения	1	1
A02.12.002	Измерение артериального давления	1	1
A05.10.001	Регистрация электрокардиограммы	0,1	1
A05.10.007	Расшифровка, описание и интерпретация электрокардиографических данных	0,1	1
A04.14.001	Ультразвуковое исследование печени	0,5	1

Код	Наименование медицинских услуг	Частота предоставления	Среднее количество
A04.15.001	Ультразвуковое исследование поджелудочной железы	0,5	1
B01.002.01	Прием (осмотр, консультация) врача-аллерголога первичный	0,1	1
B01.023.01	Прием (осмотр, консультация) врача-невропатолога первичный	0,1	1
B01.015.01	Прием (осмотр, консультация) врача-кардиолога первичный	0,1	1
B01.028.01	Прием (осмотр, консультация) врача-оториноларинголога первичный	0,1	1
A11.12.009	Взятие крови из периферической вены	1	1
A08.05.003	Исследование уровня эритроцитов	1	1
A09.05.003	Исследование уровня общего гемоглобина в крови	1	1
A08.05.004	Исследование уровня лейкоцитов в крови	1	1
A08.05.006	Соотношение лейкоцитов в крови (подсчет формулы крови)	1	1
A08.05.009	Определение цветового показателя	1	1
A08.05.006	Исследование уровня эозинофилов, анизоцитоза, плазматических клеток	1	1
A12.05.001	Исследование скорости оседания эритроцитов	1	1
A 09.05.011	Исследование уровня альбуминов в крови	0,3	1
A09.05.023	Исследование уровня глюкозы в крови	0,3	1
A09.05.046	Исследование уровня щелочной фосфатазы в крови	0,3	1
A09.05.021	Исследование уровня билирубина в крови	0,3	
A09.05.055	Исследование уровня сывороточных иммуноглобулинов в крови	0,3	1
A12.06.005	Исследование макрофагальной активности нейтрофилов	0,3	1
A09.05.198	Исследование содержания малонового диальдегида в сыворотке крови	0,5	1
	Исследование уровня антиоксидантной системы	0,5	1
A11.16.009	Зондирование желудка	0,3	1
	Исследование уровня МДА в желудочном соке	0,3	1
	Исследование уровня СРБ в желудочном соке	0,3	1
	Исследование уровня секреторного IgA в желудочном соке	0,3	
	Исследование уровня дельта-аминолевуленовой кислоты в моче	0,5	1
	Исследование уровня секреторного IgA в слюне	0,5	1
A08.16.004	Исследование материала желудка на наличие хеликобактериоза	1	1
	Уреазный дыхательный тест	1	1
A03.16.001	Эзофагогастродуоденоскопия	1	1
A08.16.002	Морфологическое исследование препаратов тканей желудка	0,3	1
A08.16.003	Морфологическое исследование препаратов тканей двенадцатиперстной кишки	0,3	1

Код	Наименование медицинских услуг	Частота предоставления	Среднее количество
	Исследование уровня химических веществ в крови (хром, свинец, марганец, никель, бензол, метанол, ацетальдегид)	1	1
	Исследование уровня в моче фенола и фторид-иона	1	1
A09.19.002	Исследование кала на скрытую кровь	0,05	1
A06.16.002	Рентгеноскопия желудка и двенадцатиперстной кишки	0,1	1
A09.16.004	Внутрижелудочное определение концентрации водородных ионов в желудочном содержимом (рН)	0,5	1
A11.16.002	Биопсия желудка с помощью эндоскопии	0,3	1
A11.16.003	Биопсия двенадцатиперстной кишки с помощью эндоскопии	0,3	1

Характеристика алгоритмов и особенностей выполнения немедикаментозной помощи

Сбор анамнеза и жалоб

При сборе анамнеза выясняются данные, касающиеся перенесенных вирусных инфекций (ветряная оспа, краснуха), ранее диагностированных аллергических заболеваний (дерматиты, крапивница, нейродермит), неблагоприятный перинатальный анамнез (патологические прибавки во время беременности, обострение хронических заболеваний, гестоз), особенности питания (несоблюдение режима питания, отказ от мясной пищи), особенности режима труда и отдыха (занятия у компьютера, длительный просмотр телевизионных передач), отягощенная наследственность по заболеваниям желудочно-кишечного тракта, профессиональные вредности у родителей, особенности условий проживания (проживание в центральных районах города, вблизи крупных автомобильных магистралей, плохие бытовые условия – менее 10 м² на человека, ежедневное использование общественного транспорта, расположение школы или ДДУ в промышленной зоне, использование покупных продуктов питания, отсутствие организованного отдыха на море или в санаторно-курортных условиях, отдых во время каникул в городе).

При сборе жалоб фиксируют внимание на выявлении и определении характера:

- диспепсических явлений (боли в эпигастрии, правом подреберье или около пупка, после еды или на голодный желудок, ноющего характера, урчание в кишечнике и метеоризм, отрыжка, изжога, тошнота, рвота желчью);
- астеновегетативных нарушений (слабость, утомляемость, потливость, зябкость, головокружения, непереносимость душных помещений, мелькание мушек перед глазами, укачивание в транспорте, головные боли,

тревожный сон, эмоциональная лабильность); симптомов интоксикации и аллергологической отягощенности (сухость кожи, параорбитальные тени, лихенизация, диффузный характер кожных изменений без четкой локализации, фолликулярный кератоз, гиперпигментация участков кожи и складок);

– симптомов поражения гепатобилиарной системы (тяжесть в правом подреберье, тошнота и рвота желчью);

– симптомов иммунологической недостаточности (частые интеркуррентные заболевания, полиморбидность).

Физикальное исследование

При осмотре определяют клинические признаки хронического гастродуоденита, обращают внимание на изменения:

– трофологического статуса (склонность к ожирению или дефицит массы);

– осанки (нарушение осанки, сколиоз);

– кожных покровов и их придатков (сухость и шелушение, дерматиты, лихенизация, диффузность распространения без четкой локализации, гиперпигментация, ломкость и выпадение волос);

– лимфатических узлов (полилимфаденопатия);

– органов дыхания – сухие рассеянные хрипы, жесткое дыхание;

– сердечно-сосудистой системы (приглушенность сердечных тонов, разлитой сердечный толчок, систолический шум на верхушке);

– щитовидной железы (увеличение и неоднородность консистенции при пальпации);

– языка (выраженная обложенность языка белым налетом);

– желудочно-кишечного тракта (болезненность при поверхностной пальпации диффузная либо комплекс симптомов в виде болезненной пальпации в области правого подреберья, зоне Шаффара, правой подвздошной области и вздутие);

– печени (пальпаторное увеличение и уплотнение печени).

Клинико-лабораторное исследование

– Клинический анализ крови – наличие анизоцитоза, плазматических клеток, увеличение количества эозинофилов.

– Биохимический анализ крови – увеличение АСТ, щелочной фосфатазы, СРБ, СЕА.

– Биохимический анализ желудочного сока – увеличение СРБ, МДА.

– Биохимический анализ мочи – увеличение концентрации дельта-аминолевулиновой кислоты.

– Иммунологический анализ крови – увеличение общего IgE в крови.

–Иммунологический анализ желудочного сока – снижение секреторного Ig.

–Иммунологический анализ слюны – снижение секреторного Ig.

–Исследование биосред на содержание химических веществ экзогенного техногенного происхождения.

Эндоскопическое обследование

Зависимыми от эндогенной нагрузки антропогенными загрязнителями являются следующие эндоскопические критерии:

–рефлюкс-эзофагит (формальдегид);

–недостаточность кардиального сфинктера (марганец, формальдегид);

–антрум-гастрит (ацетальдегид, ацетон);

–рефлюкс-гастрит с эндоскопически подтвержденным забросом желчи в желудок (магний, медь, формальдегид, фенол);

–поверхностный гастрит с гиперсекрецией слизи (формальдегид, ацетон);

–зернистый гастрит (магний, этилбензол);

–эрозивный гастрит (свинец, хром);

–поверхностный дуоденит (ацетон, фенол);

–атрофический дуоденит (фенол);

–эрозивный дуоденит (ацетон, бензол, формальдегид, этилбензол).

Морфогистологическое исследование

–Истончение складок слизистой оболочки желудка (метилловый спирт (кровь), ацетальдегид (желудочный сок), фенол (моча)).

–Нежноволокнистый склероз в слизистой оболочке желудка (марганец).

–Зрелый склероз в слизистой оболочке желудка (ацетон, хром, ацетальдегид (желудочный сок), этанол (желудочный сок), свинец, формальдегид, фенол (моча)).

–Склероз в слизистой оболочке ДПК (свинец).

–Сглаженность складок в слизистой оболочке желудка и ДПК (ацетон (кровь), марганец (желудочный сок), фенол (моча)).

–Коллагеновые волокна в слизистой оболочке желудка и ДПК (хром, ацетон (желудочный сок)).

Правила изменения требований при выполнении протокола и прекращении действия требований протокола

Требования протокола прекращают действовать при отсутствии признаков хронического гастродуоденита и лабораторно подтвержденной химической контаминации биосред.

При выявлении признаков другого заболевания, требующих проведения диагностических и лечебных мероприятий, наряду с хроническим гастродуоденитом, протекающим на фоне химической контаминации биосред, медицинскую помощь пациенту оказывают в соответствии с требованиями протокола ведения больных с выявленным заболеванием или синдромом.

Возможные исходы и их характеристика

Наименование исхода	Частота развития, %	Критерии и признаки	Ориентировочное время достижения исхода	Преимственность и этапность оказания медицинской помощи
Ремиссия	84	Полное исчезновение клинических симптомов, нормальные показатели биохимического и иммунологического гомеостаза, элиминация химических веществ из организма	1 мес. от начала терапии	Исключение пациента из Протокола
Неполная ремиссия	6	Улучшение клинического состояния пациента (уменьшение болей в животе, диспепсии, нормализация стула), позитивные сдвиги в клинико-лабораторных показателях, умеренное повышение уровня химических контаминант в крови	1 мес. от начала терапии	Ведение пациента по данной модели, повторный курс лечения
Отсутствие эффекта	6	Отсутствие как положительной, так и отрицательной динамики	1 мес.	Ведение пациента по данной модели, повторный курс лечения
Прогрессирование	3	Усиление болевого и диспепсического синдромов, ухудшение клинико-лабораторных показателей, при проведении фиброгастродуоденоскопии – увеличение площади и выраженности воспаления, появление эрозий, в анализах – верификация признаков токсического поражения печени и почек	На любом этапе	Госпитализация пациента
Развитие ятрогенных осложнений	1	Появление новых заболеваний или осложнений, обусловленных проводимой терапией (например, аллергической реакции)	На любом этапе	Оказание медицинской помощи по Протоколу соответствующего заболевания

Стоимостные характеристики протокола

Стоимостные характеристики определяются согласно требованиям нормативных документов, утвержденных в установленном порядке.

Модель пациента № 2

Категория возрастная: дети.

Нозологическая форма: хронический гастрит, дуоденит, ассоциированный с негативным влиянием химических факторов техногенного происхождения.

Код по МКБ-10: К 29.4, К29.5, К 29,9.

Фаза: обострение.

Осложнение: длительный болевой синдром, эрозивные поражения желудка и двенадцатиперстной кишки.

Условие оказания: стационарная специализированная помощь.

Перечень медицинских услуг (МУ) согласно «Номенклатуре работ и услуг в здравоохранении»

Код	Наименование медицинских услуг	Частота предоставления	Среднее количество
A01.16.001	Сбор анамнеза и жалоб при болезнях пищевода, желудка, двенадцатиперстной кишки	1	2
A01.16.002	Визуальное исследование при болезнях пищевода, желудка, двенадцатиперстной кишки	1	2
A01.16.003	Пальпация при болезнях пищевода, желудка, двенадцатиперстной кишки	1	2
A01.16.004	Перкуссия при болезнях пищевода, желудка, двенадцатиперстной кишки	1	2
A01.16.005	Аускультация при болезнях пищевода, желудка, двенадцатиперстной кишки	1	2
A01.14.001	Сбор анамнеза и жалоб при болезнях печени и желчевыводящих путей	1	2
A01.14.002	Визуальное исследование при болезнях печени и желчевыводящих путей	1	2
A01.14.003	Пальпация при болезнях печени и желчевыводящих путей	1	2
A01.06.001	Сбор анамнеза и жалоб при аллергических заболеваниях и иммунопатологии	1	2
A01.06.002	Визуальное исследование при патологии органов иммунной системы	1	2
A01.06.003	Пальпация при патологии органов иммунной системы	1	2
A01.09.001	Сбор анамнеза и жалоб при болезнях легких и бронхов	1	2

Код	Наименование медицинских услуг	Частота предоставления	Среднее количество
A01.09.002	Визуальное исследование при болезнях легких и бронхов	1	2
A01.09.003	Пальпация при болезнях легких и бронхов	1	2
A01.09.004	Перкуссия при болезнях легких и бронхов	1	2
A01.09.005	Аускультация при болезнях легких и бронхов	1	2
A02.12.001	Измерение частоты пульса	1	2
A02.10.002	Измерение частоты сердцебиения	1	2
A02.12.002	Измерение артериального давления	1	2
A05.10.001	Регистрация электрокардиограммы	0,5	1
A05.10.007	Расшифровка, описание и интерпретация электрокардиографических данных	0,5	1
A04.14.001	Ультразвуковое исследование печени	1	1
A04.15.001	Ультразвуковое исследование поджелудочной железы	1	1
B01.002.01	Прием (осмотр, консультация) врача-аллерголога первичный	0,5	1
B01.023.01	Прием (осмотр, консультация) врача-невропатолога первичный	0,5	1
B01.015.01	Прием (осмотр, консультация) врача-кардиолога первичный	0,5	1
B01.028.01	Прием (осмотр, консультация) врача-оториноларинголога первичный	0,1	1
A11.12.009	Взятие крови из периферической вены	1	2
A08.05.003	Исследование уровня эритроцитов	1	2
A09.05.003	Исследование уровня общего гемоглобина в крови	1	2
A08.05.004	Исследование уровня лейкоцитов в крови	1	2
A08.05.006	Соотношение лейкоцитов в крови (подсчет формулы крови)	1	2
A08.05.009	Определение цветового показателя	1	2
A08.05.006	Исследование уровня эозинофилов, плазматических клеток, анизоцитоза	1	2
A12.05.001	Исследование оседания эритроцитов	1	2
A 09.05.011	Исследование уровня альбуминов в крови	1	2
A09.05.023	Исследование уровня глюкозы в крови	1	2
A09.05.046	Исследование уровня щелочной фосфатазы в крови	1	2
A09.05.021	Исследование уровня билирубина в крови	1	2
	Исследование уровня АФП	1	2
	Исследование уровня СЕА	1	2
A09.05.055	Исследование уровня сывороточных иммуноглобулинов в крови	1	2
A12.06.005	Исследование макрофагальной активности нейтрофилов	1	2
A09.05.198	Исследование содержания малонового диальдегида в сыворотке крови	1	2
	Исследование уровня антиоксидантной системы	1	2
A11.16.009	Зондирование желудка	1	1

Код	Наименование медицинских услуг	Частота предоставления	Среднее количество
	Исследование уровня МДА в желудочном соке	1	1
	Исследование уровня СРБ в желудочном соке	1	1
	Исследование уровня секреторного IgA в желудочном соке	1	
	Исследование уровня дельта-аминолевуленовой кислоты в моче	1	2
	Исследование уровня секреторного IgA в слюне	1	2
A08.16.004	Исследование материала желудка на наличие хеликобактериоза	1	1
	Уреазный дыхательный тест	1	1
A03.16.001	Эзофагогастродуоденоскопия	1	1
A08.16.002	Морфологическое исследование препаратов тканей желудка	0,3	1
A08.16.003	Морфологическое исследование препаратов тканей двенадцатиперстной кишки	0,3	1
	Исследование уровня химических веществ в крови (хром, свинец, марганец, никель, бензол, метанол, ацетальдегид)	1	1
	Исследование уровня в моче (фенол и фторид-ион)	1	1
A09.19.002	Исследование кала на скрытую кровь	1	1
A06.16.002	Рентгеноскопия желудка и двенадцатиперстной кишки	0,3	1
A09.16.004	Внутрижелудочное определение концентрации водородных ионов в желудочном содержимом (рН)	1	1
A11.16.002	Биопсия желудка с помощью эндоскопии	0,3	1
A11.16.003	Биопсия двенадцатиперстной кишки с помощью эндоскопии	0,3	1
	Назначение лекарственных средств	1	2

Характеристика алгоритмов и особенности выполнения немедикаментозной помощи

В стационаре осмотр проводится ежедневно. Сбор анализов осуществляют на следующий день после поступления, при необходимости повторяют в течение всего периода госпитализации. Обращают внимание на общее состояние больного, нарушение питания (гипотрофии или избытка массы тела), симптомы хронической интоксикации (параорбитальные тени, бледность, обложенность языка, увеличение печени и др.) и астеноневротических нарушений (раздражительность, утомляемость, плохой сон, зябкость, головные боли, мелькание мушек перед глазами). При необходимости корректируют диетическую и лекарственную терапию. Выраженные признаки интоксикации, длительно некупируемые общие симптомы заболевания являются показаниями для интенсификации дезинтоксикационных (инфузи-

онное введение реамбирин) и репаративных (парентерально актовегин, даларгин) методов лечения. При наличии выраженных астеноневротических нарушений назначается повторная консультация невропатолога и прописываются препараты успокаивающего и вегетомодулирующего действия. При клинико-лабораторных паттернах нарушения антиоксидантной терапии рекомендуется дополнительное введение антиоксидантов (рибофлавин, мексидол).

Как правило, медикаментозную терапию усиливают физиотерапевтическими процедурами. Применяют методы физиотерапии – ДМВ и ЦЭАН.

Прием лекарственных средств осуществляется строго под контролем медицинского персонала. Внутривенные и внутримышечные инфузии осуществляет медицинский персонал.

Обязательным является диагностика *H. pylori* инфицирования двумя методами – уреазным дыхательным тестом, морфогистологическим исследованием биоптатов слизистой оболочки желудка, взятых из 5 мест.

Рентгеноскопия верхних отделов желудочно-кишечного тракта показана больным с признаками хронической дуоденальной непроходимости при подозрении на объемный процесс в желудке и кишечнике.

Интрагастральная рН-метрия проводится всем больным специально обученным медицинским персоналом утром натощак с использованием щелочного теста А. Ногаллера для оценки скорости кислотообразования и определения в дальнейшем тактики кислотоснижающей или кислотозаместительной терапии [71].

Исследовать кал на скрытую кровь целесообразно при усугублении общего состояния больного и нарастании признаков анемии.

Анализ крови на содержание химических загрязнителей проводят утром натощак.

Анализ мочи на содержание химических загрязнителей собирают в течение 12 часов в объеме не менее 250 мл.

Контрольные анализы крови и мочи на содержание химических загрязнителей проводят по показаниям.

Анализ мочи на содержание дельта-аминолевулиновой кислоты рекомендуется осуществлять до и после лечения.

Прием (осмотр, консультация) врача-невропатолога показан больным с астеноневротическим синдромом и/или выраженными сдвигами кардиоинтервалограммы.

Прием (осмотр, консультация) врача-кардиолога проводят больным при наличии жалоб на боли в сердце покалывающего характера, усиливающиеся при эмоциональном и физическом напряжении и при наличии изменений на электрокардиограмме.

Прием оториноларинголога (осмотр, консультация) проводят у больных при сопутствующей хронической воспалительной патологии ЛОР-органов и воспалительных изменениях в общем анализе крови (умеренный лейкоцитоз, увеличение СОЭ).

Прием (осмотр, консультация) аллерголога-иммунолога проводят у больных с эозинофилией и гипериммуноглобулинемией Е при сопутствующих аллергических поражениях кожи и органов дыхания.

Прием (осмотр, консультация) врача-хирурга осуществляется при подозрении на объемный процесс в желудочно-кишечном тракте, подозрении на желудочно-кишечное кровотечение.

Первыми симптомами эффективности лечения будет исчезновение патогномичных жалоб, признаков интоксикации, локальной болезненности в эпигастрии, гепатомегалии, положительных пузырных симптомов.

Контрольные анализы крови (гемограмма, биохимический, иммунологический) проводят на 21-й день лечения по показаниям. Назначают повторную ФГДС с целью оценки эпителизации эрозивных поверхностей.

Повторные консультации специалистов – по показаниям.

Особенности информированного добровольного согласия пациента при выполнении протокола ведения больных и дополнительная информация для пациентов и членов его семьи. Информированное добровольное согласие пациент дает в письменном виде. Дополнительная информация для пациента и его законного представителя приведена в приложениях.

Правила изменения требований при выполнении протокола и прекращении действия требований протокола. При выявлении признаков другого заболевания, требующих проведения диагностических и лечебных мероприятий, наряду с хроническим гастроуденитом, протекающим на фоне химической контаминации биосред, медицинскую помощь пациенту оказывают в соответствии с требованиями протокола ведения больных с выявленным заболеванием или синдромом.

Возможные исходы и их характеристика

Наименование исхода	Частота развития, %	Критерии и признаки	Ориентировочное время достижения исхода	Преимственность и этапность оказания медицинской помощи
Ремиссия	90	Полное исчезновение клинических симптомов, нормальные показатели биохимического и иммунологического гомеостаза, элиминация химических веществ из организма	21 день от начала терапии	Исключение пациента из Протокола
Неполная ремиссия	6	Улучшение клинического состояния пациента (уменьшение болей в животе, диспепсии, нормализация стула), позитивные сдвиги в клинико-лабораторных показателях, умеренное повышение уровня химических контаминант в крови	14–21 день от начала терапии	Ведение пациента по данной модели, санаторно-курортное лечение
Отсутствие эффекта	2	Отсутствие как положительной, так и отрицательной динамики	14 день	Удлинение сроков госпитализации до 21 дня, пересмотр лечебной программы, повторные консультации специалистов
Прогрессирование	1	Усиление болевого и диспепсического синдромов, ухудшение клинико-лабораторных показателей, при проведении фиброгастродуоденоскопии – увеличение площади и выраженности эрозивных поражений, появление язвенных деструктивных повреждений, в анализах – верификация признаков токсического поражения печени и почек	На любом этапе	Перевод в хирургическое отделение
Развитие ятрогенных осложнений	1	Появление новых заболеваний или осложнений, обусловленных проводимой терапией (например, аллергической реакции)	На любом этапе	Оказание медицинской помощи по Протоколу соответствующего заболевания

Стоимостные характеристики протокола

Стоимостные характеристики определяются согласно требованиям нормативных документов, утвержденных в установленном порядке.

Представление протокола ведения больных Модель № 1

Клинико-лабораторные признаки	Обострение	
	Легкой степени	Средней тяжести
Клиническая симптомы	Латентное течение, болевые и диспепсические ощущения реже 1 раза в неделю	Умеренной и сильной интенсивности, чаще 1 раза в неделю
Интоксикационный синдром	Отсутствует	Бледность, сухость кожи, парарбитальные тени
Синдром гепатобилиарных нарушений	Отсутствует	Обложенность языка, увеличение линейных размеров печени на 2–3 см
Астеновегетативный синдром	Легкое, интермиттирующее течение	Вялость, утомляемость, головные боли
Изменение лимфоидных органов верхних дыхательных путей	Отсутствует	Увеличение до 1–2-й степени, полилимфаденопатия
Гиперплазия щитовидной железы	Пальпаторно и визуально не определяется	Пальпаторно и визуально определяется
Уровень контаминации биосред	Верхняя граница референтных значений	Верхняя граница референтных значений/или на 10–12 % выше
Уровень антиоксидантной активности крови	Повышение на 5–10 % от физиологической нормы	Повышение на 10–30 % от физиологической нормы
Уровень МДА	Верхний уровень физиологической нормы	Повышение на 10–50 % от физиологической нормы
Показатели фагоцитоза	Верхний уровень физиологической нормы	Повышение на 10–15 % от физиологической нормы
Уровень иммуноглобулинов G	Верхний уровень физиологической нормы	Повышение на 20–30 % от физиологической нормы
Уровень иммуноглобулинов A	Нижний уровень физиологической нормы	Снижение на 20–30 % от физиологической нормы
Уровень иммуноглобулинов A в желудочном соке	Нижний уровень физиологической нормы	Снижение на 50–100 % от физиологической нормы
Уровень СРБ и МДА	Верхний уровень физиологической нормы	Повышение более чем в 2 раза от нормального уровня
Интрагастральная pH-метрия	Умеренная гиперацидность (рН фундального отдела 1,0–1,6 ед., субкомпенсация ощелачивания в антральном отделе)	Выраженная гиперацидность (сильнокислый тип секреции в желудке, уровень рН меньше 1,0 ед., декомпенсированное состояние нейтрализующей функции желудка)
Фиброгастродуоденоскопия	Очаговый антральный гастрит, поверхностный гастрит, дуоденит	Очаговый антральный атрофический гастрит поверхностный гастрит, дуоденит, лимфодулярный (зернистый гастрит и/или дуоденит), дефлюкс-эзофагит, недостаточность кардии

Клинико-лабораторные признаки	Обострение	
	Легкой степени	Средней тяжести
Морфогистологическое исследование	Уплотнение клеток поверхностного эпителия, углубление желудочных ямок, расширение собственного слоя пластины, отсутствие изменений в железистом аппарате	Уплотнение клеток поверхностного эпителия, углубление желудочных ямок, расширение собственного слоя пластины, отсутствие изменений в железистом аппарате. При гиперпластическом (зернистом) гастрите – расширение складок, пролиферация соединительной ткани, макрофагальная инфильтрация, лимфоидные фолликулы, формирующиеся или зрелые, с макрофагальной или фибробластной инфильтрацией. Десквамация эпителия
Лечение	Диета, режим, антациды, прокинетики (по показаниям), цитопротекторы, антиоксиданты	Диета, режим, элиминирующая терапия, цитопротекторы, антиоксиданты, гепатопротекторы, иммуномодулирующие препараты, антациды, антисекреторные средства, прокинетики (по показаниям)

Модель № 2

Клинико-лабораторные признаки	Средней тяжести
Клинические симптомы	Умеренной и сильной интенсивности, чаще 1 раза в неделю и/или ежедневно
Интоксикационный синдром	Бледность, сухость кожи, параорбитальные тени
Синдром гепатобилиарных нарушений	Обложенность языка, увеличение линейных размеров печени на 2–5 см
Астеновегетативный синдром	Вялость, утомляемость, потливость, зябкость, головные боли, головокружения, кардиалгии функционального характера
Изменение лимфоидных органов верхних дыхательных путей	Увеличение до 1–2 степени, полилимфаденопатия
Гиперплазия щитовидной железы	Пальпаторно и визуально определяется
Уровень контаминации биосред	Увеличение более чем на 20 % от референтных значений
Уровень антиоксидантной активности крови	Повышение на 30–55 % от физиологической нормы
Уровень МДА	Повышение на 50–75 % от физиологической нормы
Уровень содержания глюкозы	Повышение на 10–20 %
Уровень активности щелочной фосфатазы	Снижение на 30–50 %
Уровень содержания альбумина	Снижение на 10–20 %

Клинико-лабораторные признаки	Средней тяжести
Уровень содержания карциноэмбрионального антигена	Превышает физиологический уровень
Плазматические клетки	Обнаруживают
Базофилы	Обнаруживают
Показатели фагоцитоза	Снижение на 15–20 % от физиологической нормы
Уровень иммуноглобулинов G	Снижение на 20–30 % от физиологической нормы
Уровень иммуноглобулинов A	Снижение на 20–30 % от физиологической нормы
Уровень иммуноглобулинов A в желудочном соке	Снижение на 100 % и больше от физиологической нормы
Уровень СРБ в желудочном содержимом	Повышение более чем в 2 раза от нормального уровня
Уровень МДА в желудочном содержимом	Повышение более чем в 2 раза от нормального уровня
Интрагастральная рН-метрия	Выраженная гиперацидность (сильнокислый тип секреции в желудке, уровень рН меньше 1,0 ед., декомпенсированное состояние нейтрализующей функции желудка)
Фиброгастродуоденоскопия	Антральный и/или фундальный атрофический гастрит и/или дуоденит, поверхностный гастрит, дуоденит, лимфонодулярный (зернистый гастрит и/или дуоденит), эрозивный гастрит и/или дуоденит, рефлюкс эзофагит, недостаточность кардии
Морфогистологическое исследование	Уплотнение клеток поверхностного эпителия, углубление желудочных ямок, расширение собственного слоя пластины, отсутствие изменений в железистом аппарате. При гиперпластическом (зернистом) гастрите – расширение складок, пролиферация соединительной ткани, макрофагальная инфильтрация, лимфоидные фолликулы зрелые, с макрофагальной или фибробластной инфильтрацией. Атрофический гастрит с поражением желез. Десквамация эпителия, геморрагические явления
Лечение	Диета, режим, элиминирующая терапия, цитопротекторы, антиоксиданты, гепатопротекторы, иммуномодулирующие препараты, антациды, антисекреторные средства, прокинетики (по показаниям), инфузионная терапия

Безопасность диагностики и лечения – вероятность развития нежелательных побочных эффектов составляет менее 0,05/0,07.

Доступность диагностики и лечения составляет 0,75/0,8.

Экономическая эффективность диагностики (соотношение затрат/эффективность) составляет:

– в условиях амбулаторно-поликлинической помощи – 17,7 рубля на 1 рубль затрат,

– в условиях стационарной помощи – 12 рублей на 1 рубль затрат.

Убедительность доказательств, положенных в основу протокола, соответствует уровню А (по унифицированной шкале оценки).

3.4. Особенности клиники и диагностики хронического гастродуоденита, ассоциированного с *Helicobacter pylori*, у детей, проживающих в условиях санитарно-гигиенического неблагополучия

В настоящее время роль *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) в развитии патологии верхних отделов желудочно-кишечного тракта (гастритов, язвенных процессов и т.д.) не вызывает сомнения [68]. Выдающимся достижением гастроэнтерологии последних лет явилось осознание роли *H. pylori* в этиологии и патогенезе заболеваний желудка и двенадцатиперстной кишки. С 1990 г. *H. pylori* официально включен в международную классификацию как геликобактерная гастропатология [157, 161, 169].

По-видимому, *Helicobacter pylori* инфицирует человека с глубокой древности – антигены *H. pylori* обнаружены в содержимом кишечника южно-американских мумий, возраст которых 1700 лет. Первое официальное выявление Bizzozero в 1883 г. спирохетоподобных микроорганизмов в железах и париетальных клетках слизистой оболочки желудка собаки (чуть позднее – в 1893 г. Solomon и у человека) не вызывало никаких ассоциаций с патогенезом заболеваний желудка у человека. Эту находку интерпретировали как заглоченные с пищей и непереваренные бактерии [161, 169].

Развитие эндоскопической техники и прицельной биопсии позволило H.Steer уже в 1975 г. вновь описать обнаруженные им у больного гастритом спиралевидные микроорганизмы, находящиеся в контакте со слизистой оболочкой антрального отдела желудка, однако выделить и культивировать их ему не удалось [169].

Новый этап в изучении этиологии и патогенеза гастрита и язвенной болезни начался ровно 100 лет спустя после выявления спирохетоподобных микроорганизмов в желудке у собаки в 1983 г., когда австралийские ученые J.Warren и B.Marshall опубликовали результаты своих исследований. Патолог Warren и его коллега интернист Berry Marshall сделали свое открытие, работая в г. Берте в Западной Австралии [55, 157, 169, 184, 33, 68, 71].

Изучение, выделение и культивирование извитых микроорганизмов слизистой оболочки желудка антрального отдела показало, что эти бактерии по своим морфологическим и биохимическим характеристикам отличались от всех известных ранее микроорганизмов, в том числе и кампилобактеров.

На основании их сходства с *Campylo-bacter jejuni* и локализации в слизистой оболочке пилорического отдела желудка они были названы *Campylobacter pylori*. Дальнейшее исследование жирокислотного и нуклеотидного состава их РНК не позволило отнести бактерию к кампилобактерам и обосновало необходимость по предложению S.Goodwin (1989 г.) *Campylobacter pylori* переименовать в *Helicobacter pylori*. Последний термин отражает 2 морфологических признака: *in vivo* – микроорганизм спиралевидный (*helical*), *in vitro* – палочковидный (*bacter*). Полная последовательность ДНК генома была представлена в октябре 1996 г. на международном симпозиуме в Копенгагене американской исследовательской группой Jean-Francois Tomb [157, 161, 169, 178, 179].

Сегодня существует 5 видов (2 патогенных – *H. pylori* и *H. hominis*, 3 непатогенных), приблизительно 9 эпидемиологически несвязанных штаммов *H. pylori* [125, 161, 166, 169, 178, 179].

H. pylori представляет собой S-образную спиралевидную грамотрицательную микроаэрофильную бактерию размером 0,5×3,0 мкм с 2–6 жгутиками на одном из полюсов, что делает ее относительно мобильной. Обнаруживается на поверхности покровного эпителия антрального отдела желудка (так как *H. pylori* адаптирован к pH от 4,0 до 7,0–8,0), где располагается в области межклеточных соединений и шеек желез под слоем желудочной слизи [183, 185, 199] (рис. 3.4.1).



Рис. 3.4.1. *Helicobacter pylori*

Заселяя желудок человека, *H. pylori* может персистировать годы, десятилетия и даже всю жизнь. Особым признаком *H. pylori* является насыщенность ее энзимными системами. Уреаза, главный фермент *H. pylori*, расщепляет мочевины (в том числе пищевых продуктов, мочевины из кровяного русла) до аммиака и углекислоты (бикарбоната), что необходимо для нормальной жизнедеятельности микроорганизмов. Образованные в их микроокружении «облачка» щелочных продуктов предохраняют возбудителя от воздействия кислой среды (буферный эффект аммиака) и способствуют размножению *H. pylori* (pH 6,0–8,0). Кроме того, происходит «обман» секреторного аппарата – стимуляция гастрина, снижение секреции соматостатина и постоянная стимуляция соляной кислоты [6, 57, 58, 161, 169, 175, 203]. 33, 52, 68, 77, 81].

Длительное содержание в желудочном соке аммиака нарушает митохондриальное и клеточное дыхание, вызывая некротическое повреждение слизистой оболочки желудка, и это один из факторов развития антрального гастрита и гипергастринемии. *H. pylori* выделяет муциназу, при этом слизь становится менее вязкой, теряет свои защитные свойства, происходит нарушение целостности геля слизи, повышается проницаемость для Н-ионов. *H. pylori* способна продуцировать и другие повреждающие ткань ферменты: каталазу, препятствующую фагоцитозу бактерий (в том числе самого *H. pylori*), фосфолипазу, поражающую сурфактаноподобный фосфолипидный защитный слой слизистой оболочки; а также гемолизин (лизис эритроцитов), липазу, протеазу, оксидазу, многочисленные адгезины. И, наконец, важнейшим фактором патогенности считают секретируемые *H. pylori* цитотоксины белковой природы, ответственные за вакуолизацию, повреждение микроворсин, отек эпителиальных клеток, вплоть до некроза, и увеличенную проницаемость [89, 124, 161, 166, 175, 180, 204].

Другой важной особенностью патогенности *H. pylori* является ее способность блокировать протонные помпы париетальных клеток, в результате чего преходящая гипохлоргидрия способствует развитию других инфекций, например гельминтозов [205]. При неблагоприятных условиях *H. pylori* может трансформироваться в атипичную кокковую форму, т.е. менее уязвимую для антибиотиков, затем вновь в полноценную S-образную форму [83, 85, 86, 89, 129, 169].

Эпидемиологической особенностью распространенности *H. pylori* является то, что на степень инфицированности населения влияют уровень материального положения семьи, соблюдение санитарно-гигиенических норм [126, 166, 169, 175]. Первичное инфицирование человека *H. pylori* чаще всего происходит в раннем детстве. Микроскопически *H. pylori* определяется на поверхности слизистой оболочки желудка у детей с двухмесячного возраста, а положительные серопозитивные реакции на наличие *H. pylori* отмечаются уже у 28-дневных младенцев. С возрастом частота встречаемости *H. pylori* увеличивается, достигая уровня взрослых к 12–14 годам [83, 85, 86, 88, 89, 161].

В развивающихся странах свыше 60 % детей заражены *H. pylori* уже к 10 годам, тогда как в развитых странах степень инфицированности нарастает только с возрастом. Распространенность *H. pylori*-инфекции в России составляет 60–70 %, что значительно превышает таковую в странах с высоким уровнем жизни (США, Бельгии, Италии) [83, 85, 86, 161, 177].

Жизнеспособные бактерии выделены из содержимого желудка, двенадцатиперстной кишки, а также пищевода, полости рта, зубного налета, ди-

вертикулов тонкой кишки, прямой кишки и фекалий больных людей и носителей. Основным путем передачи является орально-оральный (при поцелуях, облизывании сосок, пользовании общими столовыми приборами). Факторами передачи может стать вода, где *H. pylori* сохраняется в течение нескольких суток, и пища. Возможна также передача через грязные руки, предметы личной гигиены [83, 86, 88, 161, 175, 177].

Фекально-оральный путь передачи имеет ограниченное значение. С развитием современных инструментальных методов диагностики возрастает роль ятрогенного пути, через плохо обработанные инструменты при различных зондовых процедурах, ЭФГДС [89, 161, 169].

Группами риска *HP*-инфицированности являются:

1. Находившиеся в контакте с больными раком желудка, лимфомой желудка, язвенной болезнью и гастритом, вызванными *HP*. Имеет значение продолжительность и массивность контакта.

2. Медицинский персонал гастроэнтерологических клиник (хирурги, эндоскописты, обслуживающий персонал). Частота встречаемости язвенной болезни у врачей-эндоскопистов в 6–8 раз выше, чем в других группах населения.

3. Контингенты закрытых учреждений – специнтернатов, психиатрических стационаров, детских домов.

4. Дети, проживающие в несоответствующих санитарно-гигиенических условиях.

В медицине сегодня уже доказано, что частота встречаемости *HP*-инфицированности среди детей с синдромом абдоминальной боли колеблется от 29,0 до 63,3 % [61, 71, 83, 84, 161]. Хроническая инфекция слизистой оболочки желудка, связанная с *HP*, является причиной развития гастритов в 50–96 % случаев. Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки является следствием *HP*-инфицированности в 70–100 % случаев [26, 55, 71, 85]. Международное агентство по изучению рака (IARC) относит *HP* к канцерогенам первой группы [26, 85, 157, 161]. Обсуждается связь *HP* также с неязвенной диспепсией, хронической железодефицитной анемией, задержкой роста и инфантилизмом у детей, хронической крапивницей, аутоиммунными заболеваниями, болезнью Крона [61, 83, 84, 85].

В последние 10 лет у детей регистрируется увеличение частоты тяжелых форм гастритов и гастродуоденитов, язвенной болезни, множественных эрозий с явлениями субатрофии, атрофии гастродуоденальной слизистой оболочки [28, 55, 56, 57, 85, 124]. Сравнительная оценка морфологической

картины слизистой оболочки в различные возрастные периоды показала нарастание частоты более тяжелых патологических изменений к подростковому возрасту, особенно при *HP*-инфицированности [71, 161, 166, 180]. У подростков в 3 раза чаще наблюдается атрофический гастрит, появляются нехарактерные для детей школьного возраста нарушения регенерации покровно-ямочного эпителия (дисплазия и метаплазия). Следует отметить, что у 2/3 подростков хронический гастродуоденит диагностируется уже в раннем дошкольном возрасте [61, 84, 85, 86, 198].

Открытие *HP* привлекло внимание ученых всего мира, инициировало появление огромного количества научно-исследовательских работ, посвященных различным аспектам патогенеза, клиники и лечения хеликобактериоза [26, 61, 71, 83, 84, 85, 161]. Однако, к сожалению, высокий научно-практический интерес не привел к решению множества спорных вопросов этиопатогенеза и терапии хеликобактерной инфекции [68, 83, 84, 85, 157]. До сих пор не достигнут консенсус по перечню показаний к эрадикации и объему лечения [130, 157, 166]. Несмотря на широко внедряемые методы 1-й и 2-й линии эрадикационной терапии, ее эффективность не превышает 80–90 %, не снижается распространенность хронических воспалительных заболеваний верхних отделов желудочно-кишечного тракта среди взрослого и детского населения [61, 68, 84, 85, 86, 159, 165].

В условиях отмечающегося повсеместно ухудшения экологической ситуации не изучены вопросы влияния неблагоприятных техногенных факторов на распространенность, течение и особенности формирования хеликобактериоза [71, 180]. Вероятно, патоморфоз заболевания, характерный для современного течения многих нозологических форм, имеет место и при хеликобактерной инфекции [68].

Изучение распространенности *HP*-инфицирования детского населения методом серологического тестирования показало, что среди обследованных 1197 детей с хронической гастродуоденальной патологией серопозитивный результат регистрировался у 517 чел. (43,2 %). Данный показатель ниже средних значений по Российской Федерации в 1,5–2 раза (от 60 до 70 %). В группе серопозитивных больных отмечалось незначительное преобладание сельских жителей (51,6 и 48,4 % соответственно), в то время как 62,4 % серонегативных детей проживало в городских условиях (рис. 3.4.2).

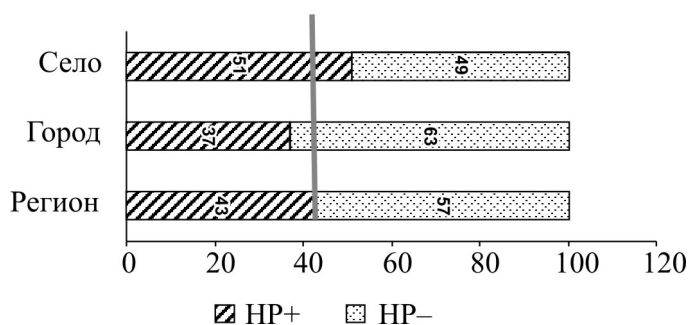


Рис. 3.4.2 Распределение больных по месту жительства в зависимости от наличия антител к *HP* в крови

Согласно литературным данным распространенность геликобактерной инфекции зависит от санитарно-гигиенических условий и социально-экономического развития общества. *HP* не определяется в семьях, годовой доход которых превышает 70 тыс. долларов [200, 201]. Следовательно, более высокая инфицированность *HP* среди сельского населения обусловлена особенностями социальных условий, а также высокой частотой контактов с домашними животными, которые согласно современной литературе могут быть переносчиками *H. pylori* [195, 198, 202].

Эпидемиология геликобактерной инфекции в крупных городах изучена недостаточно [198, 202]. Ряд ученых считает, что чрезвычайно высокая распространенность инфекции в популяции является следствием генетических мутаций гастробактерий, которые трансформировались из сапрофитной флоры в патогенную. С другой стороны, широкая заболеваемость хроническим гастродуоденитом, ассоциированным с *H. pylori*, обусловлена повсеместно отмечающимся снижением иммунологической реактивности у детей и взрослых (иммунокомпроментированностью населения). Оба эти фактора, по мнению большинства исследователей, зависят от санитарно-гигиенических условий среды обитания. Кроме того, промышленные токсиканты, обладая генотоксичным, мембранодеструктивным, ферментопатологическим действием, могут вмешиваться в патогенетические звенья формирования ХГД, ассоциированного с *HP*, обуславливать патоморфоз клинической картины и специфические изменения клинко-лабораторных показателей [61, 68, 199, 203].

Согласно результатам исследований, проведенных в ФГУН «ФНЦ МПТ УРЗН Роспотребнадзора», у детей с ХГД, ассоциированным с *HP* (ХГД *HP*«+»), проживающих в условиях санитарно-гигиенического небла-

гополучия, в отличие от детей с ХГД с *НР*-негативным вариантом (*НР*«—») значительно чаще в анамнезе отмечаются: отягощенная наследственность по язвенной болезни (38,8 и 22,0 %, $p=0,05$), перенесенные острые кишечные заболевания неясной этиологии (48,8 и 21,0 %, $p=0,02$), явления дисбиоза в возрасте до 1,5–2 лет (42,8 и 19,0 %, $p=0,04$), отставание в физическом развитии (20,4 и 11,9 %, $p=0,05$), астеническая конституция (20,8 и 11,6 %, $p=0,05$). Подавляющее большинство детей с ХГД *НР*«+» в питании предпочитают мясную пищу (86 и 37 %, $p=0,03$).

Дети с *НР*«+», проживающие на территории санитарно-гигиенического неблагополучия, в отличие от пациентов с *НР*«—» чаще болели острыми респираторно-вирусными инфекциями (11 и 6 %, соответственно, $OR=1,89$), страдали аллергическими реакциями по типу нейродермита и крапивницы (12, 8, 6, 1 %, $OR=1,98$ и $OR=3,2$ соответственно).

Клиническая картина у детей, проживающих на территориях санитарно-гигиенического неблагополучия, не зависела от наличия *НР*-инфицирования. Исключение составили абдоминальные боли, возникающие на фоне психоэмоционального напряжения, которые статистически достоверно чаще отмечались у детей с *НР*«+» ($p=0,03$), и отрыжка пищей, наблюдаемая у большинства детей с ХГД *НР*«—» ($p=0,05$, $OШ - 3,76$).

Все пациенты с ХГД с *НР*«+» и *НР*«—», проживающие в условиях неблагоприятного воздействия техногенных факторов, предъявляют жалобы на боли в эпигастрии (22,5 %), правом подреберье (16,34 %), в околопупочной области (6,1 %), в зоне Губергрица (18,4 %). У каждого пятого ребенка абдоминальные боли возникают либо до приема пищи, либо после еды, либо отмечаются как до, так и после еды. Диспепсические симптомы выявляются в виде отрыжки воздухом (32,7 %), кислым (16,3 %), пищей (8,2 %), горечью (10,2 %), а также в виде изжоги (22,5 %) и тошноты (34,5 %). Нарушения стула представлены запорами в 46,9 % случаев, реже склонностью к поносам у 8,1 % детей.

Данные врачебного осмотра также существенно не различаются у детей с *НР*«+» и *НР*«—». Характерны признаки хронической интоксикации (у 71,3 % детей) (параорбитальные тени, бледность и сухость кожных покровов, обложенность языка, увеличение размеров печени), пальпаторная болезненность в эпигастрии, зоне Шаффара, зоне Губергрица у 77,6 %. Однако у больных с *НР*«+» в 2 раза повышается шанс выявления сопутствующей кишечной симптоматики в виде вздутия живота и урчания при пальпации, свидетельствующей о возможных дисбиотических нарушениях; и гипертрофия сосочков язы-

ка, обусловленная, возможно, напряжением местной иммунной защиты (гиперплазией лимфоидных фолликулов) ($OR=2,1$).

При отсутствии выраженных специфических клинических критериев, характерных для ХГД *НР*«+», приоритетными методами диагностики являются клинико-лабораторные и морфофункциональные методы исследования.

Дети с ХГД *НР*«+», проживающие на территориях с высоким уровнем техногенного загрязнения среды обитания, имеют более значительные клинико-лабораторные сдвиги показателей гомеостаза. Выявляются признаки активации естественного иммунитета – неспецифической защиты, повышается количество нейтрофильных лейкоцитов. Для больных с ХГД *НР*«+», в отличие от пациентов *НР*«–», характерен более высокий уровень сенсибилизации (IgE, эозинофильно-лимфоцитарный индекс). Необходимо отметить, что усиление фагоцитарной функции лейкоцитов при более высоком проценте нейтрофильных лейкоцитов и низком лимфоцитов обусловлено адекватной реакцией организма на бактериальную инфекцию. Этим же можно объяснить и увеличение в желудочном содержимом секреторного IgA более чем у трети пациентов с *НР*«+» и контаминацией биосред в отличие от ХГД *НР*«–», при котором повышение секреторного IgA выявляется в 2 раза реже. Несомненно, инфицирование *НР* детей, проживающих в условиях санитарно-гигиенического неблагополучия, является дополнительным стрессовым фактором, увеличивающим напряжение симпатoadреналовой системы. У 82 % детей с ХГД *НР*«+» и контаминацией биосред в крови регистрируется повышение уровня кортизола, в то время как аналогичные изменения выявляются только у 25 % неинфицированных детей. В то же время при *НР*«+» намечаются ранние признаки перенапряжения в системе окислительно-восстановительного гомеостаза, что сопровождается более низкими значениями АОА, чем у больных с ХГД *НР*«–». Прогностически неблагоприятным признаком является увеличение атерогенной фракции липопротеидов (ЛПНП), обусловленное, по-видимому, не только инициированной промышленными токсикантами пероксидацией фосфолипидов клеточных мембран, но и нарушением процессов печеночно-энтеральной циркуляции липидов (прил. к гл. 3.4, табл. 1, 2).

Промышленные токсиканты, вмешиваясь в клеточный метаболизм, инициируют каскад патологических реакций, приводят к специфическим изменениям клинико-лабораторных показателей. Кроме того, контаминация биосред организма может быть триггерным фактором, усугубляющим течение *НР*-ассоциированного ХГД.

Сложившиеся корреляционные взаимосвязи между отдельными биохимическими и иммунологическими параметрами у детей опытной группы свидетельствуют об иммунопатологической сенсibilизации организма, нарушении иммуногенеза на стадиях незрелых, недифференцированных клеток, напряжении системы клеточного (интеграция в патологический процесс лимфоцитов, моноцитов, базофилов, эозинофилов) и гуморального иммунитета (IgA-, IgE-, IgM-, ЦИК-зависимые патогенетические связи), дисбалансе гормонального гомеостаза (Т₄, антитела к ТПО) (прил. к гл. 3.4, табл. 3).

Несколько иначе выглядит патогенетическая модель *НР*-негативного гастродуоденита. Дисфункции иммунной системы представлены патогенетическими взаимосвязями на уровне в основном клеточного звена, прямые корреляции в системе ЛГ и ФСГ не касаются регуляторной системы гомеостаза, местный воспалительный процесс в желудке представлен зависимостью между СРБ и мочевиной гастродуоденального секрета. Отрицательные корреляционные отношения между уровнем альбумина и СЕА имеют низкий риск реализации, так как изменения этих биохимических показателей не являются характерными для детей контрольной группы (прил. к гл. 3.4, табл. 4).

По-видимому, причиной персистирования геликобактерной инфекции у детей с ХГД, проживающих в условиях санитарно-гигиенического неблагополучия, являются более глубокие и выраженные изменения в системах биохимического, иммунологического и гормонального гомеостаза на фоне напряжения симпатoadреналовой системы.

Данные патогенетические механизмы формируются на фоне контаминации биосред. В свою очередь высокая эндогенная ксенобиальная нагрузка, вероятно, не только меняет течение *НР*-ассоциированного гастродуоденита, но и усугубляет гомеостатические сдвиги в организме.

Воспалительные процессы в желудке и ДПК у детей обеих исследуемых групп способствуют кумуляции ксенобиотиков в биосредах организма, возможно, за счет изменения экскреции контаминант с желудочным соком. Несомненно, выведение токсикантов с желудочным соком не является решающим фактором, влияющим на накопление их в биосредах организма, так как часть ксенобиотиков подвергается обратной резорбции в тонком кишечнике в лимфо- и кровотоки, через систему нижней полой вены попадает в печень, где подвергается метаболической трансформации. Однако за счет длительной экспозиции контаминанты в желудке могут оказывать иммунопатологическое, цитотоксическое, мембранодеструктивное действие.

При ХГД независимо от наличия инфекционного агента происходит возрастание концентраций в крови органических соединений, особенно метилового, этилового спирта, формальдегида, ацетона, и металлов – марганца, хрома (прил. к гл. 3.4, табл. 5). В желудочном соке, наоборот, отмечается снижение экскреции таких химических веществ, как марганец, свинец, метиловый и этиловый спирт, и повышение ацетальдегида и ацетона.

В то же время при инфицировании детей процессы кумуляции промышленных токсикантов усугубляются. У детей с ХГД *НР*«+», проживающих на территориях санитарно-гигиенического неблагополучия, уровни марганца, хрома, свинца, формальдегида, ацетальдегида в крови, а также марганца, формальдегида, ацетона в желудочном соке в 1,2–1,8 раза превышают значения у больных с ХГД *НР*«–». В желудочном содержимом при инфицировании *НР* концентрация свинца, метилового и этилового спирта снижается и становится в 1,5–1,7 раза ниже, чем у пациентов с *НР*«–» (прил. к гл. 3.4, табл. 5–7).

Промышленные токсиканты, присутствующие в биосредах детей с ХГД, могут быть причиной метаболических сдвигов, проявляющихся статистически значимыми межгрупповыми отличиями биохимических параметров, что характеризует патогенетические особенности течения *НР* позитивного и негативного вариантов ХГД (прил. к гл. 3.4, табл. 8).

У больных ХГД *НР*«+» отмечается прямая корреляционная зависимость между уровнем бензола в крови и содержанием секреторного IgA ($r=0,415$, $p=0,03$) и СРБ в желудочном соке ($r=0,483$, $p=0,03$); концентрацией ацетальдегида и фагоцитарным числом ($r=0,316$, $p=0,05$). На активность фагоцитарной функции влияет высокий уровень свинца ($r=0,546$, $p=0,02$), пропионового альдегида ($r=0,397$, $p=0,05$) и ацетальдегида ($r=0,512$, $p=0,03$). Толуол коррелирует с клинико-лабораторными признаками иммунопатологических реакций (ЦИК – $r=0,455$, $p=0,04$), хром – с высоким уровнем IgE ($r=0,554$, $p=0,02$). В то же время отрицательные корреляционные взаимосвязи свидетельствуют об угнетении гуморального звена иммунитета (ацетальдегид, толуол и IgG, $r=-0,607$, $p=0,01$ и $r=0,322$, $p=0,05$ соответственно).

У больных, неинфицированных *НР*, проживающих на территории санитарно-гигиенического неблагополучия, также имеют место признаки зависимости клинико-лабораторных показателей от степени контаминации биосред. Однако характер этих взаимосвязей существенно отличается. Так, отмечается формирование прямых корреляционных связей формальдегида, хрома, свинца и бензола с уровнем деструктивных изменений в слизистой оболочке желудка (мочевины, $r=0,377...613$, $p=0,05...0,01$) [152].

Показатели кислотообразующей функции желудка также зависят от наличия или отсутствия инфекционного агента [71].

Более высокая кислотная агрессия в фундальном отделе желудка и нижней трети пищевода характерна для абактериального ХГД. У детей с *HP*«+»-ассоциированным поражением уровень рН в фундальном отделе желудка был в пределах физиологической нормы (1,7–2,3 ед.).

Полученные данные патогенетически обоснованы. Известно, что персистенция геликобактер пилори в антральном отделе желудка приводит к нарушению нейтрализующей функции в результате дегенеративных и воспалительных процессов в слизистой оболочке выходного отдела желудка, ответственного за секрецию щелочного компонента желудочного сока, и закономерному снижению уровня рН в антральном отделе желудка. В результате жизнедеятельности бактерий образуется большое количество аммиака, способного частично нейтрализовать соляную кислоту и повышать показатель рН среды, что создает более благоприятные условия для существования бактерий в интрагастральном пространстве. Морфологический диагноз антрального гастрита подтверждается при проведении эзофагогастродуоденоскопии.

В целом у больных с *HP*-ассоциированным течением ХГД отмечаются более выраженные воспалительные и деструктивные поражения слизистой оболочки желудка и ДПК. Методом фиброэзофагогастродуоденоскопии верифицируется язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки у 10,2 % детей (4 % впервые выявленные) и эрозивный гастродуоденит у 14,3 % (у детей с *HP*«—» 1 и 6 % соответственно). Прогностически неблагоприятным проявлением *HP*-инфицирования является наличие у 3 % детей полипозных разрастаний в ДПК и антральном отделе желудка. Поверхностный пангастрит или очаговый антральный гастрит и поверхностный дуоденит (бульбит) наблюдаются у детей с *HP*«+» в 72,5 % случаев, при *HP*«—» – в 92 % случаев ($p=0,05$).

«Золотым стандартом» диагностики хронического гастродуоденита является гистоморфологическое исследование биоптатов слизистой оболочки желудка и ДПК.

Достоверно значимыми отличительными гистоморфологическими признаками *HP*-ассоциированного гастродуоденита являются выраженная полиморфно-клеточная инфильтрация в слизистой оболочке желудка и ДПК с преобладанием макрофагов, наличие лимфоидных фолликулов, также с макрофагальной реакцией и избытком фибробластов, истончение слизистой

как проявление склероза и коллагеноза в строме. Данные изменения отражают развитие иммуновоспалительной реакции в ответ на инвазию *HP*.

В отличие от инфицированных больных, изменения слизистой оболочки желудка и ДПК при *HP*-негативном варианте течения характеризовались выраженным отеком слизистой и стромы, с наличием эозинофильной инфильтрации у каждого третьего пациента (прил. к гл. 3.4, табл. 9).

У детей с *HP*«+» усиливается вероятностная взаимосвязь с такими морфогистологическими признаками, как полиморфноклеточная инфильтрация ($OR=1,48$), выраженный зрелый склероз ($OR=1,53$), атрофия в желудке ($OR=1,13$), рыхлость стромы ($OR=1,77$), отечность слизистой ($OR=1,61$) и субатрофия в ДПК ($OR=2,07$).

У больных с *HP*«-» при проведении гистоморфологического исследования увеличивается вероятностная связь с признаками выраженного полнокровия сосудов ($OR=5,09$), эозинофильной инфильтрации ($OR=2,11$), сглаженностью складок (за счет отека и полнокровия) ($OR=1,61$), а в ДПК макрофагальной инфильтрацией ($OR=2,07$), деформацией стромальных элементов ($OR=3,45$) на фоне полнокровия сосудов ($OR=3,21$).

Для *HP*-ассоциированного ХГД наиболее статистически значимыми в процессе формирования характерных патоморфологических изменений в слизистой оболочке желудка и ДПК являются ацетальдегид, пропионовый альдегид, бензол, метиловый спирт, хром и свинец (рис. 3.4.3). У больных с *HP*-негативным течением хронического гастродуоденита выявленные патогенетические взаимосвязи между химическими факторами и показателями биохимического, иммунологического, гормонального гомеостаза не реализовались на гистоморфологическом уровне, за исключением косвенных влияний формальдегида и марганца на возникновение десквамации эпителия и гиперсекреции слизи.

Таким образом, хронический гастродуоденит *HP*-ассоциированный и *HP*-негативный при сохранении общности основных звеньев патогенеза (нарушение динамического равновесия между агрессией и защитой) различаются по ряду клинико-лабораторных показателей, что, возможно, обусловлено усугубляющим влиянием *HP* на течение ХГД у детей с контаминацией биосред. В условиях экологического неблагополучия обеим формам гастродуоденита свойственна кумуляция экотоксикантов в биосредах организма с изменением их качественного состава в зависимости от наличия *HP*.



Рис. 3.4.3. Статистически значимые зависимости гистоморфологических признаков и параклинических показателей у детей с ХГД: (-) – обратная связь

Для детей с ХГД *НР«+»*, проживающих в условиях санитарно-гигиенического неблагополучия, характерны отягощенная наследственность по язвенной болезни, перенесенные кишечные инфекции в анамнезе, ранние проявления дисбиоза, отставание в физическом развитии, астеническая конституция, отсутствие выраженных отличий в клинической картине заболевания (за исключением болевого синдрома, связанного с психоэмоциональным напряжением, и симптомов гастроэзофагеального рефлюкса (отрыжка пищей)) и физикальных признаков заболевания, кроме умеренных проявлений сопутствующего дисбиоза (вздутие и урчание по ходу кишечника) и напряжения местной иммунной защиты (гиперплазия лимфоидных фолликулов сосочков языка). В связи с отсутствием явных клинических различий между инфицированными и неинфицированными больными ХГД большое значение принадлежит клинико-лабораторному исследованию. У детей с ХГД *НР«+»* в отличие от пациентов с *НР«-»* отмечаются активна-

ция неспецифической защиты и нейтрофильный лейкоцитоз, высокий уровень сенсибилизации, нарушение липидного обмена и снижение резервов антиоксидантной системы. Данные изменения ассоциируются с напряжением симпатoadреналовой системы, обусловленной, возможно сочетанным воздействием на организм *НР* и промышленных токсикантов. Большинство из выявленных патогенетических звеньев ХГД *НР*«+» протекают на фоне контаминации биосред метиловым, этиловым спиртом, формальдегидом, ацетоном, марганцем, хромом и зависят от содержания химических веществ промышленного происхождения (бензола, толуола, ацетальдегида, формальдегида, пропионового альдегида, марганца, свинца, хрома). При контаминации биосред инфицирование *НР* способствует развитию более выраженных, в том числе деструктивных и пролиферативных, изменений слизистой оболочки желудка и ДПК (язвы, эрозии, полипы). На гистологическом тканевом уровне это проявляется полиморфноклеточной инфильтрацией с преобладанием макрофагов, наличием лимфоидных фолликулов, также с макрофагальной реакцией и избытком фибробластов, истончением слизистой, обусловленным склерозом и коллагенозом стромы. Данные морфологические и гистологические признаки поражения слизистой оболочки желудка и ДПК также зависят от уровня контаминации биосред.

Имеющиеся патогенетические особенности ХГД, ассоциированного с *НР*, у детей, проживающих на территориях санитарно-гигиенического неблагополучия, необходимо учитывать при построении алгоритма диагностики и выборе лечебной тактики.

Приложение к главе 3.1
Таблица 1
Содержание токсикантов и микроэлементов в крови детей
с гастродуоденальной патологией, $p \leq 0,05$

Вещество	I группа, мг/дм ³			% детей выше <i>p</i>	II группа, мг/дм ³		Кратность превышения от референтного уровня	<i>p</i>
	Референтный показатель	<i>M±m</i>			<i>M±m</i>			
Марганец		0,029±0,005	79,0	0,013±0,002	2,2	0,00		
Медь		0,966±0,279	19,6	0,849±0,151	1,1	0,46		
Никель		0,236±0,019	55,8	0,164±0,028	1,4	0,00		
Свинец		0,158±0,009	59,9	0,097±0,009	1,6	0,00		
Хром		0,057±0,017	76,2	0,008±0,002	7,1	0,00		
Цинк		5,450±0,132	55,3	4,814±0,493	1,1	0,01		
Ацетон		0,029±0,005	28,0	0,024±0,005	1,2	0,25		
Ацетальдегид		0,043±0,008	36,0	0,029±0,006	1,5	0,01		
Масляный альдегид		0,0002±0,0001	4,0	0,0±0,0	–	0,00		
Пропионовый альдегид		0,0003±0,0002	4,0	0,000±0,000	–	0,01		
Формальдегид		0,036±0,004	32,5	0,032±0,008	1,3	0,32		
Бензол		0,0012±0,006	12,4	0,0±0,0	–	0,00		
Этилбензол		0,0002±0,0003	1,0	0,0±0,0	–	0,03		
О-ксилол		0,0±0,0	0,0	0,0±0,0	–	–		
П-, м-ксилол		0,0±0,0	0,0	0,0±0,0	–	–		
Толуол		0,0006±0,0005	6,6	0,0±0,0	–	0,72		
Бутиловый спирт		0,0016±0,0020	3,5	0,0±0,0	–	0,14		
Изобутиловый спирт		0,006±0,005	2,8	0,0±0,0	–	0,02		
Метиловый спирт		0,999±0,201	59,9	0,285±0,099	3,5	0,00		
Пропиловый спирт		0,001±0,002	0,8	0,0±0,0	–	0,31		
Фенол (в моче)		0,567±0,109	72,8	0,148±0,048	3,8	0,00		
Фтор-ион (в моче)		0,614±0,239	55,3	0,352±0,046	1,7	0,03		

Примечание: I группа – территории санитарно-гигиенического неблагополучия; II группа – территории относительного санитарно-гигиенического благополучия; p – достоверность различий

Таблица 2

Содержание металлов в крови детей с гастродуоденальной патологией (мг/дм³), $p < 0,05$

Вещество	II группа сравнения				Фоновый уровень				Кратность различий	Достоверность различий (p)	Референтный уровень
	Количество детей	Среднее	Стандартное отклонение	Ошибка	Количество детей	Среднее	Стандартное отклонение	Ошибка			
Марганец	42	0,013	0,006	0,002	116	0,019	0,008	0,002	0,68	<0,05	0,011
Медь	15	0,849	0,273	0,151	119	1,059	0,183	0,033	0,80	<0,05	1,500
Никель	18	0,164	0,056	0,028	36	0,230	0,06	0,020	0,71	<0,05	0,028
Свинец	35	0,097	0,025	0,009	112	0,133	0,038	0,007	0,73	<0,05	0,100
Хром	27	0,008	0,004	0,002	97	0,016	0,008	0,002	0,50	<0,05	0,028
Цинк	17	4,814	0,958	0,493	112	4,521	0,714	0,134	1,06	>0,05	7,000

Примечание: II группа – дети, проживающие на территории относительного санитарно-гигиенического благополучия; p – достоверность различий

Таблица 3

**Содержание органических соединений в крови детей с гастроудоденальной патологией II группы
(мг/дм³), $p < 0,05$**

Вещество	II группа (n=78)		Фоновый уровень (n=150)		Кратность различий	Достоверность различий p
	Количество детей	$M \pm m$	Количество детей	$M \pm m$		
Ацетальдегид	51	0,029±0,006	100	0,078±0,009	0,37	<0,05
Масляный альдегид	52	0,0±0,0	100	0,000±0,000	–	–
Пропионовый альдегид	52	0,000±0,000	100	0,000±0,000	–	>0,05
Формальдегид	53	0,032±0,008	110	0,005±0,001	6,4	<0,05
Бензол	47	0,0±0,0	18	0,000±0,000	–	–
Этилбензол	47	0,0±0,0	18	0,000±0,000	–	–
Бутиловый спирт	15	0,0±0,0	150	0,000±0,000	–	–
Изобутиловый спирт	15	0,0±0,0	150	0,000±0,000	–	–
Метиловый спирт	14	0,285±0,099	29	0,369±0,117	0,77	>0,05
О-ксилол	47	0,0±0,0	18	0,000±0,000	–	–
П-, м-ксилол	47	0,0±0,0	19	0,000±0,000	–	–
Пропиловый спирт	14	0,0±0,0	150	0,000±0,000	–	–
Ацетон	25	0,024±0,005	91	0,037±0,007	0,65	<0,05
Толуол	47	0,0±0,0	18	0,000±0,000	–	–
Фенол (в моче)	29	0,148±0,048	11	0,28±0,14	0,53	>0,05
Фторид-ион (в моче)	14	0,352±0,046	16	0,415±0,087	0,85	>0,05

Примечание: II группа – дети, проживающие на территории относительного санитарно-гигиенического благополучия; p – достоверность различий

Таблица 4

**Сравнительная характеристика абдоминального болевого синдрома
у больных хроническим гастродуоденитом с различным уровнем
контаминации биосред ($M \pm m$)**

Жалобы	Группа I, %	Группа II, %	χ^2	p	OR
Боли в животе	72,94±4,26	91,89±2,48	4,44	0,03	0,23
Интенсивный болевой синдром	3,505±0,510	4,78±0,64	–	0,08	–
Локализация болей в эпигастрии	50,59±5,39	64,86±7,60	1,58	0,20	0,55
Локализация болей около пупка	23,53±3,88	35,14±7,6	1,22	0,26	0,56
Локализация болей в левом подреберье	11,76±2,24	8,11±2,48	0,07	0,77	1,51
Локализация болей в правом подреберье	12,94±2,43	27,03±6,58	2,66	0,10	0,40
Боли в правом подреберье после физической нагрузки	9,41±1,84	24,32±6,14	3,61	0,05	0,32
Выраженный ацидопептический болевой синдром	34,12±4,85	59,46±8,04	5,80	0,01	0,35
Болевой синдром, включающий более 6 признаков	5,88±1,19	21,62±5,65	5,15	0,02	0,22
Натощаковые боли	31,76±4,68	45,95±8,28	1,67	0,19	0,54
Абдоминальные боли после еды	38,82±5,12	59,46±8,04	3,63	0,05	0,43
Ночные абдоминальные боли	2,35±0,50	2,70±0,88	0,27	0,60	0,86
Абдоминальные боли после физической нагрузки	15,29±2,79	21,62±5,65	0,34	0,55	0,65
Абдоминальная боль острая, приступообразная	15,29±2,79	29,73±6,97	2,54	0,11	0,42
Абдоминальная боль длительная, ноющая	56,47±5,3	67,57±7,31	0,89	0,34	0,62

Примечание: I группа – дети, проживающие на территории санитарно-гигиенического неблагополучия; II группа – дети, проживающие на территории относительного санитарно-гигиенического благополучия; p – достоверность различий; OR – отношение шансов

Таблица 5

Особенности кишечной симптоматики у больных хроническим гастродуоденитом ($M \pm m$)

Жалобы	Группа I, %	Группа II, %	χ^2	p	OR
Вздутие живота	21,18±3,60	21,62±5,65	0,03	0,85	0,97
Ежедневный, регулярный стул	60±5,18	67,57±7,31	0,34	0,55	0,72
Запоры	38,82±5,12	32,43±7,31	0,21	0,63	1,32
Нарушение стула по типу стеатореи	15,29±2,79	8,11±2,48	0,62	0,43	2,04
Стул, оформленный без примесей	48,81±5,42	62,16±7,84	1,34	0,24	0,58

Примечание: I группа – дети, проживающие на территории санитарно-гигиенического неблагополучия; II группа – дети, проживающие на территории относительного санитарно-гигиенического благополучия; p – достоверность различий; OR – отношение шансов

Таблица 6

Частота жалоб на головные боли у больных хроническим гастродуоденитом ($M \pm m$)

Жалобы		Группа I, %	Группа II, %	χ^2	p	OR
Головные боли		67,86±4,73	59,46±8,04	0,14	0,52	1,44
Головокружения		28,24±4,37	24,32±6,14	0,05	0,82	1,22
Локализация головных болей	лобная область	29,41±4,48	27,03±6,58	0,002	0,96	1,12
	височная область	36,47±5	29,73±6,97	0,26	0,61	1,35
	затылочная область	9,41±1,84	8,11±2,48	0,01	0,91	1,17

Примечание: I группа – дети, проживающие на территории санитарно-гигиенического неблагополучия; II группа – дети, проживающие на территории относительного санитарно-гигиенического благополучия; p – достоверность различий; OR – отношение шансов

Таблица 7

Клинические проявления астеновегетативного синдрома у детей с ХГД

Жалобы	Группа I, %	Группа II, %	<i>p</i>	OR
Утомляемость	47,6	35,1	0,31	1,64
Потливость	25,8	10,1	0,10	2,88
Зябкость	15,2	2,7	0,08	6,50
Ознобы	22,3	8,1	0,10	3,26
Головокружения	31,7	37,8	0,65	0,76
Непереносимость душных помещений	30,5	32,4	0,99	0,91
Мелькание «мушек» перед глазами	7,0	2,7	0,59	2,73
«Укачивание» в транспорте	31,7	27,0	0,75	1,25
Комплекс дистонических явлений	9,1	2,0	0,35	3,74
Головные боли и дистонические проявления	28,2	24,3	0,82	1,22
Выраженные дистонические проявления, баллы	0,92±0,25	0,54±0,25	0,01	—

Примечание: I группа – дети, проживающие на территории санитарно-гигиенического неблагополучия; II группа – дети, проживающие на территории относительного санитарно-гигиенического благополучия; *p* – достоверность различий; OR – отношение шансов

Таблица 8

Дерматологические синдромы и симптомы у детей с ХГД

Синдромы и симптомы	Группа I, %	Группа II, %	<i>p</i>	OR
Кожный зуд и высыпания	24,7	16,2	0,42	1,69
Выраженность дерматологического синдрома, баллы	0,53±0,19	0,29±0,24	0,002	—
Сочетанный дерматологический синдром	27,0	10,8	0,05	3,06
Лекарственная аллергия	1,1	2,7	0,86	0,42
Бытовая аллергия	3,5	2,7	0,75	1,31
Выраженная сухость кожи	12,9	8,1	0,64	1,68
Распространенная сухость кожи	21,1	13,5	0,45	1,71
Локальная сухость кожи	21,1	18,9	0,96	1,15
Желтушность склер	31,7	37,8	0,65	0,76
Заеды в углах рта	8,24±1,63	21,6	0,05	0,32

Примечание: I группа – дети, проживающие на территории санитарно-гигиенического неблагополучия; II группа – дети, проживающие на территории относительного санитарно-гигиенического благополучия; *p* – достоверность различий; OR – отношение шансов

Таблица 9

Перинатальный анамнез у детей с ХГД

Перинатальный анамнез	Группа I, %	Группа II, %	<i>p</i>	OR
Токсикоз I половины беременности	47,0	37,8	0,45	1,46
Токсикоз II половины беременности	23,5	10,8	0,16	2,53
Патологическая прибавка в весе во время беременности	21,1	5,4	0,05	4,70
Анемия беременной	42,3	32,4	0,40	1,53
Гипертония, нефропатия беременной	18,8	5,41	0,10	4,05
Гипотония во время беременности	34,2	41,9	0,59	0,72
Приложили к груди сразу после рождения	34,1	54,8	0,18	0,42
Токсикоз I и II половины беременности	58,8	43,2	0,16	1,87
Патологическая прибавка в весе и гипертония во время беременности	31,7	8,1	0,01	5,27
Обострение хронических заболеваний, патологические прибавки и токсикоз II половины беременности	43,5	18,9	0,01	3,30
Оценка по Апгар на первой минуте	7,68±0,19	7,54±0,24	0,93	–
Степень выраженности неблагоприятного перинатального анамнеза, баллы	2,36±0,67	1,33±0,49	0,01	–
Вес при рождении, г	3369,7±163,8	3327,9±147,4	0,95	–
Вес при выписке, г	3927,1±103,2	3278,6±172,4	0,42	–
Выписка из роддома, день	7,57±0,85	7,20±0,97	0,81	–

Примечание: I группа – дети, проживающие на территории санитарно-гигиенического неблагополучия; II группа – дети, проживающие на территории относительного санитарно-гигиенического благополучия; *p* – достоверность различий; OR – отношение шансов

Таблица 10

Показатели объективного статуса детей с ХГД

Показатель		Группа I, %	Группа II, %	<i>p</i>
Бледность кожных покровов		52	64	0,20
Периорбитальные тени		61	69	0,39
Гиперпигментация кожи		8,3	0	0,06
Сухость кожи		31	38	0,44
Фолликулярный кератоз		28	35	0,37
Диффузные кожные изменения		13,5	0	0,04
Тяжелые кожные изменения		6,2	20,5	0,01
Лихенизация		5,3	0	0,49
Расчесы		3,1	2,6	0,86
Стрии		2,1	0	0,36
Распространенные дистрофические кожные изменения		10,4	0	0,03
Локализация кожных изменений	на лице и голове	4,2	5,1	0,80
	на спине	3,1	0	0,26
	на животе	2,1	5,1	0,34
	на руках	22,9	28,2	0,51
	на ногах	18,7	25,6	0,37

Окончание табл. 10

Показатель		Группа I, %	Группа II, %	<i>p</i>
Ломкость, выпадение волос		4,2	0	0,19
Исчерченность ногтей		1,1	0	0,52
Пальпаторное увеличение лимфатических узлов		29,2	0	0,0001
Выраженная лимфаденопатия		1,6	0,9	0,003
Пальпируются	подчелюстные л/у	82,3	71,8	0,17
	шейные л/у	28,1	17,9	0,21
	3 группы л/у и более	54,2	20,5	0,0003
Консистенция л/у мягко-эластичная		88,5	97,4	0,09

Примечание: I группа – дети, проживающие на территории санитарно-гигиенического неблагополучия; II группа – дети, проживающие на территории относительного санитарно-гигиенического благополучия; *p* – достоверность различий; OR – отношение шансов

Таблица 11

Респираторные нарушения у детей с ХГД

Показатели	Группа I, %	Группа II, %	<i>p</i>
Частота дыхания	18	18	0,99
Жесткое дыхание	23,9	17,9	0,44
Нарушение функции дыхания	42,1	30,7	0,22
Наличие хрипов	5,8	2,9	0,51
Хрипы сухие	4,2	0	0,19
Хрипы влажные мелкопузырчатые	43,3	36,4	0,48
Хрипы свистящие	3,1	2,6	0,86
Выраженность комплекса дыхательных симптомов, баллы	0,39±0,017	0,21±0,015	0,001

Примечание: I группа – дети, проживающие на территории санитарно-гигиенического неблагополучия; II группа – дети, проживающие на территории относительного санитарно-гигиенического благополучия; *p* – достоверность различий; OR – отношение шансов

Таблица 12

Характеристика объективных данных сердечно-сосудистой системы у детей с ХГД

Показатели	Группа I, %	Группа II, %	<i>p</i>
Пульс	82,1	81,5	0,97
Расширение границ сердца влево	16,3	6,1	0,14
Тоны сердца аритмичны	93,7	100	0,11
Акцент II тона на аорте	16,3	6,1	0,14
Локализация сердечных шумов на верхушке	21,8	10,3	0,05
Локализация сердечных шумов в т. Боткина	13,5	7,7	0,34
Артериальное давление систолическое	107,07±2,55	108,92±4,82	–
Комплекс кардиологических симптомов	31,2	12,8	0,02

Примечание: I группа – дети, проживающие на территории санитарно-гигиенического неблагополучия; II группа – дети, проживающие на территории относительного санитарно-гигиенического благополучия; *p* – достоверность различий; OR – отношение шансов

Таблица 13

Гастроэнтерологические симптомы у детей с ХГД

Показатель		Группа I, %	Группа II, %	<i>p</i>	OR
Гиперплазия сосочков языка		5,2	7,7	0,57	1,51
Отечность языка, отпечатки зубов		15,6	17,9	0,74	2,20
Географический язык		4,1	5,1	0,80	1,24
Выраженная обложенность языка		77,1	53,8	0,007	1,12
Степень обложенности языка, баллы		2,343±0,225	2±0,407	0,39	–
Густой налет на языке		39,5	25,6	0,12	1,90
Легкая обложенность языка		54,2	51,3	0,76	1,12
Обложенность у корня языка		13,5	5,1	0,15	2,89
Диффузная обложенность языка		45,8	48,7	0,76	0,89
Налет на языке белый		62,5	43,6	0,04	2,15
Желтый налет на языке		5,2	0	0,14	–
Перкуссия живота безболезненная		83,3	87,2	0,57	0,73
Поверхностная пальпация болезненная		32,6	15,3	0,04	2,66
Пальпация глубокая болезненная		26,0	20,5	0,49	1,40
Болезненная глубокая пальпация без четкой локализации		40,6	53,8	0,16	0,58
Болезненность	в зоне Шаффара	43,7	35,9	0,40	1,50
	в зоне Губергрица	4,1	5,1	0,80	1,24
	в правом подреберье	40,6	30,7	0,28	1,53
	в левом подреберье	2,0	7,6	0,11	3,90
	при глубокой пальпации кишечника	14,5	35,9	0,005	0,30
	в левой подвздошной области	56,2	66,6	0,26	0,64
	в околопупочной области	8,3	28,2	0,002	4,32
Урчание по ходу кишечника		7,2	23,0	0,01	3,80
Увеличение живота в объеме		1,0	0	0,52	–
Вздутие живота		2,0	0	0,36	–
Энтеральный синдром		9,3	23,0	0,03	0,34
Выраженность кишечной симптоматики, баллы		0,11±0,07	0,23±0,13	0,003	–
Пальпация печени ниже реберной дуги по средней линии, см		0,48±0,12	0,26±0,14	0,001	–

Примечание: I группа – дети, проживающие на территории санитарно-гигиенического неблагополучия; II группа – дети, проживающие на территории относительного санитарно-гигиенического благополучия; *p* – достоверность различий; OR – отношение шансов

Таблица 14

**Показатели интрагастральной топографической рН-метрии
у детей с ХГД**

Отдел желудка	Группа больных	Показатель рН ($M \pm m$)	% ниже нормы	% выше нормы	p_1	p_2
Антральный	I	1,372±0,535	100	0	<0,001	<0,01
	II	2,283±0,491	100	0	<0,001	
Фундальный	I	0,839±0,178	100	0	<0,001	<0,001
	II	1,562±0,279	100	0	<0,001	
Кардиальный	I	2,370±0,381	38	63	<0,156	≥ 0,05
	II	2,418±0,324	41	59	<0,054	
Пищевод	I	3,346±0,255	4	96	<0,001	≥ 0,05
	II	3,617±0,197	0	100	<0,001	

Примечания: p_1 – достоверность различий с нормой; p_2 – достоверность различий между группами

Таблица 15

**Состояние слизистой оболочки желудка у детей с ХГД
по данным эндоскопического исследования**

Параметры ФГДС		Группа I, %	Группа II, %	p
Складки слизистой оболочки	Выраженные	22,2	74,1	<0,05
	Извитые	5,6	7,4	>0,05
	Невысокие	5,6	2,8	>0,05
	Продольные	14,8	72,2	<0,05
	Невысокие	5,6	2,8	>0,05
Слизистая желудка фундального отдела	Гиперемирована	44,4	40,7	>0,05
	Зернистая	8,3	3,7	>0,05
	Атрофия	11,2	3,7	<0,05
	Розовая	44,4	51,9	<0,05
Слизистая антрального отдела	Гиперемированная	44,4	37	>0,05
	Зернистая	30,6	14,8	<0,05
	Атрофия	25,0	7,4	<0,05
	Розовая	8,3	44,4	<0,05
Эрозия желудка	Единичная	8,3	0	<0,05
	Множественная	5,6	3,7	<0,05
Язва желудка	Единичная	5,6	0	<0,05
	Множественная	2,8	0	<0,05
Привратник	Деформированный	2,8	0	<0,05
	Округлый	88,8	92,6	>0,05
	Зияет	13,9	7,4	<0,05

Примечание: p – достоверность различий

Таблица 16

Эндоскопические диагнозы у детей с ХГД

Эндоскопические диагнозы	Группа I, % <i>M±m</i>	Группа II, % <i>M±m</i>	<i>p</i>
Поверхностный гастрит	44,7	24,1	<0,05
Очаговый антрумгастрит	14,3	10,3	>0,05
Поверхностный дуоденит	35,7	27,6	<0,05
Зернистый гастрит, дуоденит	25,0	13,7	<0,05
Эрозивный эзофагит, гастрит, дуоденит	19,7	3,4	<0,05
Очаговый атрофический антрумгастрит, атрофический гастрит	9,0	3,4	<0,05
Атрофический дуоденит	1,8	10,3	<0,05
Рефлюкс-эзофагит	3,6	20,7	<0,05
Рефлюкс-гастрит	10,7	27,6	<0,05
Дуоденогастральный рефлюкс 1-й ст.	30,4	27,6	>0,05
Дуоденогастральный рефлюкс 2-й ст.	10,7	27,6	<0,05
Дуоденогастральный рефлюкс 3-й ст.	1,8	0	
Недостаточность привратника	5,4	10,3	<0,05
Недостаточность кардии	1,8	10,3	<0,05
Дуоденостаз	8,9	10,3	>0,05

Примечание: *p* – достоверность межгрупповых различий

Таблица 17

Клинико-лабораторные показатели у детей с ХГД в условиях контаминации биосред, $p \leq 0,05$

Вид анализа	Показатель	Физиологиче- ская норма	Группа II				Группа I								
			сред- нее	станд. откло- нение	ошиб- ка	кол-во детей с отклонением от физ. нормы, %		дост-ть различий с физ. нормой (p)	сред- нее	станд. откло- нение	ошиб- ка	кол-во детей с отклонением от физ. нормы, %		достоверность различий (p)	
						ниже	выше					ниже	выше	с физ. нормой	с гр. срав- нения
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
Общий анализ крови	Эозинофилы, 10 ⁹ /дм ³	150-350	235,4	207,8	47,2	45,5	19,5	> 0,05	239,9	225,7	18,7	46,0	22,7	> 0,05	0,859
	Базофилы, %	0-1	0,04	0,25	0,06	0,0	1,3	> 0,05	0,06	0,25	0,02	0,0	0,4	> 0,05	0,518
	Гемоглобин, г/дм ³	115-160	133,3	12,2	2,0	2,7	2,7	> 0,05	133,8	10,7	0,9	0,9	0,5	> 0,05	0,932
	Лейкоциты, 10 ⁹ /дм ³	4,5-7,5	6,6	1,9	0,4	0,0	30,3	> 0,05	6,2	1,5	0,13	0,0	16,8	> 0,05	0,082
	Лимфоциты, %	32-52	40,6	9,1	2,1	17,3	1,3	> 0,05	40,9	10,2	0,9	18,9	2,0	> 0,05	0,780
	Моноциты, %	4-6	4,5	1,8	0,4	29,9	9,1	> 0,05	4,4	2,0	0,17	36,1	12,8	> 0,05	0,587
	Палочкоядерные ней- трофилы, %	0-3	1,4	1,2	0,3	0,0	7,8	> 0,05	1,4	1,0	0,1	0,0	3,9	> 0,05	0,373
	Плазматические клетки, %	0,0	0,02	0,16	0,04	0,0	2,0	0,324	0,03	0,15	0,01	0,0	8,3	0,000	0,886
	Сегментоядерные ней- трофилы, %	37-58	49,9	8,5	2,0	1,3	14,7	> 0,05	50,0	10,0	0,8	1,4	20,9	> 0,05	0,671
	СОЭ, мм/час	1-10	8,6	5,2	1,2	0,0	1,4	> 0,05	7,7	4,5	0,4	0,0	1,8	> 0,05	0,149
	Цветной показатель	24-35	30,2	1,9	0,4	1,4	0,0	> 0,05	30,3	1,7	0,1	0,0	0,5	> 0,05	0,510
	Тромбоциты, 10 ⁹ /дм ³	180-320	262,8	32,3	27,0	12,0	12,0	> 0,05	256,5	55,3	16,6	2,2	8,9	> 0,05	0,660
	Эозинофилы, %	0-3	3,5	2,5	0,6	0,0	42,9	0,297	3,9	3,4	0,3	0,0	40,9	0,000	0,316
	Эозиноф.-лимф. индекс, у.е.	0,01-0,02	0,076	0,067	0,017	0,0	78,9	0,000	0,094	0,095	0,009	0,0	85,3	0,000	0,075
	Эритроциты, 10 ¹² /дм ³	3,9-5,3	4,4	0,3	0,1	0,0	1,4	> 0,05	4,4	0,3	0,03	1,3	0,4	> 0,05	0,796
Эритроциты с базоф. зерн.	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	—	0,005	0,042	0,002	0,0	2,3	0,318	0,318	
Ретикулоциты, %	0,2-0,7	0,4	0,2	0,1	3,3	3,3	> 0,05	0,4	0,3	0,02	1,7	2,6	> 0,05	0,915	
Анизоцитоз, у.е.	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	> 0,05	0,04	0,18	0,01	0,0	10,1	0,018	0,018	
Время свертываемости крови:															
	начало, мин	0,5-2	3,5	1,3	1,2	0,0	14,3	0,03	3,4	0,9	0,3	0,0	95,2	0,000	0,771
	конец, мин	3-5	4,4	1,3	1,3	28,6	14,3	> 0,05	4,5	0,9	0,3	2,4	40,5	> 0,05	0,532

Продолжение табл. 17

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
Биохимический анализ крови	СРБ, мг/дм ³	0,0–12,0	12,0	2,6	1,2	0,0	2,0	> 0,05	18,0	2,2	1,5	0,0	24,3	0,023	0,032
	АЛАТ, Е/дм ³	5–42	14,2	6,2	1,4	0,0	0,0	> 0,05	14,6	5,5	0,5	0,0	0,2	> 0,05	0,609
Биохимический анализ ж.сыв.	Альбумины, г/дм ³	38–51	44,0	4,5	1,1	6,3	4,8	> 0,05	42,0	6,1	0,5	10,9	6,0	> 0,05	0,984
	Антиоксидантная активность, %	36,2–38,6	38,8	10,5	2,6	14,9	22,4	0,862	47,6	10,1	0,9	34,3	57,7	0,000	0,013
Биохимический анализ ж.сыв.	АСАТ, Е/дм ³	6–37	22,8	6,9	1,6	1,3	1,3	> 0,05	26,6	8,0	0,7	0,4	10,4	> 0,05	0,038
	Билирубин общий, мкмоль/дм ³	0–18,8	10,7	6,6	1,6	0,0	7,1	> 0,05	11,5	7,5	0,6	0,0	13,8	> 0,05	0,324
Биохимический анализ ж.сыв.	Билирубин прямой, мкмоль/дм ³	0–4,3	2,4	2,5	0,4	0,0	10,9	> 0,05	2,8	2,2	0,2	0,0	15,0	> 0,05	0,087
	Глюкоза, ммоль/дм ³	4,2–6,4	4,7	0,6	0,1	16,7	1,4	0,817	4,8	2,5	0,21	20,7	0,2	> 0,05	0,324
Биохимический анализ ж.сыв.	Железо, мкмоль/дм ³	7,6–25,6	14,6	4,8	1,2	11,7	0,0	> 0,05	16,1	5,5	0,5	6,4	1,5	> 0,05	0,028
	Кальций, ммоль/дм ³	2,02–2,6	2,24	0,36	0,11	31,3	10,4	> 0,05	2,25	0,51	0,05	27,2	9,0	> 0,05	0,797
Биохимический анализ ж.сыв.	МДА, мкмоль/см ³	1,8–2,5	2,28	0,59	0,15	0,0	11,7	> 0,05	2,65	0,55	0,04	0,7	25,5	> 0,05	0,050
	Креатинфосфокиназа, Е/дм ³	24–190	67,0	2,82	25,4	0,0	0,0	> 0,05	92,67	50,65	21,3	0,0	8,2	> 0,05	0,023
Биохимический анализ ж.сыв.	Мочевина, ммоль/дм ³	1,7–8,3	4,1	1,2	0,4	0,0	0,0	> 0,05	4,1	1,2	0,1	0,7	0,2	> 0,05	0,689
	Общий белок, г/дм ³	66–87	74,3	10,0	2,4	2,9	2,9	> 0,05	70,0	6,2	0,5	17,8	0,7	> 0,05	0,048
Биохимический анализ ж.сыв.	Холестерин общий, ммоль/дм ³	3,11–5,44	3,78	0,58	0,17	6,4	0,0	> 0,05	4,08	3,42	0,33	6,7	3,0	> 0,05	0,118
	Щелочная фосфатаза, Е/дм ³	71–645	368,6	193,7	46,2	0,0	8,6	> 0,05	403,8	206,4	17,2	1,6	13,4	> 0,05	0,045
Биохимический анализ ж.сыв.	ДФА-показатель, у.е	0,12–0,2	0,24	0,0	0,0	15,0	25,0	0,080	0,22	0,073	0,029	0,0	55,6	0,110	0,251
	Δ-АЛК, моча, мкмоль/см ³	0,0012–0,013	0,013	0,006	0,004	0,0	7,0	0,170	0,017	0,006	0,001	0,0	68,7	0,035	0,004
Биохимический анализ ж.сыв.	МДА, мкмоль/см ³	1,8–2,5	2,93	1,54	1,10	0,0	50,0	0,397	4,57	2,11	0,64	6,8	81,8	0,000	0,007
	СРБ, мг/дм ³	0,0–12,0	16,5	12,5	5,09	0,0	31,8	0,001	29,2	16,8	4,6	0,0	84,8	0,000	0,035
Биохимический анализ ж.сыв.	Билирубин общий, порция В	429–718	442,8	253,0	110,0	10,0	0,0	> 0,05	232,6	220,0	73,3	83,3	0,0	0,04	0,05
	Билирубин общий, порция С	34–171	55,9	37,6	38,6	0,0	0,0	> 0,05	107,5	60,8	96,7	25,0	0,0	> 0,05	0,272
Биохимический анализ ж.сыв.	Холестерин общий, порция С ммоль/дм ³	0,45–1,12	0,72	0,71	0,27	7,0	10,0	> 0,05	0,82	0,46	0,74	0,0	25,0	> 0,05	0,872
	ДФА-показатель, у.е. порция В	0,05–0,09	0,08	0,02	0,01	0,0	0,0	> 0,05	0,07	0,01	0,01	0,0	0,0	> 0,05	0,345
Биохимический анализ ж.сыв.	ДФА-показатель, у.е. порция С	0,04–1,07	0,09	0,03	0,01	6,5	5,0	> 0,05	0,07	0,03	0,05	8,0	0,0	> 0,05	0,551

Окончание табл. 17

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
Иммунологический анализ крови	IgG, г/дм ³	8,22–4,34	11,71	2,30	0,59	3,3	11,7	> 0,05	11,77	2,25	0,14	2,2	12,8	> 0,05	0,831
	IgM, г/дм ³	1,10–1,95	1,47	0,34	0,08	11,7	6,7	> 0,05	1,47	0,33	0,02	11,4	3,2	> 0,05	0,971
	IgA, г/дм ³	0,68–1,88	1,80	0,43	0,11	0,0	36,7	> 0,05	1,76	0,50	0,04	0,0	36,3	> 0,05	0,542
	Фагоцитоз абс., 10 ⁹ /дм ³	0,96–2,99	2,06	1,05	0,27	12,1	13,8	> 0,05	1,87	0,92	0,08	11,7	10,3	> 0,05	0,179
	Процент фагоцитоза	35–60	51,7	14,7	3,9	13,8	27,6	> 0,05	49,6	14,5	1,3	16,4	24,8	> 0,05	0,316
	Фагоцитарное число, у.е.	0,8–1,2	1,05	0,47	0,12	36,2	41,4	0,421	0,94	0,44	0,04	42,2	25,1	> 0,05	0,047
	Фагоцитарный индекс, у.е.	1,5–2,0	1,98	0,61	0,16	22,4	39,7	> 0,05	1,82	0,48	0,04	28,0	29,2	> 0,05	0,037
	АФП, нг/л	0–5,0	5,0	3,8	3,1	0,0	17,5	0,521	5,2	20,7	3,3	0,0	15,8	0,910	0,916
	IgE общий, МЕ/см ³	0–49,9	61,3	74,7	18,8	0,0	44,4	0,001	112,5	168,2	14,3	0,0	43,5	0,000	0,000
	КЭА нг/см ³	0–2,9	4,77	2,72	1,19	0,0	23,2	0,004	6,07	2,34	0,84	0,0	60,7	0,000	0,036
	slgA, слюна, мкг/дм ³	300–700	265,0	195,0	79,0	10,0	0,0	> 0,05	548,6	262,8	84,0	20,0	40,0	> 0,05	0,030
	slgA, ж.сок, мкг/дм ³	300–700	268,9	120,0	55,0	15,0	0,0	> 0,05	475,6	139,0	61,1	36,4	45,5	> 0,05	0,025

Таблица 18

**Связи между клинико-лабораторными показателями у детей с ХГД,
проживающих в условиях санитарно-гигиенического неблагополучия,
 $p \leq 0,05$**

Клинико-лабораторный показатель	Клинико-лабораторный показатель	<i>r</i>	<i>p</i>
Хронический воспалительный процесс в желудочно-кишечном тракте			
КЭА	СОЭ	0,192	0,005
	СРБ, кровь	0,587	0,045
	Время свертывания, конец	0,607	0,021
	Альбумины	-0,383	0,000
	Длительность кровотечения	0,654	0,029
СРБ, желудочный сок	Фагоцитоз, абс.	-0,347	0,018
	Лейкоциты	-0,298	0,050
СРБ, кровь	IgA	0,426	0,038
	СОЭ	0,412	0,029
АФП	Эозинофильно-лимфоцитарный индекс	0,319	0,000
	Общий белок	-0,188	0,022
Синдром цитолиза			
АЛАТ	IgM	0,091	0,044
	Фагоцитоз, абс.	0,099	0,032
	АСАТ	0,299	0,000
	Базофилы	0,286	0,043
	Мочевина, кровь	0,150	0,002
	МДА, плазмы	0,126	0,004
	Фагоцитоз, %	0,127	0,006
	Фагоцитарный индекс	0,113	0,013
	Фагоцитарное число	0,126	0,006
	МДА, плазма	0,113	0,009
Синдром холестаза			
Щелочная фосфатаза	СОЭ	-0,096	0,026
	IgA	-0,103	0,025
	Палочкоядерные нейтрофилы	0,140	0,001
Билирубин прямой	Билирубин общий	0,684	0,000
	Процент фагоцитоза	0,152	0,004
Холестерин общий	IgM	0,115	0,033
	Базофилы	0,178	0,000
	СОЭ	0,156	0,002
	Фагоцитарный индекс	0,213	0,000
	Фагоцитарное число	0,204	0,000
Холестерин ЛПВП	Холестерин ЛПНП	-0,955	0,001
Гепатоцеллюлярная недостаточность			
Общий белок	Альбумины	0,228	0,000
	Время свертывания, начало	0,450	0,006
	Время свертывания, конец	0,409	0,013
	IgG	0,101	0,027
	IgA	0,135	0,003
	IgM	0,109	0,017

Продолжение табл. 18

Клинико-лабораторный показатель	Клинико-лабораторный показатель	r	p
Мочевина	Длительность кровотечения	-0,746	0,001
Креатинин, кровь	Фагоцитоз, абс.	0,621	0,018
	Фагоцитоз, %	0,545	0,044
	Сегментоядерные нейтрофилы	0,548	0,015
	Ретикулоциты	-0,639	0,025
Снижение концентрационной и моторно-эвакуационной функции желчного пузыря и желчевыводящих путей, воспалительный процесс в желчевыводящей системе			
Билирубин общий	Билирубин общий, фракция С	0,986	0,014
	ДФА, фракция В	0,906	0,034
	Холестерин общий, фракция С	0,993	0,007
Билирубин общий, фракция С	ДФА, фракция В	0,972	0,028
	Холестерин общий, фракция С	0,979	0,021
ДФА, фракция С	Лейкоциты	0,956	0,044
Холестерин общий, фракция С	МДА, плазма	0,956	0,044
Холестерин общий, фракция В	Холестерин общий	0,919	0,027
Процесс воспаления и интоксикации в организме			
Анизоцитоз	Эритроциты с базофил. зернист.	0,231	0,000
	Гемоглобин	-0,293	0,000
	Цветной показатель	-0,186	0,000
Эритроциты	Анизоцитоз	-0,195	0,000
	Гемоглобин	0,759	0,000
	Железо	0,111	0,017
Железо	Гемоглобин	0,136	0,004
Эритроциты с базофил. зернист.	Эритроциты	-0,109	0,035
	Гемоглобин	-0,110	0,033
Плазматические клетки	Эозинофильно-лимфоцитарный индекс	0,119	0,014
	IgA	0,121	0,008
	Фагоцитарное число	0,097	0,034
Базофилы	Время свертывания крови, начало	0,341	0,031
	Фагоцитоз, %	-0,109	0,017
Время свертывания крови, начало	Время свертывания крови, конец	0,728	0,000
	Фагоцитоз, %	0,378	0,043
СОЭ	IgM	0,095	0,038
	IgA	0,157	0,001
	IgG	0,101	0,027
	Фагоцитоз, абс.	0,189	0,000
	Фагоцитоз, %	0,165	0,000
	Фагоцитарный индекс	0,232	0,000
Палочкоядерные нейтрофилы	Сегментоядерные нейтрофилы	0,177	0,000
	СОЭ	0,129	0,002
	Лимфоциты	-0,265	0,000
Сегментоядерные нейтрофилы	Лимфоциты	-0,870	0,000
	Фагоцитоз, абс.	0,448	0,000
	Фагоцитоз, абс.	0,700	0,000
Лейкоциты	Лимфоциты	-0,174	0,000
	Фагоцитоз, %	0,132	0,004
	Фагоцитарный индекс	0,106	0,022
	Фагоцитарное число	0,112	0,015
	Сегментоядерные нейтрофилы	0,168	0,000

Окончание табл. 18

Клинико-лабораторный показатель	Клинико-лабораторный показатель	<i>r</i>	<i>p</i>
Лейкоциты	СОЭ	0,104	0,015
	МДА, плазма	0,183	0,000
Дельта-АЛК	МДА, плазма	0,491	0,001
	Мочевина	–0,104	0,041
Истощение антиоксидантной системы			
АОА, плазма	Фагоцитарный индекс	–0,188	0,000
	МДА, плазма	–0,275	0,000
	Фагоцитарное число	–0,117	0,011
МДА, плазма	Фагоцитоз, %	0,139	0,003
	Фагоцитарный индекс	0,194	0,000
	Фагоцитоз, абс.	0,163	0,000
	Фагоцитарное число	0,182	0,000
Сенсибилизация организма			
IgE общий	Эозинофилы	0,288	0,000
	Эозинофильно-лимфоцитарный индекс	0,285	0,000
	Эозинофилы, абс.	0,277	0,000
Эозинофилы, абс.	Фагоцитоз, абс.	0,139	0,003
	Эозинофильно-лимфоцитарный индекс	0,848	0,000
	Лейкоциты	0,282	0,000
	Лимфоциты	–0,191	0,032
	Лейкоциты	0,282	0,000
Эозинофилы, %	Эозинофилы, абс.	0,945	0,000
	Палочкоядерные нейтрофилы	–0,112	0,008
	Плазматические клетки	0,091	0,032
	Сегментоядерные нейтрофилы	–0,226	0,000
	Эозинофильно-лимфоцитарный индекс	0,890	0,000
Эозинофильно-лимфоцитарный индекс	Лимфоциты	–0,244	0,000
	Плазматические клетки	0,119	0,014
Активация гуморального иммунитета			
IgG	IgM	0,204	0,000
	IgA	0,291	0,000
IgM	IgA	0,169	0,000
IgA	Фагоцитарный индекс	0,106	0,028
	Фагоцитарное число	0,098	0,041
s-IgA, желудочный сок	МДА, желудочный сок	0,694	0,026
	IgG	–0,725	0,018
s-IgA, слюна	АОА, плазма	–0,426	0,007
Активация неспецифической защиты организма (фагоцитоз)			
Фагоцитоз, абс.	Лимфоциты	–0,424	0,000
	Фагоцитоз, %	0,629	0,000
	Фагоцитарный индекс	0,267	0,000
	Эозинофильно-лимфоцитарный индекс	0,161	0,001
	Фагоцитарное число	0,492	0,000
Фагоцитоз, %	Фагоцитарный индекс	0,500	0,000
Фагоцитарное число	Фагоцитоз, %	0,861	0,000
	Фагоцитарный индекс	0,841	0,000

Примечание: *r* – коэффициент корреляции; *p* – показатель достоверности различий

Таблица 19

Связи между биомаркерами воздействия и клинико-лабораторными показателями ответа у детей с хроническим гастродуоденитом, проживающих в условиях санитарно-гигиенического неблагополучия

Маркер экспозиции	Концентрация в крови, мг/дм ³	Клинико-лабораторный показатель эффекта воздействия	<i>r</i>	<i>p</i>
Свинец	0,158	Дельта-АЛК	0,187	0,050
		Базофилы	0,159	0,000
		Цветной показатель	-0,193	0,042
		IgA	-0,105	0,031
		Щелочная фосфатаза	0,134	0,003
		Фагоцитоз, %	-0,147	0,003
		Анизоцитоз	0,156	0,002
		Палочкоядерные нейтрофилы	0,119	0,009
Никель	0,236	Палочкоядерные нейтрофилы	0,205	0,001
		Билирубин прямой	0,143	0,035
		Мочевина	0,148	0,022
		Фагоцитоз, %	-0,168	0,015
Хром	0,057	АСАТ	0,124	0,011
		Щелочная фосфатаза	0,159	0,001
		sIgA, слюна	0,449	0,010
		Палочкоядерные нейтрофилы	0,174	0,000
		Ретикулоциты	0,154	0,034
		СОЭ	0,113	0,021
		Базофилы	0,101	0,040
		Цветной показатель	-0,190	0,000
Марганец	0,029	Палочкоядерные нейтрофилы	0,113	0,011
		Мочевина	-0,195	0,050
		Цветной показатель	-0,125	0,005
		СРБ, кровь	0,373	0,049
		Фагоцитоз, %	-0,114	0,017
Цинк	5,450	Длительность кровотечения	-0,565	0,003
		Анизоцитоз эритроцитов	-0,140	0,026
		Эритроциты	0,232	0,000
Метанол	0,999	АСАТ	0,254	0,000
		Щелочная фосфатаза	0,131	0,031
Бензол	0,0012	Билирубин общий	0,199	0,043
		Мочевина	-0,132	0,024
		Время свертывания, конец	0,480	0,006
		Время свертывания, начало	0,485	0,006
		СРБ, кровь	0,480	0,032
		Щелочная фосфатаза	0,110	0,03

Окончание табл. 19

Маркер экспозиции	Концентрация в крови, мг/дм ³	Клинико-лабораторный показатель эффекта воздействия	<i>r</i>	<i>p</i>
Фенол	0,567 (моча)	АЛАТ	0,485	0,048
		Общий белок	–0,614	0,009
		Альбумин	–0,500	0,000
		Холестерин общий	0,448	0,041
		Базофилы	0,200	0,007
Фтор-ион	0,614 (моча)	IgA	0,174	0,026
		Билирубин прямой	0,157	0,047
Ацетальдегид	0,043	Базофилы	0,151	0,003
		IgM	–0,118	0,028

Примечание: *r* – коэффициент корреляции; *p* – показатель достоверности различий

Таблица 20

Параметры моделей зависимости маркеров эффекта от содержания токсикантов в биосредах обследуемых детей с хроническим гастродуоденитом, проживающих в условиях санитарно-гигиенического неблагополучия ($0,000 \leq p \leq 0,022$)

Маркер эффекта	Параметры воздействия		Параметры эффекта неблагоприятного воздействия				
	токсикант	кратность превышения гр. сравнения	b_0	b_1	R^2	p	P
МДА в сыворотке крови (повышение)	Марганец	2,2	1,50±0,0002	16,10±0,31	0,63	0,26	0,87
	Фенол	3,8	0,99±0,0004	0,81±0,003	0,59	0,37	
	Бензол	0,0012*	1,16±0,0001	171,5±10,5	0,47	0,28	
	Никель	1,4	1,61±0,003	3,38±0,08	0,38	0,31	
	Метанол	3,5	1,13±0,0002	0,27±0,001	0,38	0,30	
	Фтор	1,7	2,01±0,02	0,88±0,14	0,25	0,19	
МДА в жел. секрете (повышение)	Ацетальдегид	1,5	0,67±0,01	2,95±0,46	0,32	0,69	0,69
АОА в сыворотке крови (понижение)	Бензол	0,0012	0,67±0,0001	12,53±0,01	0,88	0,34	0,96
	Никель	1,4	1,78±0,01	7,41±0,21	0,79	0,49	
	Метанол	3,5	0,81±0,0001	0,21±0,001	0,54	0,35	
	Марганец	2,2	0,99±0,0004	18,6±0,76	0,52	0,39	
	Свинец	1,6	0,21±0,001	3,38±0,03	0,47	0,32	
	Фенол	3,8	0,26±0,001	0,83±0,02	0,35	0,32	
	Ацетальдегид	1,5	0,52±0,0003	1,71±0,04	0,20	0,39	
КЭА в сыворотке крови (повышение)	Бензол	0,0012	0,37±0,0001	4,24±0,01	0,81	0,59	0,73
	Свинец	1,6	2,64±0,01	7,90±0,45	0,53	0,20	
	Хром	7,1	1,52±0,0004	1,57±0,10	0,16	0,17	

Продолжение табл. 20

Маркер эффекта	Параметры воздействия		Параметры эффекта неблагоприятного воздействия				
	токсикант	кратность превышения гр. сравнения	b_0	b_1	R^2	p	P
sIgA в слюне (повышение)	Марганец	2,2	1,06±0,0001	30,8±0,0001	0,87	0,46	0,83
	Хром	7,1	0,75±0,001	16,32±2,75	0,76	0,54	
	Свинец	1,6	0,16±0,04	4,34±1,05	0,21	0,30	
Альбумин в сыворотке крови (снижение)	Фенол	3,8	2,40±0,001	1,49±0,01	0,92	0,17	0,34
	Марганец	2,2	2,81±0,0002	16,8±0,42	0,59	0,10	
	Хром	7,1	2,63±0,0001	8,77±0,17	0,53	0,11	
Общий белок	Хром	7,1	2,24±0,0001	2,14±0,02	0,40	0,11	0,11
Билирубин прямой (повышение)	Фтор	1,7	2,51±0,003	2,49±0,02	0,83	0,27	0,62
	Бензол	0,0012	1,73±0,0001	406,8±13,3	0,82	0,22	
	Фенол	3,8	2,37±0,001	1,47±0,01	0,81	0,18	
	Никель	1,4	1,97±0,007	2,32±0,18	0,18	0,19	
Билирубин общий (повышение)	Метанол	3,5	1,89±0,0001	0,37±0,001	0,78	0,18	0,54
	Фенол	3,8	2,10±0,001	1,13±0,01	0,59	0,19	
	Фтор	1,7	2,24±0,001	1,61±0,019	0,53	0,22	
Щелочная фосфатаза (повышение)	Метанол	3,5	2,46±0,0001	0,91±0,001	0,88	0,18	0,55
	Никель	1,4	3,20±0,006	5,74±0,15	0,56	0,14	
	Свинец	1,6	2,31±0,001	2,39±0,04	0,24	0,13	
	Марганец	2,2	2,23±0,0004	9,51±0,59	0,24	0,12	
	Фенол	3,8	1,75±0,001	0,256±0,016	0,13	0,17	
АСАТ (повышение)	Никель	1,4	4,28±0,003	8,78±0,05	0,96	0,15	0,44
	Свинец	1,6	3,84±0,002	7,75±0,16	0,55	0,20	
	Марганец	2,2	3,22±0,001	10,26±0,99	0,22	0,17	
Холестерин общий (повышение)	Бензол	0,0012	3,72±0,0001	94,8±5,76	0,88	0,13	0,22
	Марганец	2,2	3,84±0,003	28,30±8,15	0,39	0,10	
Дельта-АЛК (повышение)	Фтор	1,7	1,57±0,01	2,33±0,05	0,52	0,46	0,76
	Хром	7,1	0,77±0,0001	3,26±0,05	0,36	0,36	
	Свинец	1,6	0,86±0,0003	0,276±0,014	0,22	0,31	
IgG (понижение)	Фтор	1,7	1,54±0,006	2,63±0,044	0,62	0,31	0,81
	Бензол	0,0012	0,51±0,0001	93,89±22,01	0,54	0,38	
	Фенол	3,8	1,10±0,002	1,42±0,02	0,39	0,29	
	Свинец	1,6	0,78±0,001	1,23±0,05	0,26	0,38	
IgA (понижение)	Метанол	3,5	1,96±0,0001	0,48±0,001	0,71	0,61	0,84
	Свинец	1,6	2,91±0,002	3,95±0,10	0,28	0,60	
Эритроциты (понижение)	Метанол	3,5	2,32±0,0002	0,91±0,001	0,76	0,20	0,44
	Фтор	1,7	3,43±0,015	3,16±0,10	0,60	0,18	
	Бензол	0,0012	1,79±0,0001	1,36±0,042	0,11	0,14	

Окончание табл. 20

Маркер эффекта	Параметры воздействия		Параметры эффекта неблагоприятного воздействия				
	токсикант	кратность превышения гр. сравнения	b_0	b_1	R^2	p	P
Гемоглобин (понижение)	Никель	1,4	8,95±0,09	24,91±1,03	0,96	0,12	0,40
	Метанол	3,5	2,87±0,0001	1,21±0,001	0,91	0,16	
	Марганец	2,2	2,69±0,001	13,62±1,20	0,26	0,10	
	Ацетальдегид	1,5	2,35±0,0002	4,43±0,27	0,17	0,10	
Ретикулоциты (повышение)	Марганец	2,2	0,89±0,0001	53,3±0,002	0,93	0,10	0,19
	Хром	7,1	3,73±0,001	10,37±1,80	0,32	0,10	
Палочкоядерные нейтрофилы (повышение)	Бензол	0,0012	3,03±0,0001	30,21±0,235	0,91	0,15	0,40
	Хром	7,1	3,74±0,0001	10,02±0,057	0,81	0,14	
	Свинец	1,6	5,03±0,009	11,48±0,48	0,71	0,14	
	Марганец	2,2	3,10±0,002	13,99±2,13	0,32	0,16	
Процент фагоцитоза (понижение)	Хром	7,1	1,97±0,0001	4,88±0,051	0,57	0,16	0,26
	Ацетальдегид	1,5	2,14±0,0001	3,77±0,065	0,39	0,12	
Фагоцитарный индекс (понижение)	Ацетальдегид	1,5	1,64±0,0001	12,82±0,039	0,92	0,25	0,72
	Бензол	0,0012	0,95±0,0001	150,6±20,09	0,76	0,32	
	Марганец	2,2	0,99±0,0002	4,73±0,274	0,49	0,25	
	Хром	7,1	1,10±0,0001	1,36±0,022	0,20	0,26	
Фагоцитарное число	Хром	7,1	0,45±0,0001	2,63±0,011	0,60	0,43	0,81
	Марганец	2,2	0,22±0,0001	7,70±0,341	0,30	0,39	
	Бензол	0,0012	0,21±0,001	24,74±1,518	0,11	0,46	

Примечание: * – абсолютная концентрация, мг/дм³; r – коэффициент корреляции; p – показатель достоверности различий

Приложение к главе 3.2

Таблица 1

Содержание загрязнителей (мг/дм³) в крови у больных с ХГД в обследуемых группах

Содержание контaminантов в биосредах	Обследуемые группы больных										Фоновый/рефе- рентный уровень, <i>M±m</i>
	Группа 1, <i>M±m</i>	<i>p</i> ¹	<i>p</i> ²	<i>p</i> ³	Группа 2, <i>M±m</i>	<i>p</i> ⁴	<i>p</i> ⁵	Группа 3, <i>M±m</i>	<i>p</i> ⁶	Группа 4, <i>M±m</i>	
Ацетальдегид	0,131±0,039*	0,05	0,01	0,01	0,213±0,026*	0,05	0,05	0,381±0,008*	0,87	0,353±0,004*	0,077±0,0014
Формальдегид	0,041±0,005*	0,32	0,05	0,05	0,057±0,007*	0,71	0,97	0,065±0,004*	0,09	0,059±0,005*	0,005±0,0014
Ацетон	0,242±0,018*	0,44	0,05	0,01	0,270±0,021*	0,77	0,05	0,319±0,029*	0,09	0,388±0,023*	0,056±0,001
Бензол	0,004±0,0001*	0,16	0,16	0,16	0,006±0,0001*	0,99	0,99	0,006±0,0001*	0,99	0,006±0,0001*	0,0±0,00
Толуол	0,0012±0,00001*	0,05	0,01	0,01	0,007±0,0001*	0,88	0,88	0,009±0,0001*	0,99	0,009±0,0001*	0,0±0,00
Метиловый спирт	1,220±0,105*	0,68	0,12	0,05	1,290±0,097*	0,81	0,68	1,461±0,045*	0,08	1,684±0,071*	0,369±0,117
Этилбензол	0,0±0,00	0,05	0,05	0,05	0,002±0,0001*	0,98	0,89	0,002±0,0001*	0,89	0,003±0,0001*	0,0±0,00
Марганец	0,039±0,0023*	0,67	0,04	0,05	0,035±0,0019*	0,05	0,01	0,049±0,003*	0,99	0,047±0,0041*	0,0194±0,0015/0,011
Свинец	0,146±0,021	0,98	0,57	0,55	0,143±0,019*	0,08	0,05	0,199±0,025*	0,96	0,194±0,018*	0,132±0,0071/0,100
Никель	0,268±0,029	0,99	0,61	0,05	0,285±0,027*	0,14	0,05	0,306±0,031*	0,12	0,365±0,030*	0,229±0,0203/0,001-0,0028
Хром	0,067±0,0071*	0,49	0,05	0,05	0,079±0,0023*	0,01	0,06	0,189±0,0030*	0,05	0,136±0,0045*	0,016±0,0014 /0,0007-0,028

Примечание: p – достоверность межгрупповых различий; * – статистически значимые различия по сравнению с референтным/фоновым уровнем; p¹ – достоверность различий между группами 1 и 2; p² – достоверность различий между группами 1 и 3; p³ – достоверность различий между группами 1 и 4; p⁴ – достоверность различий между группами 2 и 3; p⁵ – достоверность различий между группами 2 и 4; p⁶ – достоверность различий между группами 3 и 4

Таблица 2

**Особенности клинико-anamнестических данных
в зависимости от тяжести заболевания**

Группа симптомов	Группа 1			Группа 2			Группа 3			Группа 4
	%	p^1	p^2	p^3	%	p^4	p^5	%	p^6	%
Болевые и диспепсические ощущения чаще 1 раза в неделю и ежедневно	12	0,34	0,001	0,05	26	0,01	0,05	97	0,05	34
Интоксикационный синдром (бледность, сухость кожи, параорбитальные тени)	3	0,06	0,001	0,001	17	0,01	0,01	82	0,23	65
Синдром гепатобилиарных нарушений (обложенность языка, увеличение линейных размеров печени на 2–5 см)	12	0,05	0,01	0,03	26	0,01	0,05	71	0,08	55
Астеновегетативный синдром (вялость, утомляемость, потливость, зябкость, головные боли, головокружения, кардиалгии функционального характера)	4	0,01	0,001	0,01	36	0,05	0,2	77	0,05	41
Полимифаденопатия, увеличение до 1–2-й степени	7	0,05	0,01	0,01	24	0,05	0,05	55	0,21	51

Примечание: p^1 – достоверность различий между группами 1 и 2; p^2 – достоверность различий между группами 1 и 3; p^3 – достоверность различий между группами 1 и 4; p^4 – достоверность различий между группами 2 и 3; p^5 – достоверность различий между группами 2 и 4; p^6 – достоверность различий между группами 3 и 4

Таблица 3

Показатели клинико-лабораторных анализов у детей с ХГД обследуемых групп

Клинико-лабораторные показатели	Физиологическая норма	Группа 1, <i>M±m</i>	p^1	p^2	p^3	Группа 2, <i>M±m</i>	p^4	p^5	Группа 3, <i>M±m</i>	p^6	Группа 4, <i>M±m</i>
Гемоглобин, г/дм ³	132,01±13,75	135,01±2,01	0,05	0,05	0,01	126,0±1,5	0,05	0,05	114,5±3,0*	0,67	115,0±3,5*
Анизоцитоз	0±0	0±0	–	–	–	0±0	–	–	1,0*	–	1,0*
Эозинофилы, %	0–3	4,5±0,9	0,74	0,61	0,061	5,5±0,5*	0,64	0,61	6,0±1,0*	0,89	6,0±0,5*
Лимфоциты, %	34,0±1,25	40,5±2,0	0,77	0,76	0,03	41,0±1,5*	0,69	0,05	42,5±2,0*	0,05	49,5±2,0*
Фагоцитоз, %	47,5±6,25	55,46±1,86*	0,13	0,01	0,01	49,74±2,91	0,01	0,05	40,04±0,94*	0,81	41,4±0,73*
IgG, г/дм ³	11,27±1,53	11,54±0,44	0,05	0,05	0,66	13,69±0,36	0,05	0,05	14,27±0,27*	0,02	11,44±0,40
IgM, г/дм ³	1,5±0,29	1,39±0,06	0,02	0,05	0,98	1,76±0,07*	0,08	0,05	1,92±0,08*	0,03	1,36±0,08
IgA, г/дм ³	1,28±0,3	1,74±0,10	0,64	0,45	0,89	1,88±0,15*	0,12	0,97	1,96±0,12*	0,65	1,8±0,11
IgE общий, МЕ/мл	0–49,9	116,2±18,6*	0,41	0,61	0,99	148,9±38,2*	0,54	0,55	144,0±38,6*	0,55	116,1±15,8*
АЛАТ, Е/дм ³	23,5±9,25	30,5±1,5	0,62	0,05	0,05	32,5±1,0	0,05	0,09	36,0±1,0*	0,71	35,0±1,5*
АСАТ, Е/дм ³	21,5±7,75	26,0±1,5	0,23	0,18	0,05	27,7±1,3	0,64	0,34	28,0±1,5	0,77	29,0±0,5*
АОА плазмы крови, %	37,40±0,61	39,62±0,86*	0,049	0,05	0,05	36,00±1,51	0,01	0,97	42,81±0,83*	0,01	36,24±1,16
Малоновый диальдегид плазмы, ммоль/см ³	2,15±0,18	2,51±0,11	0,55	0,05	0,054	2,70±0,13*	0,76	0,69	2,82±0,11*	0,99	2,85±0,11*
СЕА (карциноэмбриональный антиген), нг/мл	2,25±0,05	2,98±1,52	0,88	0,005	0,84	2,91±0,93	0,005	0,64	7,12±0,51*	0,001	3,30±0,72
Уреазная активность (мочевина), ммоль/см ³	3,0±0,5	3,18±0,12	0,04	0,05	0,98	3,98±0,09*	0,05	0,08	4,14±0,45*	0,10	3,2±0,3
МДА, желудочный сок, ммоль/см ³	2,15±0,18	5,2±0,9*	0,89	0,78	0,057	5,4±0,9*	0,69	0,005	5,8±1,1*	0,004	8,7±2,5*

Примечание: * – достоверно значимые различия по сравнению с физиологической нормой; p^1 – достоверность различий между группами 1 и 2; p^2 – достоверность различий между группами 1 и 3; p^3 – достоверность различий между группами 1 и 4; p^4 – достоверность различий между группами 2 и 3; p^5 – достоверность различий между группами 2 и 4; p^6 – достоверность различий между группами 3 и 4

Таблица 4

**Корреляционные взаимосвязи между уровнем показателей
клинико-лабораторного обследования и содержанием в крови
химических веществ промышленного происхождения
у больных группы 1**

Клинико-лабораторный показатель	Химическое вещество	<i>r</i>	<i>p</i>
Процент фагоцитоза	Хром	0,460	0,030
	Формальдегид	0,260	0,048
	Свинец	0,364	0,004
	Бензол	0,222	0,041
	Ацетальдегид	0,240	0,041
Антиоксидантная активность плазмы	Этилбензол	0,293	0,014
	Толуол	0,250	0,017

Примечание: *r* – коэффициент корреляции; *p* – показатель достоверности

Таблица 5

**Корреляционные взаимосвязи между уровнем показателей
клинико-лабораторного обследования и содержанием в крови
химических веществ промышленного происхождения
у больных группы 2**

Клинико-лабораторный показатель	Химическое вещество	<i>r</i>	<i>p</i>
Малоновый диальдегид плазмы	Хром	0,212	0,012
	Формальдегид	0,330	0,029
	Никель	0,366	0,016
IgA	Ацетон	0,204	0,041
IgM	Формальдегид	0,205	0,041
Уреазная активность (мочевина) желудочного сока	Свинец	0,434	0,019
	Ацетон	0,459	0,006
Малоновый диальдегид желудочного сока	Свинец	0,311	0,013

Примечание: *r* – коэффициент корреляции; *p* – показатель достоверности

Таблица 6

**Корреляционные взаимосвязи между уровнем показателей
клинико-лабораторного обследования и содержанием в крови
химических веществ промышленного происхождения
у больных группы 3**

Клинико-лабораторный показатель	Химическое вещество	<i>r</i>	<i>p</i>
Гемоглобин	Ацетальдегид	–0,330	0,047
Процент фагоцитоза	Хром	–0,482	0,001
	Формальдегид	–0,462	0,001
	Свинец	–0,484	0,001
	Марганец	–0,339	0,016
	Ацетальдегид	–0,336	0,048

Окончание табл. 6

Клинико-лабораторный показатель	Химическое вещество	<i>r</i>	<i>p</i>
Антиоксидантная активность плазмы	Марганец	0,377	0,004
Малоновый диальдегид плазмы	Свинец	0,311	0,014
	Марганец	0,365	0,004
IgA	Формальдегид	0,331	0,015
IgE общий	Хром	0,264	0,043
	Свинец	0,583	0,024
Уреазная активность (мочевина)	Хром	0,739	0,007
	Формальдегид	0,247	0,051
	Толуол	0,271	0,041
	Свинец	0,373	0,050
	Марганец	0,491	0,031
	Бензол	0,257	0,050

Примечание: *r* – коэффициент корреляции; *p* – показатель достоверности

Таблица 7

**Корреляционные взаимосвязи между уровнем показателей
клинико-лабораторного обследования и содержанием в крови
химических веществ промышленного происхождения
у больных группы 4**

Клинико-лабораторный показатель	Химическое вещество	<i>r</i>	<i>p</i>
Эозинофилы	Хром	0,650	0,044
Лимфоциты	Хром	0,214	0,041
Анизоцитоз	Свинец	0,286	0,014
Антиоксидантная активность плазмы	Этилбензол	0,244	0,042
	Никель	0,357	0,005
Процент фагоцитоза	Хром	–0,216	0,042
	Формальдегид	–0,303	0,014
	Свинец	–0,325	0,013
	Никель	–0,508	0,008
	Ацетон	–0,383	0,017
АСАТ	Хром	0,292	0,014
	Формальдегид	0,352	0,017
	Толуол	0,359	0,017
	Никель	0,330	0,049
Малоновый диальдегид желудочного сока	Формальдегид	0,369	0,049
	Марганец	0,331	0,046

Примечание: *r* – коэффициент корреляции; *p* – показатель достоверности

Таблица 8

**Клинико-лабораторные и химико-аналитические показатели
у больных экомодифицированным ХГД с легкой степенью
выраженности воспалительных изменений в СОЖ и ДПК**

Клинико-лабораторные признаки	Легкая степень выраженности воспалительных изменений в СОЖ и ДПК
Болевые и диспепсические симптомы	Латентное течение, болевые и диспепсические ощущения реже 1 раза в неделю
Интоксикационный синдром	Слабовыраженный
Синдром гепатобилиарных нарушений	Слабовыраженный
Астеновегетативный синдром	Легкое, интермиттирующее течение
Изменение лимфоидных органов верхних дыхательных путей	1–2 группы до 1-й степени
Уровень контаминации биосред	Кратность превышения содержания контаминантов в крови относительно референтного/регионального фонового уровня в 1,4–9,6
<i>Изменение клинико-лабораторных показателей относительно физиологической нормы</i>	
Фагоцитоз, %	Увеличение более чем на 17 %
Общий IgE	Увеличение в 2,0 раза и более
АОА	Повышение на 6 % и более
МДА желудочного сока	Увеличение в 2,4 раза и более

Примечание: диагностически значимым является наличие 3 из 4 клинико-лабораторных параметров

Таблица 9

**Клинико-лабораторные и химико-аналитические показатели
у больных экомодифицированным ХГД с умеренной степенью
выраженности воспалительных изменений в СОЖ и ДПК**

Клинико-лабораторные признаки	Умеренная степень выраженности воспалительных изменений СОЖ и ДПК
Болевые и диспепсические симптомы	Умеренной и сильной интенсивности, чаще 1 раза в неделю
Интоксикационный синдром	Бледность, сухость кожи, параорбитальные тени
Синдром гепатобилиарных нарушений	Обложенность языка, увеличение линейных размеров печени на 2–5 см
Астеновегетативный синдром	Вялость, утомляемость, головные боли
Изменение лимфоидных органов верхних дыхательных путей	Увеличение до 1–2-й степени, полилимфаденопатия
Уровень контаминации биосред	Кратность превышения содержания контаминантов в крови относительно референтного/регионального фонового уровня в 1,4–10,2
<i>Изменение клинико-лабораторных показателей относительно физиологической нормы</i>	
Эозинофилы	Повышение в 1,8 раза
Лимфоциты	Увеличение на 20 %
Уровень иммуноглобулина М	Увеличение на 15–20 %

Окончание табл. 9

Клинико-лабораторные признаки	Умеренная степень выраженности воспалительных изменений СОЖ и ДПК
Уровень иммуноглобулина А	Повышение на 40–50 %
Уровень общего иммуноглобулина Е	Повышение в 3 раза
Уровень МДА плазмы	Увеличение на 20–30 %
Уровень МДА желудочного сока	Повышение более чем в 2,5 раза

Примечание: диагностически значимым является наличие 4 из 7 клинико-лабораторных параметров

Таблица 10

**Клинико-лабораторные и химико-аналитические показатели
у больных экомодифицированным ХГД с тяжелой степенью
воспалительных изменений в СОЖ и ДПК**

Клинико-лабораторные признаки	Тяжелая степень изменений СОЖ и ДПК
Болевые и диспепсические симптомы	Умеренной и сильной интенсивности, чаще 1 раза в неделю и/или ежедневно
Интоксикационный синдром	Бледность, сухость кожи, параорбитальные тени
Синдром гепатобилиарных нарушений	Обложенность языка, увеличение линейных размеров печени на 2–5 см
Астеновегетативный синдром	Вялость, утомляемость, потливость, зябкость, головные боли, головокружения
Изменение лимфоидных органов верхних дыхательных путей	Увеличение до 1–2-й степени, полилимфоаденопатия
Уровень контаминации биосред	Кратность превышения содержания контаминантов в крови относительно референтного/регионального фонового уровня в 2,0–13,0
<i>Изменение клинико-лабораторных показателей относительно физиологической нормы</i>	
Гемоглобин	Снижение на 10–20 %
Лимфоциты	Повышение на 10–15 %
Эозинофилы	Увеличение в 2 раза
Фагоцитоз, %	Снижение на 15 %
Уровень иммуноглобулина G	Увеличение на 25–30 %
Уровень иммуноглобулина М	Увеличение на 25–30 %
Уровень иммуноглобулина А	Повышение на 50–55 %
Уровень общего иммуноглобулина Е	Повышение в 3 раза
АЛАТ	Увеличение на 55–60 %
АОА	Повышение на 15–20 %
Уровень МДА плазмы	Повышение на 30–35 %
СЕА (карциноэмбриональный антиген)	Повышение в 3,0–4,0 раза
Уреазная активность желудочного сока (мочевина)	Повышение на 35–40 %
МДА желудочного сока	Повышение в 2,7 раза

Примечание: диагностически значимым является наличие 8 из 14 клинико-лабораторных параметров

Таблица 11

**Клинико-лабораторные и химико-аналитические показатели
у больных экомодифицированным ХГД
с атрофическими изменениями в СОЖ и ДПК**

Клинико-лабораторные признаки	Атрофические изменения в СОЖ и ДПК
Болевые и диспепсические симптомы	Умеренной интенсивности, реже 1 раза в неделю
Интоксикационный синдром	Бледность, сухость кожи, параорбитальные тени
Синдром гепатобилиарных нарушений	Обложенность языка, увеличение линейных размеров печени на 2–5 см
Астеновегетативный синдром	Вялость, утомляемость, головные боли
Изменение лимфоидных органов верхних дыхательных путей	Увеличение до 2–3-й степени, полилимфоаденопатия
Гиперплазия щитовидной железы	Пальпаторно и визуально определяется
Уровень контаминации биосред	Кратность превышения содержания контаминантов в крови относительно референтного/регионального фонового уровня в 1,9–13,0
Болевые и диспепсические симптомы	Умеренной и сильной интенсивности, чаще 1 раза в неделю.
<i>Изменение клинико-лабораторных показателей относительно физиологической нормы</i>	
Гемоглобин	Снижение на 10–20 %
Анизоцитоз	Наличие
Лимфоциты	Повышение на 15–20 %
Эозинофилы	Увеличение в 2 раза
Фагоцитоз, %	Снижение на 13 %
Уровень общего иммуноглобулина Е	Повышение в 2,3 раза и более
АЛАТ	Увеличение на 50–55 %
АСАТ	Увеличение на 35–40 %
Уровень МДА плазмы	Повышение на 30–35 %
МДА желудочного сока	Повышение в 4,0 раза и более

Примечание: диагностически значимым является наличие 6 из 10 клинико-лабораторных параметров

Приложение к главе 3.4

Таблица 1

Сравнительный анализ клинико-биохимических и иммунологических показателей у детей с *НР«+»*- и *НР«-»*-вариантами течения ХГД

Показатель	Группа <i>НР«+»</i> , <i>M±m</i>	Группа <i>НР«-»</i> , <i>M±m</i>	<i>p</i>
Абсолютный фагоцитоз	2,28±0,11	2,01±0,08	0,01
Фагоцитарный индекс	2,05±0,43	1,93±0,58	0,05
Лимфоциты	41,59±0,96	43,34±0,83	0,01
Сегментоядерные нейтрофилы	48,59±0,89	46,86±0,60	0,01
Эозинофильно-лимфоцитарный индекс	0,11±0,01	0,09±0,01	0,05
Антиоксидантная активность плазмы	36,12±4,85	47,46±3,04	0,05
Холестерин ЛПНП	4,28±0,19	3,62±0,30	0,047
IgE общий	197,76±24,68	115±8,28	0,034

Примечание: *p* – достоверность межгрупповых различий

Таблица 2

Сравнительный анализ доли пациентов с отклонениями в клинико-биохимических и иммунологических показателях у детей с *НР«+»*- и *НР«-»*-вариантами течения ХГД

Показатель	Вариант течения	Ниже нормы, %	В норме, %	Выше нормы, %
s-IgA ГС	<i>НР«+»</i>	35,29	29,4	35,3
	<i>НР«-»</i>	50,00	33,3	16,7
Кортизол	<i>НР«+»</i>	0,00	18,2	81,8
	<i>НР«-»</i>	0,00	74,1	25,9

Таблица 3

Корреляционные взаимосвязи клинико-биохимических и иммунологических показателей у детей с *НР*, ассоциированным ХГД

<i>НР«+»</i>	Параметры	<i>r</i>	<i>p</i>
IgE общий	Т-лимфоциты ТФЧ, абс.	0,55	0,0009
IgA	Т-лимфоциты ранние Е-РОК, отн.	0,41	0,0035
Уровень pH в желудке	Т ₄ свободный	0,41	0,0076
Абсолютное число эозинофилов	Т-лимфоциты ранние Е-РОК, абс.	0,42	0,0029
	Т-лимфоциты ТФЧ, абсолютные	0,51	0,0027
Лимфоциты абсолютные	В-лимфоциты Ем-РОЛ, абс.	0,68	0,0000
	Нулевые лимфоциты, абс.	0,77	0,0000
	Т-лимфоциты Е-РОЛ общие, абс.	0,87	0,0000
	Т-лимфоциты ранние Е-РОК, абс.	0,88	0,0000
	Т-лимфоциты ТФР, абс.	0,79	0,0000
	Т-лимфоциты ТФЧ, абс.	0,71	0,0000

Окончание табл. 3

Лимфоциты относительные	Нулевые лимфоциты абс.	0,49	0,0004
	Т-лимфоциты ТФЧ, абс.	0,54	0,0011
IgM	ЦИК	-0,47	0,0006
Альбумины	Базофилы	-0,41	0,0000
В-лимфоциты Ем-РОЛ, абс.	Индекс Т-тфр/Т-тфч	-0,40	0,0246
В-лимфоциты Ем-РОЛ, отн.	Моноциты	-0,42	0,0027
Т-лимфоциты ТФР, отн.	Нулевые лимфоциты, абс.	-0,47	0,0008
Т-лимфоциты ТФЧ, отн.	Т-лимфоциты ТФР, отн.	-0,45	0,0012

Примечание: r – коэффициент корреляции; p – показатель достоверности

Таблица 4

**Корреляционные взаимосвязи клинико-биохимических
и иммунологических показателей у детей с *НР*-негативным ХГД**

<i>НР</i> «—»	Параметры	r	p
ЛГ	ФСГ	0,65	0,0001
Лейкоциты ИАК	Лимфоциты, абс.	0,43	0,0000
	Нулевые лимфоциты, абс.	0,40	0,0001
	Т-лимфоциты Е-РОЛ общие, абс.	0,60	0,0000
	Т-лимфоциты ТФР, абс.	0,63	0,0000
Лимфоциты	Т-лимфоциты Е-РОЛ общие, абс.	0,57	0,0000
	Т-лимфоциты ранние Е-РОК, абс.	0,56	0,0000
	Т-лимфоциты ТФР, абс.	0,53	0,0000
СРБ	Уреазная активность (мочевина)	0,49	0,0000
Альбумины	СЕА (карциноэмбриональный антиген)	-0,67	0,0000
В-лимфоциты Ем-РОЛ, абс.	Лейкоциты ИАК	0,48	0,0000
В-лимфоциты Ем-РОЛ, отн.	Нулевые лимфоциты, отн.	-0,47	0,0000
Сегментоядерные нейтрофилы	Лимфоциты	-0,87	0,0000
	Т-лимфоциты Е-РОЛ общие, абс.	-0,50	0,0000
	Т-лимфоциты ранние Е-РОК, абс.	-0,49	0,0000
	Т-лимфоциты ТФР, абс.	-0,44	0,0000
Т-лимфоциты ранние Е-РОК, абс.	Нулевые лимфоциты относительные	-0,58	0,0000

Примечание: r – коэффициент корреляции; p – показатель достоверности

Таблица 5

**Сравнительный анализ содержания металлов
в биосредах организма у детей в сравниваемых группах**

Группа больных	Содержание ксенобиотиков в биосредах					
	марганец		хром		свинец	
	кровь	желудоч- ный сок	кровь	желудоч- ный сок	кровь	желудоч- ный сок
<i>HP«+»</i>	0,034± 0,002**	0,025± 0,003*	0,02± 0,001*	0,038± 0,0004	0,119± 0,004	0,035± 0,005***
<i>HP«-»</i>	0,026± 0,003	0,018± 0,001**	0,012± 0,001	0,046± 0,0009	0,112± 0,002	0,052± 0,005***
Норма	0,019± 0,002	0,052± 0,002	0,0163± 0,0016	0,056± 0,031	0,132± 0,007	0,188± 0,074
<i>t</i> (межгрупповые)	2,0	5,66	2,4	0,89	2,4	2,0

Примечание: достоверность различий по сравнению с контролем; * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$

Таблица 6

**Сравнительный анализ содержания органических соединений
в биосредах организма у детей в сравниваемых группах**

Группа больных	Содержание ксенобиотиков в биосредах					
	формальдегид		ацетальдегид		ацетон	
	кровь	желудоч- ный сок	кровь	желудоч- ный сок	кровь	желудоч- ный сок
<i>HP«+»</i>	0,067± 0,005***	0,069± 0,015	0,061± 0,007	0,056± 0,006**	0,067± 0,005*	0,069± 0,015**
<i>HP«-»</i>	0,047± 0,007***	0,033± 0,007	0,025± 0,005	0,046± 0,007*	0,047± 0,007	0,033± 0,007
Фоновый уровень	0,005± 0,001	0,043± 0,015	0,078± 0,009	0,022± 0,005	0,037± 0,007	0,029± 0,008
<i>t</i> (межгрупповые)	2,32	2,68	3,1	1,2	0,91	2,1

Примечание: достоверность различий по сравнению с фоном; * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$

Таблица 7

**Сравнительный анализ содержания органических соединений
в биосредах организма у детей в сравниваемых группах**

Группа больных	Содержание ксенобиотиков в биосредах			
	метилловый спирт		этиловый спирт	
	кровь	желудочный сок	кровь	желудочный сок
<i>HP«+»</i>	1,09±0,12*	0,825±0,118*	4,98±0,65*	0,680±0,408*
<i>HP«-»</i>	1,89±0,39*	1,368±0,197*	2,02±0,48*	3,229±1,007*
<i>t</i> (межгрупповые)	2,19	2,2	3,49	6,23

Примечание: достоверность различий по сравнению с контролем; * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$

Таблица 8

**Корреляционные взаимосвязи между ксенобиотиками
и клинико-биохимическими, иммунологическими параметрами
у обследуемых больных**

Ксенобиотик	Биохимические и иммунологические параметры
<i>HP«+»</i>	
Бензол (желудочный сок)	Защитные свойства слизистой и воспалительные изменения (+)
Ацетальдегид (кровь)	Гуморальный (–) и клеточный иммунитет (+)
Толуол (кровь)	Гуморальный иммунитет (–)
Свинец (желудочный сок)	Фагоцитоз(+)
Марганец (желудочный сок)	Изменения в лейкоформуле (баланс лимфоцитов-нейтрофилов)(–, +)
Хром (моча)	Сенсибилизация (+),
Толуол (моча)	Иммунопатологические реакции (ЦИК)(+)
Пропионовый альдегид (кровь)	Фагоцитоз(+)
<i>HP«–»</i>	
Ацетальдегид (кровь)	Лимфоциты (–)
Формальдегид (кровь)	Мочевина в желудочном соке(+)
Хром (желудочный сок)	Альбумины (–)
Хром (кровь)	Лейкоциты (+) Мочевина в желудочном соке (обменные нарушения) (+)
Свинец (кровь)	Обменные нарушения (мочевина)(+)
Бензол (желудочный сок)	Обменные нарушения (мочевина)(+)

Таблица 9

**Дифференциальные гистоморфологические признаки
HP«+» и *HP«–»* ХГД**

Признаки	<i>HP«+»,</i> %	<i>HP«–»,</i> %	<i>p</i>	OR
Отек	34	67	0,02	0,50
Макрофагальная инфильтрация	26	5	0,01	1,28
Выраженная степень инфильтрация	23	4	0,05	1,22
Одиночные лимфоидные фолликулы	51	24	0,02	1,55
Макрофагальная инфильтрация	30	7	0,00	1,32
Формирующиеся фолликулы	12	2	0,03	1,12
Окружение фибробластами	42	13	0,00	1,51
Нежный волокнистый склероз	9	24	0,04	0,84
Истончение слизистой	17	5	0,05	1,14
Отечная строма	18	36	0,05	0,77
Фибробластная инфильтрация	41	20	0,04	1,36
Выраженная степень инфильтрация в ДПК	40	14	0,05	1,44
Одиночные лимфоидные фолликулы в ДПК	25	4	0,04	1,29
Окружение фибробластами	25	4	0,04	1,29
Гиперсекреция слизи в ДПК	0	17	0,05	0,83
Эозинофильная инфильтрация в ДПК	5	31	0,04	0,73
Фибробластная инфильтрация выражена в ДПК	50	17	0,05	1,66

Примечание: *p* – достоверность различий между пациентами с *HP«+»* и *HP«–»*; OR – отношение шансов

Список литературы

1. Авалиани С.Л. Теоретические и методические основы гигиенической оценки реальной нагрузки воздействия химических факторов окружающей среды на организм: автореф. дис... д-ра мед. наук. – М., 1995.
2. Авалиани С.Л., Андрианова М.М., Иванова Л.В. Установление структуры здоровья детей старшего школьного возраста в зависимости от уровней химической нагрузки // Экология городов: информ. сб. – М., 1996. – №7. – С. 87–93.
3. Акатова А.А. Влияние химических факторов окружающей среды на адаптационно-компенсаторные процессы у больных хроническим гастродуоденитом // Фундаментальные исследования. – М.: Академия естествознания, 2010. – №1. – С. 13–15.
4. Алексеев С.В., Пивоваров Ю.П. Экология человека: учеб. лит-ра для студ. мед. и фармацевт. вузов. – М.: Изд-во ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ, 2001. – 640 с.
5. Аминова А.И., Устинова О.Ю., Яковлева А.С. Патогенетическое обоснование профилактики дисрегенераторных нарушений слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки при хроническом гастродуодените у детей // Материалы 16-й Российской гастроэнтерологической недели (Москва, 11–13 октября 2010 г.). – М., 2010.
6. Аруин Л.И., Капуллер Л.Л., Исаков В.А. Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника. – М.: Триада-Х, 1998. – 484 с.
7. Арчаков А.И., Учайкин В.Ф. Фосфоглив: применение в клинике. – М.: Литера, 2006. – 26 с.
8. Бандман А.Л., Гудзовский Г.А. Вредные химические вещества. – Л., 1988. – 156 с.
9. Баранов А.А. Детская гастроэнтерология / под ред. А.А. Баранова, Е.В. Климанской, Г.В. Римарчук. – М., 2002. – С. 390–423.
10. Баранов А.А. Заболевания органов пищеварения у детей / под ред. А.А. Баранова, Е.В. Климанской. – М., 1999. – 272 с.
11. Баранов А.А. Щербаков П.Л. Детская гастроэнтерология: проблемы и задачи на современном этапе // Вопросы современной педиатрии: научно-практический журнал Союза педиатров России. – 2007. – Т. 6, № 5. – С. 5–14.

12. Баранов А.А., Щеплягина Л.А. Фундаментальные и прикладные проблемы педиатрии на современном этапе // Российский педиатрический журнал. – 2005. – № 3. – С. 4–8.
13. Баранов А.А., Щеплягина Л.А., Сухарева Л.М. Федеральная целевая программа «Здоровый ребенок» // Российский педиатрический журнал. – 2000. – № 1. – С. 5–8.
14. Баранов А.А., Щербаков П.Л. // Вопросы современной педиатрии. – 2002. – Т. 1, № 3. – С. 12–16.
15. Белоусов Ю.Б. Гастроэнтерология детского возраста. – Харьков, 2000. – 528 с.
16. Белоусова Е.А., Логинов А.Ф. Возможности блокаторов H₂-гистаминовых рецепторов в современной гастроэнтерологии // Consilium medicum. Приложение. – 2003. – № 3. – С. 6–10.
17. Бельмер С.В., Гасилина С.В., Хавкин А.И. Функциональные нарушения органов пищеварения у детей: рекомендации и комментарии. – М., 2005. – 348 с.
18. Беляев Е.Н., Домнин Г., Щербаков К.П. Опыт ведения социально-гигиенического мониторинга на современном этапе // Гигиена и санитария. – 2003. – № 6. – С. 10–14.
19. Беляев Е.Н., Чибураев В.И., Фокин М.В. Оценка риска влияния факторов среды обитания как составная часть деятельности госсанэпидслужбы // Гигиена и санитария. – 2002. – № 6. – С. 7–11.
20. Бичев М.А. Экологический мониторинг [Электронный ресурс]. – URL: <http://www.ecosystema.ru/07referats/monitor/monitor.htm> (дата обращения: 08.09.2009).
21. Болезни органов пищеварения: руководство для врачей / под ред. А.В. Мазурина. – М.: Медицина, 1984.
22. Большаков А.М., Крутько В.Н., Пуцилло Е.В. Оценка и управление рисками влияния окружающей среды на здоровье. – М., 1999. – 216 с.
23. Вайнфельд И.Е. Изучение воздействия некоторых производственных факторов на организм человека. – Саратов, 1976. – С. 165–168.
24. Вардосанидзе С.Л., Данченко А.П., Гаврилова Л.Б. Повышение эффективности диагностики и лечения больных с заболеваниями органов пищеварения с применением медицинских стандартов // Южно-Российский медицинский журнал. – 2000. – № 3. – С. 4–9; №4. – С. 6–11.
25. Васильев Ю.В. Болезни органов пищеварения. Блокаторы H₂-рецепторов гистамина. – М., 2002. – 93 с.

26. Васильев Ю.В. Лимфома желудка и *Helicobacter pylori* // *Consilium medicum*. Приложение. – 2002. – № 1. – С. 10–13.
27. Васильев Ю.В. Терапия гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // *Consilium medicum*. Приложение. – 2002. – № 1. – С. 5–10.
28. Васильев Ю.В. Язвенная болезнь: патологические аспекты и медикаментозное лечение больных // *Consilium medicum*. Приложение. – 2002. – № 2. – С. 4–10.
29. Влияние сопутствующее патологии толстого и тонкого кишечника на процессы кумуляции в организме промышленных токсикантов у больных хроническим гастродуоденитом / А.И. Аминова, Е.Ю. Баскова, А.А. Акатова, А.С. Яковлева // Актуальные проблемы педиатрии: материалы XII Конгр. педиатров России. – М., 2008. – С. 413.
30. Воздействие на организм человека опасных и вредных экологических факторов. Метрологические аспекты / под ред. Л.И. Исаева. – М.: ПАИМС, 1997. – Т. 2. – С. 141–205.
31. Возрастные особенности системы пищеварения / Г.В. Римарчук, А.А. Баранов, Л.А. Щеплягина, В.Д. Сонькин // *Детская гастроэнтерология*. – М., 2002. – С. 5–30.
32. Волков А.И. Клинико-морфологические варианты прогнозирования течения и лечения хронических гастродуоденитов и язвенной болезни у детей: дис. ... д-ра мед. наук. – М., 1986.
33. Волков А.И. Хронические гастродуодениты и язвенная болезнь у детей // *Русский мед. журнал*. – 1999. – Т. 7, № 4. – С. 179–186.
34. Волков А.И., Назарова Е.В. Состояние детской гастроэнтерологической службы в регионах Российской Федерации // *Здравоохранение Российской Федерации*. – 2008. – № 4. – С. 14–15.
35. Волков А.И., Назарова Е.В. Состояние детской гастроэнтерологической службы в регионах Российской Федерации // *Здравоохранение РФ*. – 2008. – № 4. – С. 14–15.
36. Волков А.И., Усанова Е.П. *Детская гастроэнтерология: настоящее и будущее*. – М., 2002. – 154 с.
37. Вредные веществ в промышленности: справочник: в 3 т. / под ред. Н.В. Лазарева, И.Д. Гадаскиной. – Л.: Химия, 1977.
38. Вредные вещества в окружающей среде. Кислородсодержащие органические соединения. Ч. 1: Справочно-энциклопедическое издание / под ред. В.А. Филова. – СПб.: Профессионал, 2004. – 401 с.

39. Вредные химические вещества. Неорганические соединения элементов V–VIII групп / под ред. В.А. Филова [и др.]. – СПб.: Химия, 1989. – 592 с.
40. Вредные химические вещества. Углеводороды. Галогенпроизводные углеводородов: справ. изд. / под ред. В.А. Филова. – Л.: Химия, 1990. – 732 с.
41. Гастродуодениты у детей с атопическим дерматитом и дермореспираторным синдромом / И.И. Балаболкин, Л.В. Чистова, А.А. Шавров [и др.] // Вопросы современной педиатрии. – 2003. – № 2. – С. 1–10.
42. Гигиеническая характеристика хронического гастродуоденита у детей, проживающих в условиях воздействия техногенных химических факторов (на примере Пермского края) / Н.В. Зайцева, М.А. Сафонова, О.Ю. Устинова, М.А. Землянова // Уральский медицинский журнал. – 2009. – № 1. – С. 111–116.
43. Григорьев П.Я. Краткое формулярное руководство по гастроэнтерологии и гепатологии. – М., 2003. – 24 с.
44. Губарева Л.И. Экологический стресс. – СПб.: Лань; Ставрополь: Ставропольсервисшкола, 2001. – 448 с.
45. Денисов М.Ю. Практическая гастроэнтерология для педиатра. – М: Издатель Мокеев, 2001. – 376 с.
46. Денисов М.Ю., Дейс Н.А. Детская гастроэнтерология Сибири. – М, 2001. – С. 27–31.
47. Детская гастроэнтерология / под ред. А.А. Баранова, Е.В. Климанской, Г.В. Римарчук. – М., 2002. – С. 5–87.
48. Длин В.В., Османов И.М. Роль тяжелых металлов в формировании заболеваний у детей // Российский медицинский журнал. –1997. – № 6. – С. 48–50.
49. Дублина Е.С. Динамика клинической симптоматики хронического гастродуоденита в детском возрасте: автореф. ... дис. канд. мед. наук. – Хабаровск, 2002. – 23 с.
50. Заболевания органов пищеварения у детей / под ред. А.А. Баранова, Е.В. Климанской, Г.В. Римарчук. – М., 1996.
51. Зайцева Н.В., Землянова М.А., Устинова О.Ю. Принципы построения программ вторичной профилактики хронического гастродуоденита у детей, проживающих в условиях техногенного воздействия химических факторов среды обитания // Перспективные инновации в науке, образовании, производстве и транспорте 2009: сб. науч. тр. по материалам между-

нар. науч.-практ. конф. – Одесса: Изд-во Одесского нац. морского ун-та, 2009. – Т. 17. – С. 55–58

52. Зайцева Н.В., Май И.В., Шур П.З. Научно-методическое и прикладные аспекты экологии человека. – М.: Мед. книга, 2004. – 784 с.

53. Зайцева Н.В., Сафонова М.А., Устинова О.Ю. Гигиеническая оценка особенностей хронической гастродуоденальной патологии у детей промышленно развитых территорий Пермского края // Здоровье населения и среда обитания. – М., 2008. – № 11. – С. 39–45.

54. Зайцева О.В., Намазова О.С., Самсыгина Г.А. Заболевания верхних отделов желудочно-кишечного тракта у детей: актуальные проблемы терапии // Русский медицинский журнал. – 1997. – № 19. – С. 1252–1262.

55. Закономерный А.Г. Современные клинико-эпидемиологические особенности язвенной болезни в детском возрасте и подходы к этапному лечению больных: автореф. дис. ...д-ра мед. наук. – М., 1992.

56. Запруднов А.М. Особенности фармакотерапии в детской гастроэнтерологии. – М., 1998. – 168 с.

57. Звягин А.А. Функциональная диспепсия и хронический гастрит у детей: оптимизация диагностики, лечения и реабилитации: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2006. – 50 с.

58. Звягин А.А., Щербаков П.Л., Почивалов А.В. Опыт и проблемы диагностики функциональной диспепсии у детей // Акт. проблемы абдоминальной патологии у детей: матер. X конгр. детских гастроэнтерологов России. – М., 2005. – С. 282–283.

59. Землянова М.А., Долгих О.А., Уланова Т.С. Особенности патологических нарушений при хроническом гастродуодените у детей в условиях контаминации биосред // Проблемы общественного здоровья и экологии человека: новые закономерности: матер. XLIII науч.-практ. конф. с международ. участием «Гигиена, организация здравоохранения и профпатология». – Новокузнецк, 2008. – С. 217–220.

60. Златкина А.Р. Фармакотерапия хронических болезней органов пищеварения. – М.: Медицина, 1998. – 286 с.

61. Иваников И.О. Клиническое значение преодоления резистентности *H. pylori* к антибиотикам // Материалы VIII тематической сессии Российской группы по изучению *H. pylori*. – Уфа, 1999. – С. 13–16.

62. Ивашкин В.Т., Лапина Т.Л. Рациональная фармакотерапия заболеваний органов пищеварения. – М.: Литтерра, 2001. – 549 с.

63. Ивашкин В.Т., Лапина Т.Л. Схемы лечения. Гастроэнтерология. – М.: Литтерра, 2006. – 160 с.
64. Ивашкин В.Т., Шептулин А.А. Избранные лекции по гастроэнтерологии. – М.: МЕДпресс, 2001. – 88 с.
65. Ивашкин В.Т., Шептулин А.А. Методические рекомендации по обследованию и лечению больных с нарушениями двигательной функции желудка. – М., 2008. – 30 с.
66. Иммунологические методы / под ред. Г. Фримеля. – М.: Медицина, 1987. – 472 с.
67. Иммунофармакология микроэлементов / А.В. Кудрин, А.В. Скальный, А.А. Жаворонков [и др.]. – М.: Изд-во КМК, 2000. – 537 с.
68. Инновации в лечении хронического гастродуоденита, не ассоциированного с *H. pylori*, у детей на экологически неблагоприятных территориях / А.И. Аминова, А.А. Акатова, О.Ю. Устинова [и др.] // Перспективные инновации в науке, образовании, производстве и транспорте 2009: сб. науч. тр. по материалам междунар. науч.-практ. конф. – Одесса: Изд-во Одесского нац. морского ун-та, 2009. – Т. 17. – С. 41–47.
69. Исидоров В.А. Введение в химическую экотоксикологию. – СПб.: Химиздат, 1999. – 134 с.
70. Карабасов Ю.С, Чижикова В.М., Плущевский М.Б. Экология и управление: термины и определения / под науч. ред. Ю.С. Карабасова. – М.: Изд-во МИСИС, 2001. – 256 с.
71. Кислотозависимые состояния у детей / под ред. В.А. Таболина. – М., 1999.
72. Клинико-лабораторные и функциональные особенности гелибактернегативных и постэрадикационных гастродуоденитов у детей / А.И. Аминова, А.А. Акатова, О.Ю. Устинова [и др.] // РЖГГК. – 2008. – № 5. – С. 127.
73. Клинико-морфологические корреляционные связи при хроническом гастродуодените у детей, проживающих в экологически неблагоприятных условиях Пермского края / А.И. Аминова, А.А. Акатова, О.Ю. Устинова, Е.Ю. Баскова. // Материалы Юбилейного XV Междунар. конгр. детских гастроэнтерологов России и стран СНГ. – М., 2008. – С. 133–134.
74. Клиническая иммунология и аллергология: в 3 т. Т. 1 / под ред. Л. Йегера. – М.: Медицина, 1990. – 528 с.
75. Клинические особенности формирования и течения хронических гастродуоденитов у детей, проживающих в экологически неблагоприятных

условиях / Н.В. Зайцева, М.А. Сафонова, О.Ю. Устинова, А.И. Аминова // Здоровье населения и среда обитания. – М., 2008. – № 11. – С. 46–50.

76. Клинические проявления и морфофункциональные изменения слизистой оболочки у детей с полипами верхних отделов пищеварительного тракта / С.Н. Саралов, А.И. Волков, П.П. Потехин [и др.] // Педиатрия. – 2002. – № 3. – С. 34–38.

77. Клиническое руководство по лабораторным тестам / под ред проф. Н.У. Тица; пер. с англ. под ред. В.В. Меньшикова. – М.: ЮНИМЕД-пресс, 2003. – 960 с.

78. Ключи к проблеме гастроэнтерологических заболеваний у детей / Ю.П. Ипатов, Л.Г. Комарова, И.А. Переслегина, Е.И. Шабунина. – Н. Новгород: Изд-во Волго-Вятской акад. гос. службы, 1997. – С. 40–49.

79. Комаров Ф.И., Шептулин А.А. Боли в животе // Клиническая медицина. – 2000. – № 1. – С. 46–51.

80. Конорев М.Р. Выбор оптимального антацидного препарата в клинической практике // Consilium medicum. Приложение. – 2003. – № 3. – С. 3–6.

81. Контаминация биосред и патология гастродуоденальной зоны у детей / Н.В. Зайцева, М.А. Землянова, О.В. Долгих [и др.] // Профилактическая медицина в России: истоки и современность: сб. материалов Всерос. конф. с международным участием, посв. 140-летию образования первой гигиенической кафедры в России. – Казань: Изд-во Казан. гос. мед. ун-та. – 2009. – Т. 1. – С. 64–65.

82. Корниенко Е.А., Заболевания органов пищеварения (гл. 9) // Корниенко Е.А., Шабалов Н.П., Эрман Л.В. Детские болезни: учеб. – 5-е изд. – СПб., 2002. – Т.1. – С. 556–753.

83. Корниенко Е.А. Клиника, диагностика и лечение гастродуоденальной патологии, ассоциированной с инфекцией *Helicobacter pylori*, у детей: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – СПб., 1999. – 33 с.

84. Корниенко Е.А., Антонов П.В. Функциональная диспепсия или хронический гастрит – какой диагноз предпочтителен у детей // 7-й конгр. педиатров России. – М., 2002. – С. 141-142.

85. Корсунский А.А. Особенности хронических болезней желудка и двенадцатиперстной кишки, ассоциированных с *Helicobacter pylori* у детей: дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2000. – С. 109–114.

86. Корсунский А.А., Щербаков П.Л., Исаков В.А. Хеликобактериоз и болезни органов пищеварения у детей. – М.: Медпрактика, 2002. – 168 с.

87. Критериальные показатели антиоксидантного статуса в проблеме донозологической диагностики / Т.В. Юдина, В.Н. Ракитский, М.В. Егорова, Н.Е. Федорова // Гигиена и санитария. – 2000. – № 5. – С. 61–63.
88. Кудрявцева Л.В. Динамика резистентности штаммов *H.pylori* у городского населения России 1996–1998 гг. и ее клиническое значение // Материалы VIII тематической сессии Рос. группы по изучению *H.pylori*. – Уфа, 1999. – С. 23–26.
89. Куклина Н.А. Сравнительная характеристика клинко-морфологических особенностей хеликобактерпозитивной и хеликобактернегативной форм хронического гастродуоденита у детей: автореф. дис. ...канд. мед. наук. – Архангельск, 1999. – 23 с.
90. Лабораторные методы исследования в клинике: справочник / под ред. В.В. Меньшикова. – М.: Медицина, 1987. – 366 с.
91. Лечение заболеваний желудочно-кишечного тракта, ассоциированных с инфекцией *H.pylori* / П.Л. Щербаков, В.А. Филин, Л.В. Кудрявцева [и др.] // Здоровый ребенок: матер. Конгресса педиатров России. – М., 1999. – С. 549.
92. Лосев К.С. Экологические проблемы и перспективы устойчивого развития России в XXI веке. – М.: Космосинформ, 2001. – 400 с.
93. Ляскович А.Ц., Часник В.Г., Шаповальников В.Н. Заболеваемость детского населения сельских районов Ямало-Ненецкого автономного округа // Российский педиатрический журнал. – 2005. – № 2. – С. 43–46.
94. Маев И.В., Самсонов А.А. Хронический дуоденит. – М., 2005. – 160 с.
95. Маев И.В., Трухманов А.С., Кучерявый Ю.А. Фармакоэкономика кислотозависимых заболеваний // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2006. – № 3. – С. 107–108.
96. Мальцев С.В. Медико-экологическая реабилитация детей с хроническими заболеваниями. – Казань, 2000. – 19 с.
97. Малямова Л.Н. Клинико-диагностические критерии хронических заболеваний гастродуоденальной локализации и обоснование их этапного лечения: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Екатеринбург, 2007. – 40 с.
98. Марганец / Совместное изд-во Программы ООН по окружающей среде, Международной организации труда и Всемирной организации здравоохранения. – М.: Медицина, 1985. – 210 с.
99. Марри Р., Греннер Д., Мейес П. Биохимия человека. – М.: Мир, 1993. – 890 с.

100. Медицинские лабораторные технологии и диагностика: справочник: в 2 т. / под ред. проф. А.И. Карпищенко. – СПб.: Интермедика, 2002. – 408 с.
101. Медицинские протоколы лдиагностики и лечения соматических болезней у детей / Н.И Урсова, Н.И. Захарова, Л.А. Щеплягина [и др.]; под ред. Г.В. Тамазян. – М., 2003. – 74 с.
102. Методические подходы к оценке качества атмосферного воздуха населенных мест расчетным методом в системе социально-гигиенического мониторинга / М.В. Винокурова, М.В. Винокуров, В.Б. Гурвич [и др.] // Социально-гигиенический мониторинг: методология, региональные особенности, управленческие решения: матер. пленума Научного совета по экологии человека и гигиене окружающей среды РАМН и МЗ РФ (17–19 декабря 2003 г.) / под ред. акад. РАМН Ю.А. Рахманина. – М., 2003. – С. 61–64.
103. Микроэлементозы человека / А.П. Авцын, А.А. Жаворонкова, М.А. Риш, Л.С. Строчкова. – М.: Медицина, 1991. – 496 с.
104. Мирошниченко В.А., Янсонс Т.А., Полушин О.Г. Детская гастроэнтерология Сибири. – Красноярск, 1999. – 90 с.
105. Моисеенко С.В., Костенко М.Б. Опыт лечения больных с кислотозависимыми заболеваниями в Омской области // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2006. – № 1. – С. 87–92.
106. Мониторинг «критических» подъемов среднесуточных концентраций взвешенных частиц в атмосферном воздухе населенных мест / Б.Т. Величковский, В.И. Чибураев, С.В. Кузьмин, О.И. Самуйло // Гигиеническая наука и практика на рубеже XXI века: матер. IX Всерос. съезда гигиенистов и санитарных врачей. – М., 2001. – Т. 1. – С. 215–218.
107. Москалев Ю.И. Минеральный обмен. – М.: Медицина, 1985. – 288 с.
108. Мошурова Л.В. Особенности хронического гастродуоденита у детей: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Воронеж, 2001. – 30 с.
109. Национальный доклад Российской Федерации // Здоровье детей, окружающая среда, безопасность: бюл. евразийского отделения международной сети. – 2002. – № 10. – 18 с.
110. Новик А.А. Исследование качества жизни в медицине / под ред. Ю.Я. Шевченко. – М., 2004. – 304 с.

111. Новиков В.В. Растворимые формы дифференцировочных антигенов гемопоэтических клеток // Гематология и трансфузиология. – 1996. – Т. 41, № 6. – С. 40–43.
112. Огрызко Е.В. Анализ заболеваемости детей Российской Федерации в возрасте 15–17 лет // Здоровоохранение РФ. – 2008. – № 4. – С. 16–19.
113. Оноприев В.И. Демографическая ситуация и гастроэнтерологические заболевания на территории Краснодарского края: клинико-эпидемиологический анализ // РЖГ. – 2006. – № 5. – С. 5–7.
114. Определение химических соединений в биологических средах: сб. метод. указаний. МУК МЗ РФ № 763-99-4.1.779-99. – М., 1999.
115. Оприщенко И.В. Течение и терапия язвенной болезни двенадцатиперстной кишки, ассоциированной с *Helicobacter pylori* у больных с аутоиммунным тиреоидитом. – М., 2004. – 160с.
116. Организация мониторинга загрязнения атмосферного воздуха и оценка его риска здоровью населения / Н.П. Мамчик, О.В. Клепиков, А.В. Платунин, И.В. Колнет // Теоретические основы и практически решения проблем санитарной охраны атмосферного воздуха: справочник / под ред. акад. РАМН, проф. Ю.А. Рахманина. – М., 2003. – С. 283–286.
117. Основные показатели иммунограммы детей и взрослых Пермской области / под ред. Б.А. Бахметьева [и др.]. – Пермь, 2002. – 35 с.
118. Основы оценки риска для здоровья населения при воздействии химических веществ, загрязняющих окружающую среду / Г.Г. Онищенко, С.М. Новиков, Ю.А. Рахманин [и др.]; под ред. Ю.А. Рахманина, Г.Г. Онищенко. – М.: НИИ ЭЧ и ГОС, 2002. – 408 с.
119. Особенности диагностики экологически модифицированной патологии гастродуоденальной зоны / О.В. Долгих, Н.В. Зайцева, М.А. Землянова [и др.] // Русский иммунологический журнал. – 2008. – Vol. 2, № 1.
120. Особенности функционального состояния верхних отделов желудочно-кишечного тракта у детей с хроническим гастродуоденитом и высокой контаминантной нагрузкой биосред / А.И. Аминова, А.А. Акатова, Е.Ю. Баскова, А.С. Яковлева // Актуальные проблемы педиатрии и детской неврологии: матер. Рос. конф. с международным участием, посв. 85-летию пермской педиатрической школы. III Пичугинские чтения (Пермь, 5–6 апреля 2007 г.). – Пермь, 2007. – Т. 3 – С. 33–37.
121. Отраслевые стандарты объемов медицинской помощи детям: настольная книга руководителя ЛПУ. – М.: АПП Джангар, 2001. – 608 с.

122. Оценка риска для здоровья. Применение факторов канцерогенного потенциала при оценке риска химических веществ: метод. рекомендации. – М.: Центр Госсанэпиднадзора в г. Москва, 2001. – С. 36.

123. Оценка риска как инструмент социально-гигиенического мониторинга / Б.А. Кацнельсон, Л.И. Привалова, С.В. Кузьмин [и др.]. – Екатеринбург: Изд-во АМБ, 2001.

124. Пасечников В.Д., Машенцева Е.А., Журбина Н.В. Воспалительный и иммунный ответы слизистой оболочки желудка на *Helicobacter pylori* при язвенной болезни // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии. – 1998. – № 3. – С. 41–45.

125. Перечень приоритетных показателей для выявления изменений состояния здоровья детского населения при вредном воздействии ряда химических факторов среды обитания: метод. рекомендации МЗ РФ № ФЦ/3415 от 19.11.1999. – М., 2000. – 38 с.

126. Печуров Д.В., Щербаков П.Л. Эпидемиология синдрома диспепсии у детей (анализ отечественных исследований 1972–2002 гг // Педиатрия. – 2003. – № 4. – С. 68–73.

127. Потапов А.И., Гильденскиольд Р.С., Винокур И.Л. Гигиенические проблемы здоровья населения // Здравоохранение Российской Федерации. – 2008. – № 2. – С. 3–4.

128. Практические вопросы детской гастроэнтерологии Санкт-Петербурга: сб. лекций и научных работ / под ред. проф. В.Л. Пайкова. – СПб., 1996. – 185 с.

129. Приворотский В.Ф., Луппова Н.Е. Кислотозависимые заболевания у детей (клиническая картина, диагностика, лечение). – М., 2002. – 146 с.

130. Приворотский В.Ф., Луппова Н.Е. Некоторые аспекты антихеликобактерной терапии в практике педиатра // Вопросы детской диетологии. – 2004. – № 1. – С. 82–83.

131. Ракитский В.Н., Николаева Н.И. Морфофункциональные критерии действия на организм факторов окружающей среды / под ред. А.И. Лотапова. – М.: Медицина, 2001. – 184 с.

132. Ревич Б.А. Загрязнение окружающей среды и здоровье населения. Введение в экологическую эпидемиологию. – М.: Изд-во МНЭПУ, 2001.

133. Роль иммунных механизмов в развитии ЯБДПК у детей / А.Н. Гуреев, С.С. Хромова, Л.Н. Цветова, Н.П. Ванеева // Педиатрия. – 2006. – № 6. – С. 15–18.

134. Роль свободно-радикальных процессов в патологии желудочно-кишечного тракта / Ф.И. Комаров, А.Х. Коган, М.Б. Худишвили, О.Н. Локтева // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии. – 1999. – № 5. – Прил. 8. – С. 170.

135. Руководство по оценке риска для здоровья населения при воздействии химических веществ, загрязняющих окружающую среду: Р 2.1.10.1920-04 / Ю.А. Рахманин, С.М. Новиков, Т.А. Шашина, С.И. Иванов – М., 2004. – 143 с.

136. Румянцев Г.И., Новиков С.М. Проблемы прогнозирования токсичности и риска воздействия химических веществ на здоровье населения // Гигиена и санитария. – 1997. – № 3. – С. 13–18.

137. Румянцев Г.И., Новиков С.М., Шашина Е.А. Современные проблемы оценки риска воздействия факторов окружающей среды на здоровье населения [Электронный ресурс]. – URL: http://erh.ru/n_pub/n_pub03.php (дата обращения: 20.04.2011).

138. Сафонова М.А., Землянова М.А., Уланова Т.С. Оценка уровня и спектра контаминации биосред у детей с хроническим гастродуоденитом, обусловленной воздействием химических факторов среды обитания // Здоровье населения и среда обитания. – 2008. – № 11(188). – С. 33–35.

139. Сафонова М.А., Устинова О.Ю., Лужецкий К.П. Эпидемиологические особенности хронических воспалительно-дегенеративных заболеваний гастродуоденальной зоны у населения Пермского края // Здоровье населения и среда обитания: ежемесячный информационный бюллетень. – М., 2008. – № 11. – С. 36–39.

140. Скальный А.В. Микроэлементозы человека (диагностика и лечение): практическое руководство для врачей и студентов вузов. – М., 1999. – 96 с.

141. Совершенствование стандартов лечения хронического гастродуоденита на фоне пищевой аллергии у детей дошкольного возраста / Н.Е. Сазанова, Е.И. Шабунина, А.И. Волков [и др.] // Российский педиатрический журнал. – 2003. – № 5. – С. 21–24.

142. Состояние гастроэнтерологической заболеваемости у школьников Нижегородского региона / Е.П. Усанова [и др.] // Материалы 2-го конгресса педиатров России. – М.; Н. Новгород, 1996.

143. Состояние здоровья детей дошкольного возраста в условиях экологического неблагополучия / М.А. Скачкова, Е.Г. Карпова, Н.Ф. Тарасенко, Н.М. Лаптева // Российский педиатрический журнал. – 2005. – № 3. – С. 11–15.

144. Состояние здоровья дошкольников, страдающих гастроэнтерологическими заболеваниями. / Е.В. Назарова, Ю.Г. Кузьмичев, Н.В. Авдеева, Е.В. Кулакова // Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей: матер. XII Конгресса детских гастроэнтерологов России (Москва, 14–16 марта 2005 г.). – М., 2005. – С. 90–91.
145. Состояние слизистой оболочки фундального отдела желудка при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки у детей в зависимости от фазы заболевания / Е.А. Жукова, И.Л. Соколова, Е.И. Шабунина [и др.] // Российский педиатрический журнал. – 2006. – № 1. – С. 15–17.
146. Сыса Е.И. Особенности течения функциональной диспепсии и хронических воспалительных гастродуоденальных заболеваний у детей в условиях Крайнего Севера: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Новосибирск, 2006. – 27 с.
147. Тарасов Л.В. Анализ работы и перспективы развития гастроэнтерологической службы Чувашской республики // РЖГ. – 2007. – № 1. – С. 12–15.
148. Тимофеевская Л.А., Чиркова Е.М. Фенол. – М., 1984. – 36 с.
149. Установление зависимостей между уровнями контаминантов в среде обитания и их содержанием в биосредах детей с хроническими воспалительными заболеваниями гастродуоденальной сферы (на примере г. Губахи) / И.В. Май, Д.А. Кирьянов, С.А. Вековщина, С.Ю. Балашов // Проблемы общественного здоровья и экологии человека: новые закономерности: матер. XLIII науч.-практ. конф. с междунар. участием «Гигиена, организация здравоохранения и профпатология». – Новокузнецк, 2008. – С. 238–242.
150. Флетчер Р., Флетчер С., Вагнер Э. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины: пер. с англ. – М.: Изд-во МедиаСфера, 1998. – 352 с.
151. Химико-токсикологические и морфологические корреляционные взаимосвязи при хроническом гастродуодените у детей, проживающих в экологически неблагоприятных условиях Пермского края / А.И. Аминова, А.А. Акатова, О.Ю. Устинова, А.С. Яковлева // Материалы Юбилейного XV междунар. конгр. детских гастроэнтерологов России и стран СНГ. – М., 2008. – С. 135–136.
152. Холопкина Е.Н., Борисов А.С., Зазулина О.В. Особенности современного течения язвенной болезни у детей. – СПб., 2005. – 248 с.

153. Хрипач Л.В., Ревазова Ю.А., Рахманин Ю.А. Роль свободно-радикального окисления в повреждении генома факторами окружающей среды // Вестник РАМН. – 2004. – № 3. – С. 16.

154. Хром / Совместное изд-во Программы ООН по окружающей среде, Международной организации труда и Всемирной организации здравоохранения. – М.: Медицина, 1990. – 214 с.

155. Шарапова О.В., Царегородцев А.Д., Кобринский Б.А. Всероссийская диспансеризация: основные тенденции в состоянии здоровья детей // РППиП. – 2004. – Т. 49. – С. 56–60.

156. Шептулин А.А., Киприанс В.А. Диагностика и лечение инфекции *Helicobacter pylori*: основные положения согласительного совещания «Маастрихт-3» // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2006. – № 2. – С. 88–91.

157. Abnormalities of gastrointestinal motility in children with nonulcer dyspepsia and in children with gastroesophageal reflux disease / S. Cucchiara, M. Bortolotti, C. Colombo [et al.] // Dig. Dis. Sci. – 1991. – 36(8). – P. 1066–1073.

158. Antimicrobial effectiveness of furazolidone against metronidazole-resistant strains of *Helicobacter pylori* / R. Safaralizadeh, F. Siavoshi, R. Malekzadeh [et al.] // East Mediterr Health J. – 2006. – 12 (3–4). – P. 286–293.

159. Atrophic autoimmune pangastritis: A distinctive form of antral and fundic gastritis associated with systemic autoimmune disease / D. Jevremovic, M. Torbenson, J.A. Murray [et al.] // Am. J. Surg. Pathol. – 2006. – 30(11). – P. 1412–1419.

160. Blaser M.J. *Helicobacter pylori*: Balance and inbalance // Europ. J. Gastroenterol., Hepatol. – 1998. – №10, suppl. 1. – P. 15–18.

161. Caldwell-Kenkel J.C., Scott Ch.S. Technical background document to support rulemaking pursuant to the clean air. Act Section 112(g). Ranking of pollutants with respect to hazard to human health / Emissions Standards Division, Office of Air Quality Planning and Standards, Research Triangle Park. – NC, 1994. – 426 p.

162. Carcinogenic effects of benzene / D.L. Bayliss, Ch. Chen, A. Jarabek [et al.]. – Washington DC, 1998. – 97 p.

163. Childhood functional gastrointestinal disorders: child / A. Rasquin, K.D. Lorenzo, D. Forbes [et al.] // Adolescent Gastroenterology. – 2006. – 130. – P. 1527–1537.

164. Collins J., Ali-Ibrahim A., Smoot D.T. Antibiotic therapy for *Helicobacter pylori* // *Med. Clin. North Amer.* – 2006. – Vol. 90. – P. 1125–1140.
165. Current European concept in the management of *Helicobacter pylori* infection: The Maastricht Consensus Report // *Gut.* – 1997. – Vol. 41, №1. – P. 8–13.
166. Debinski H.S., Korr M.A. New Treatments for neuromuscular disorders of the gastrointestinal tract // *Gastrointestinal J. Club.* – 1994. – Vol. 2, № 4. – P. 2–11.
167. Drossman D.A. The functional gastrointestinal disorders. Diagnosis, pathophysiology, and treatment. A multinational consensus. Little, brown and Company. – Boston; Hew York; Toronto; London, 1994.
168. Drumm B., Koletzko S., Oderda G. *Helicobacter pylori* infection in children: a consensus statement. European Paediatric Task Force on *Helicobacter pylori* // *J. Pediatr. Gastroenter. Nutr.* – 2000. – Vol. 30. – P. 207–213.
169. Environmental health Criteria 210: Principles for the assessment of risks to human health from exposure to chemicals / World Health Organization, International Program on Chemical Safety. – Geneva, 1999. – 16 c.
170. Evaluation and use of epidemiological evidence for environmental health risk assessment // WHO Guideline Document Environmental Health Perspectives. – Geneva, 2000. – Vol. 108.
171. Functional gastrointestinal disorders / J. Tack, N.J. Talley, M. Camilleni [et al.] // *Gastroenterology.* – 2006. – 130. – P. 1468–1479.
172. Gallbladder dyskinesia: a cause of chronic abdominal pain in children / A. Cay, M. Imamoglu, P. Kosucu [et al.] // *Eur. J. Pediatr. Surg.* – 2003. – 13(5). – P. 302–306.
173. George A.A., Tsuchiyose M., Dooley C.P. Sensitivity of the gastric mucosa to acid and duodenal contents in patients with nonulcer dyspepsia // *Gastroenterology.* – 1991. – 101(1). – P. 3–6.
174. Gottrand F. The role of *Helicobacter pylori* in abdominal pain in children // *Arch. Pediatr.* – 2000. – 7(2). – P. 97–200.
175. Guidelines for health risk assessment of suspect developmental toxicants / U.S. EPA // *Fed. Reg.* – 1986. – Vol. 51. – P. 34028–34040.
176. *Helicobacter pylori* and socioeconomic factors in Russia / H. Malaty, V. Paycov, O. Bykova [et al.] // *Helicobacter.* – 1996. – 1 (2). – P. 82–87.

177. *Helicobacter pylori* infection in children: recommendations for diagnosis and treatment / B.D. Gold, R.B. Colletti, M. Abbott [et al.] // *J. Pediatr. Gastroenter. Nutr.* – 2000. – Vol. 31. – P. 490–497.

178. *Helicobacter pylori* virulence genotypes in adults and children with gastroduodenal pathology / M. Oleastro, R. Matos, M. Gerhard [et al.] // *Gut. Abstracts of XIV International Workshop on Gastroduodenal Pathology and Helicobacter pylori* (Strasbourg 2001, September 5–8). – 2001. – 3(13). – A16.

179. How closely is *Helicobacter pylori* infection related to gastroduodenal lesions? / C. Shimamoto, I. Hirata, S. Tokioka [et al.] // *Hepatogastroenterology.* – 2006. – 53 (71). – P. 804–806.

180. Last J.M. A dictionary of epidemiology. Third edition. – New York: Oxford University Press, 1995. – 180 p.

181. Levy R., Soldatini G., Riffaidi R. // *Jorn. Soil Sci.* – 1989. – Vol. 27, № 1. – P. 10–15.

182. Long-term outcome of triple therapy in *Helicobacter pylori*-related nonulcer dyspepsia: a prospective controlled assessment / B.S. Sheu, C.Y. Lin, X.Z. Lin [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* – 1996. – 91(3). – P. 441–447.

183. Marshall B.J., Warren J.R. Unindencifield curved bacilli in the stomach of patient with gastritis and peptic ulceration // *Lancet.* – 1984. – Vol. 1. – P. 1311.

184. Nonulcer dyspepsia and *Helicobacter pylori*, with comment on posteradication symptoms / S. Goodwin, W. Kassar-Juma, R. Jazrawi [et al.] // *Dig. Dis. Sci.* – 1998. – 43, suppl. 9. – P. 67S–71S.

185. Panic disorder and gastrointestinal symptoms: findings from the NIMH. Epidemiologic Catchment Area project / R.B. Lydiard, S. Greenwald, M.M. Weissman, J. Johnson // *Am. J. Psychiatry.* – 1994. – Vol. 151, № 1. – P. 64–70.

186. Particulates air pollution as a predictor of mortality in a prospective study of U.S. adults / C.A. Pope, M.J. Thun, M.M. Namboodiri [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Med.* – 1995. – 151. – P. 669–674.

187. Pediatric gastrointestinal disease (pathophysiology, diagnosis, Management) / ed. R. Wyllie, J.S. Hyams. – 2000. – 976 p.

188. Pereira D.I.A., Gibson G.R. Cholesterol assimilation by lactic acid bacteria and bifidobacteria isolated from the human gut // *Applied and Environmental Microbiology.* – 2002. – Vol. 68, № 9. – P. 4689–4693.

189. Price Ch., Dube P. Handbook on health and urban sustainable development: Part 1. – Copenhagen WHO Regional Office for Europe, 1996. – 69 p.
190. Proposal for revision of volatility classes in EN 228 specification in light of EU fuels directive. – Concave. Brussels, 1999. – URL: <http://www.ae.illinois.edu/m-selig/references/nasa-cit-031115.html> (дата обращения: 23.02.2011).
191. Proposed guidelines for carcinogen risk assessment // Federal Register. – 1996. – Vol. 61, № 79.
192. Psychosocial aspects of the functional gastrointestinal disorders / D.A. Drossman, F.H. Creed, G.F. Fava [et al.] // Gastroenterol. Intern. – 1995. – Vol. 8, № 2. – P. 47–90.
193. Randall J., Gibson R. Chromium as an index of chromium exposure of tannery workers // Brit. J. Ind. Med. – 1989. – Vol. 46, № 3. – P. 171–175.
194. Scott R.B. Recurrent abdominal pain during childhood // Can. Fam. Physician. – 1994. – Vol. 40. – P. 539–547.
195. Setting environmental standards: guidelines for decision-making / ed. H.W. de Konning. – Geneva: WHO, 1987. – 325 p.
196. Staiano childhood functional gastrointestinal disorders / A. Rasquin-Weber, P.E. Hyman, S. Cucchiara [et al.] // Gut. – 1999. – Vol. 45, suppl. 2. – P. II60–II68.
197. Symptomatic benefit from eradicating *Helicobacter pylori* infection in patients with nonulcer dyspepsia / K. McColl, L. Murray, E. El-Omar [et al.] // Engl. J. Med. – 1998. – 339(26). – P. 1869–1874.
198. The effect of *Helicobacter pylori* infection on gastric emptying of digestible and indigestible solids in patients with nonulcer dyspepsia / C.S. Chang, G.H. Chen, C.H. Kao [et al.] // Am. J. Gastroenterol. – 1996. – 91(3). – P. 474–479.
199. Thompson W.G. Classification of functional gastrointestinal disorders // Motility. – 1994. – Vol. 25, № 10. – P. 2.
200. Threshold limit values for chemical substances & physical agents and biological exposure indices // American conference of governmental industrial hygienists. – Cincinnati, Ohio, 1999. – P. 68. – URL: <http://www.acgih.org/home.htm> (дата обращения: 23.03.2011).
201. Twenty steps for developing a Healthy Cities project / World Health Organization. – 3rd ed. 1997. – URL: http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0011/101009/E56270.pdf (дата обращения: 20.02.2011).

202. Validation of the string tests for the recovery of *Helicobacter pylori* from gastric secretion and correlation of its results with urea breath test results, serology, and gastric pH levels / J. Torres, M. Camorlinga, G. Perez-Perez [et al.] // J. Clin. Microbiol. – 2001. – Vol. 39. – P. 1650–1651.

203. Velanovich V. A prospective study of *Helicobacter pylori* nonulcer dyspepsia // Mil. Med. – 1996. – 161(4). – P. 197–199.

204. Walker W.A. Роль микрофлоры в развитии защитных функций кишечника // Педиатрия. – 2005. – № 1. – С. 85-91.

205. What determines severity among patients with painful functional bowel disorders? / D.A. Drossman, W.E. Whitehead, B.B. Toner [et al.] // Am. J. Gastroenterol. – 2000. – 95(4). – P. 862–863.

ГЛАВА 4. ГЕПАТОБИЛИАРНЫЕ ДИСФУНКЦИИ

Особенности клиники и диагностики гепатобилиарных нарушений у детей, проживающих на территориях санитарно-гигиенического неблагополучия

По данным научного прогнозирования, в ближайшие 15–20 лет показатели заболеваемости болезнями органов пищеварения могут увеличиться на 30–50 % за счет роста числа болезней, в основе которых лежат стрессовые, дискинетические и метаболические механизмы [1, 4, 5].

По данным ряда исследователей в среднем у 30–50 % детей с хроническими заболеваниями желудочно-кишечного тракта диагностируется функциональная или органическая патология желчевыводящих путей [6, 20, 47, 56], занимающая второе ранговое место в их структуре. Уровень заболеваемости детского населения болезнями желчного пузыря и желчевыводящих путей составляет в среднем по РФ 20,09 %, варьируя по различным территориям в диапазоне от 14,52 (Северо-Кавказский ФО) до 26,87 % (Приволжский ФО), достигая по некоторым административным округам показателей заболеваемости 52,87 % (Республика Татарстан), 48,09 % (Республика Ингушетия), 43,84 % (Тамбовская область) [42, 56]. За последние 5 лет первичная заболеваемость в различных регионах увеличилась в среднем на 1,16–2,5 % [56, 59, 61].

Согласно литературным данным в структуре болезней печени и желчевыводящих путей у детей преобладают дисфункциональные нарушения, преимущественно по гипомоторному типу (52,8 %), в то время как гипермоторные дискинезии встречаются только у 14,2 % пациентов, а нормотония – только у 32,9 % [6, 20, 47, 56, 65, 66]. Повышенный интерес к изучению функциональных расстройств билиарного тракта у детей объясняется не только их широким распространением, но и неуклонным последующим ростом органической патологии желчевыводящих путей у этих пациентов [42, 56, 61, 65, 66]. Усугубляют данное состояние аномалии развития билиарного тракта в совокупности с нарушениями липидного обмена, отягощенной наследственностью, сопутствующими гастроэнтерологическими заболеваниями, повышая риск развития хронического холецистита, желчнокаменной болезни [18, 19, 47].

Принято считать, что гепатобилиарная патология развивается преимущественно у детей школьного возраста. Однако исследования последних лет доказали, что в настоящее время гепатобилиарные функциональные расстройства диагностируются все чаще у детей дошкольного возраста, при этом среди заболевших преобладают лица женского пола [1, 4, 6, 42, 54]. Кроме того, установлено, что в этиологии дисфункций билиарного тракта доля факторов окружающей среды может составлять от 14 до 36 % [8, 25, 26]. Отмечено, что в районах с неблагоприятной экологической обстановкой гепатобилиарная патология встречается у детей в 3–4 раза чаще, чем на условно «чистых» территориях [1, 5, 6, 67, 68].

В то же время за последние годы отмечается увеличение заболеваемости и среди сельских жителей, прирост заболеваемости у которых за 2000–2008 гг. составил 27,73 % против 24,42 % среди городских детей [4, 14]. Не вызывает сомнения и огромное влияние социальных факторов на развитие гепатобилиарной патологии. В структуре показателей детской неинфекционной заболеваемости в два раза увеличилась доля болезней, относящихся к так называемой психосоматической патологии, то есть к болезням адаптации, к которым относятся и дисфункциональные расстройства гепатобилиарной системы [48, 59, 61, 63].

Рост заболеваемости детского населения гепатобилиарной патологией, тенденция ее «омоложения» и склонность к хронизации требуют дальнейшего изучения структуры факторов, способствующих развитию этой патологии. Однако, несмотря на множество работ, посвященных изучению патологии органов пищеварения у детей, проживающих в условиях санитарно-гигиенического неблагополучия, многие вопросы этиопатогенеза, диагностики, лечения билиарных дисфункций сохраняют актуальность до настоящего времени. Возникнув в детском возрасте, заболевания желудочно-кишечного тракта не только снижают качество жизни ребенка, но и определяют в последующем здоровье и трудоспособность взрослого человека [36, 64, 69].

Билиарный тракт (рис. 4.1.1) представляет собой сложную систему желчевыведения, включающую сеть внутрипеченочных и внепеченочных желчных протоков, которые в последующем сливаются в общий печеночный проток [64, 69]. К последнему примыкает пузырный проток, по которому желчь депонируется в желчном пузыре в межпищеварительном периоде. В результате слияния общего печеночного протока с пузырным образуется общий желчный проток, который заканчивается билиарно-панкреатической ампулой со сфинктером Одди на задней стенке двенадцатиперстной кишки. Кроме того, в желчевыводящей системе выделяют два

функциональных сфинктера — сфинктер Мирици (при слиянии правого и левого печеночных протоков) и Люткенса (в месте перехода шейки желчного пузыря в пузырный проток).

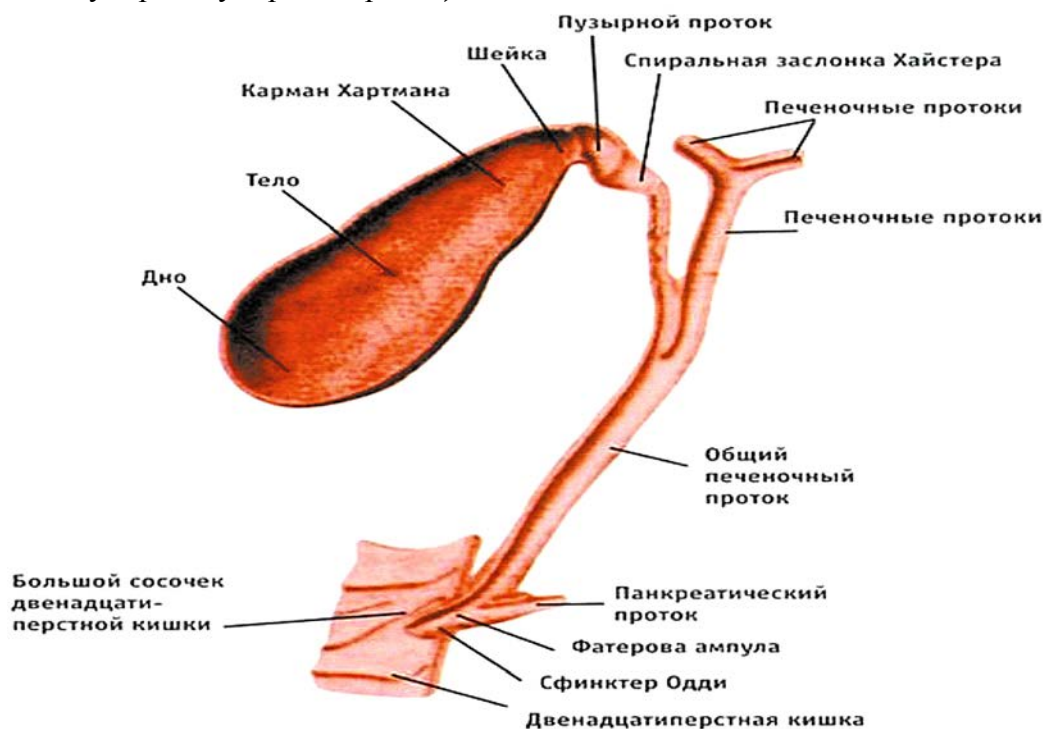


Рис. 4.1.1. Анатомическое строение желчевыводящей системы

Сфинктерный аппарат системы желчеотделения выполняет комплексные функции: регуляция рационального поступления желчи в кишку, предотвращение рефлюксов, что способствует наполнению желчного пузыря. Кроме обеспечения пассажа желчи, билиарные пути принимают участие в формировании окончательного состава желчи, поскольку их слизистая оболочка отвечает за процессы всасывания и секреции воды, хлоридов, бикарбонатов и др.

Процесс желчеобразования идет непрерывно, и суточный дебит желчи в среднем составляет 800–1500 мл, а поступление желчи происходит только в период приема пищи. Отсюда очевидна важная роль желчного пузыря и всего сфинктерного аппарата желчных путей в обеспечении нормального функционирования процессов пищеварения.

По своему составу желчь является поликомпонентным биохимическим субстратом, включающим желчные кислоты (67 %), фосфолипиды

(22 %), белки (4,5 %), холестерин (4 %), билирубин (0,3 %), глутатион и растительные стероиды. Поступая в просвет кишечника, она обеспечивает целый ряд функциональных процессов, таких как нейтрализация соляной кислоты и пепсина, эмульгирование жиров и тем самым участие в их гидролизе, активизация кишечных и панкреатических ферментов, усиление всасывания жирорастворимых витаминов А, Д, К, Е, фиксация ферментов на ворсинках, поддержка перистальтики и тонуса кишечника, антибактериальное и противопROTOZOЙное действие, с желчью в просвет кишки выводятся метаболиты лекарственных и токсических веществ [29, 37, 59, 64, 66, 69].

Регуляция работы желчевыводящей системы координируется и контролируется вегетативной нервной системой (plexus hepaticus, симпатическим и парасимпатическим отделом) и нейрогуморальными факторами (холецистокинином, гастрином, секретинном), среди которых наиболее значимым влиянием обладает холецистокинин [1, 27, 32, 50, 63, 77, 80]. Умеренное раздражение блуждающего нерва вызывает координированную активность желчного пузыря и сфинктеров, сильное раздражение – спастическое его сокращение, повышение тонуса симпатического звена – расслабление сфинктеров и снижение тонуса желчного пузыря. Необходимо отметить, что у большинства детей старшего возраста, особенно с заболеваниями верхних отделов желудочно-кишечного тракта, преобладает парасимпатическая вегетативная нервная система, что обуславливает гипертонический тип дисфункции желчевыводящей системы [50, 64].

В настоящее время не вызывает сомнения, что желчный пузырь, являясь висцеральным органом, находится под контролем многочисленных регулирующих влияний со стороны центральной и периферической нервной системы, в частности, ее энтерального отдела, гормонов и желудочно-кишечных пептидов, которые обеспечивают синхронизацию последовательных физиологических процессов желчевыделения. Наиболее изучено звено гуморальной регуляции, где ведущую роль в реализации скоординированного сокращения желчного пузыря и расслабления сфинктеров принадлежит прежде всего холецистокинину. Выявлено, что на чувствительность гладкой мускулатуры к холецистокинину может влиять функциональное состояние вегетативной нервной системы. В регуляции сокращения гладкой мускулатуры желчного пузыря установлена значительная роль норадреналина, который выделяется симпатическими постганглионарными волокнами и, действуя пресинаптически на вагусные нервные окончания в ганглиях желчного пузыря, уменьшает выделение ацетилхолина из вагусных нервных окончаний [1, 6, 10, 21, 47, 59, 61, 64], тем самым нарушает моторную функцию желчного пузыря, желчных протоков и сфинктерного аппарата.

В основе патогенеза гепатобилиарных дисфункций лежит широкий спектр взаимосвязанных биохимических, метаболических, иммунологических, морфологических и функциональных нарушений, реализующихся на уровне печени, желчного пузыря и желчевыводящих путей. Возникающие при билиарной дискинезии органические изменения на уровне гепатоцита, являются первичным фактором нарушения деятельности не только внутри- и внепеченочных желчных путей, а также желчного пузыря, и определяют формирование синдромов холестаза и дисхолии [64, 77, 80, 85, 88]. Возникающие цитопатологические сдвиги гомеостаза билиарного тракта отягощаются нейроциркуляторными расстройствами с последующим формированием нарушений нейрогенной регуляции мышечных слоев желчевыводящих путей как центрального, так и периферического генеза. При преобладании тонуса симпатического отдела нервной системы у больного характерны гипотонические дискинезии (80 % всех дискинезий), при парасимпатикотонии – гипертонические [50, 64]. Эти изменения нервной регуляции провоцируются обычно психоэмоциональными и стрессорными факторами и обусловлены вегетативными нарушениями или органическим поражением ЦНС с последующим развитием вегетативной дисфункции. Причина избирательности поражения функции билиарного тракта в ответ на стресс, возможно, связана с наследственно-конституциональными факторами, определяющими восприимчивость некоторых органов и систем, а также с патологическими установками в пищевом поведении, формирующимися с детского возраста [1, 6, 10, 21, 47, 59, 61, 64].

По данным ряда исследователей, важную роль в развитии функциональных расстройств билиарного тракта играют психосоциальные факторы и социальная дезадаптация [7, 50]. Полагают, что они могут быть первичными в развитии функциональных расстройств и в сочетании с генетической предрасположенностью определяют формирование моторных нарушений и висцеральную гиперчувствительность [64, 69].

Сочетанная деятельность желчного пузыря и сфинктерного аппарата определяет характер нарушений желчеотделения. Однако на начальном этапе нарушения кинетики желчного пузыря и/или тонуса сфинктера Одди могут протекать изолированно. Поскольку билиарная система представляет собой единый сложный механизм, изолированные нарушения кинетики желчного пузыря или тонуса сфинктера Одди встречаются редко. В большинстве случаев нарушения моторики желчевыводящей системы связаны с тоническими расстройствами, что обусловлено нарушениями регуляции

желчеобразования и желчевыделения, имеющего свои особенности в детском возрасте. Каждый вариант нарушения пассажа желчи по билиарному тракту имеет особые клинические проявления [1, 6, 10, 21, 47, 59, 61, 64].

Дисфункции билиарного тракта сопровождаются нарушением процессов переваривания и всасывания, развитием избыточного бактериального роста в кишечнике, а также нарушением моторной функции желудочно-кишечного тракта. Нарушение ритмики поступления желчи в кишечник уменьшает бактерицидные свойства верхних отделов желудочно-кишечного тракта, ведет к дисбактериозам, дискинезиям кишечника. Длительно текущая дискинезия, вызывая застой и инфицирование желчи, заброс кишечного содержимого в желчный пузырь (рефлюкс), приводит к холециститу [1, 6, 10, 59, 64, 69].

В патогенезе заболеваний гепатобилиарной системы все большее значение придается микрoэкологическим нарушениям в кишечнике. Микробная флора пищеварительного тракта осуществляет комплекс гидролитических, восстановительных анаэробных процессов. Под влиянием токсикантов промышленного происхождения, вирусов, бактериальных патогенов нарушается детоксикационная функция микробной флоры, возникают микрoэкологические нарушения в кишечнике. Это приводит не только к метаболическим, но также структурным повреждениям органелл гепатоцитов, сопровождающихся нарушением синтеза желчных кислот. Количественное снижение кишечной микрофлоры также нарушает метаболизм токсичных первичных (холевая) и вторичных (деоксихолевая) желчных кислот с образованием нетоксичной – третичной урсodeоксихолевой кислоты. Нарушается энтерогепатическая циркуляция желчных кислот. Желчь приобретает литогенные свойства [21, 47, 59, 61, 64, 69].

При дискинезиях желчного пузыря вследствие нарушения гомеостатического равновесия в организме у больных могут развиваться функциональные изменения со стороны дыхательной, сердечно-сосудистой, нервной и других систем. Снижается концентрация липопротеидного комплекса желчи, значение которого в процессах переваривания и всасывания жиров достаточно велико. Невсосавшиеся жиры обволакивают пищевую кашицу, препятствуют действию на нее кишечного сока, что затрудняет в последующем процессы переваривания. Нарушения пищеварения вместе с дисбиозом кишечника снижают синтез витаминов и изменяют перистальтику кишечника. Вследствие этого у ребенка может наблюдаться отставание в массе тела, физическом и половом развитии [66]. Холестаз (гипокинезия-гипертония и гипокинезия-гипотония) – один из важных механизмов разви-

тия физико-химической стадии холелитиаза. Застой желчи способствует усилению всасывания жидкости и водорастворимых эмульгированных веществ, в результате чего концентрация холестерина и билирубина в желчи повышается, а желчных кислот – снижается (холецистогенная дисхолия). Клинические проявления этой стадии не имеют специфических проявлений и определяются типом дискинезии (гипокинезией) [59, 61, 64]. Эти и многие другие факторы в совокупности прямо или косвенно обуславливают высокую реальность развития желчнокаменной болезни уже в детском возрасте.

Таким образом, развитие билиарных дисфункций, с одной стороны, связано с нарушением функционального состояния гепатоцита, приводящего к дисхолии, с другой – с нарушением нейрогенной регуляции мышечной стенки желчного пузыря центрального (нейроциркуляторная дисфункция, неврозы) и периферического (при патологии желудочно-кишечного тракта по типу висцеро-висцеральных рефлексов с интероцепторов) генеза.

Однако в последние годы все больше исследователей обращают внимание на роль неблагоприятных внешнесредовых факторов, в том числе санитарно-гигиенической обстановки, в процессе формирования болезней печени и желчного пузыря [11, 7, 28, 54, 55, 58]. Данная гипотеза подтверждается взаимосвязью между уровнем заболеваемости и гигиенической характеристикой территории, а также результатами многочисленных научных экспериментальных исследований по изучению механизмов гепатотоксичности многих промышленных токсикантов [24, 25, 29, 67, 68, 79, 90].

В настоящее время известно, что общая заболеваемость на территориях с высоким уровнем загрязнения в 1,5–5 раз выше, чем в относительно чистых регионах [37, 59]. В Российской Федерации в 32 административных единицах (40 %) показатель заболеваемости гепатобилиарной патологией превышает средний по Российской Федерации. Особенно неблагоприятная ситуация складывается в Дальневосточном федеральном округе, где высокие показатели регистрируются в 6 из 9 административных единиц (66,7 %), Северо-Западном федеральном округе (в 6 из 11 – 54,5 %), в Приволжском федеральном округе (в 6 из 14 – 42,8 %). Необходимо отметить, что на данных территориях сложилась неблагоприятная экологическая ситуация. Напротив, низкий уровень заболеваемости гепатобилиарной патологией детского населения отмечается на территориях относительного экологического благополучия. Это Краснодарский край (17,78 ‰), Республика Алтай (8,01 ‰), Республика Тыва (5,29 ‰) [7, 28, 54, 55, 58].

Однако установление взаимосвязи между показателями состояния заболеваемости болезнями печени и желчного пузыря и загрязнением окружающей среды является сложным процессом. Это связано с политропным действием токсикантов, возможностью суммации эффектов воздействия, отсутствием четких критериев оценки влияния факторов на здоровье и т.д.

Около 95 % всех токсических веществ, поступивших в организм, обезвреживаются в печени ее ферментными системами [76, 82]. В результате биотрансформации промышленных токсикантов, как правило, образуются легко растворимые формы, дальнейшая элиминация которых осуществляется почками и желудочно-кишечным трактом.

Наиболее распространенными веществами, обладающими гепатотоксичностью являются [22, 24, 31, 62, 72, 73, 76, 77, 86]:

- алифатические углеводороды (гептан);
- алкоголи (алиловый спирт, этиловый спирт, этиленхлоргидрин, гептиловый спирт, этиленгликоль и его производные);
- эфиры и эпоксисоединения (диоксан, эпихлоргидрин, этиленоксид, тиоловый эфир);
- ацетаты (метилацетат, этилацетат, пропилацетат, изопропилацетат, бутилацетат, амилацетат, этилсалициллат);
- алифатические галогенированные углеводороды (четырёххлористый углерод, хлороформ, дибромхлорпропан, дихлорэтан, дибромэтан, этилендибромид, этилендихлорид, метилбромид, метилхлорид, пропиленхлорид, тетрачлорэтан, тетрачлорэтилен, трихлорэтан, винилхлорид);
- карбоновые кислоты и их ангидриды (фталиевый ангидрид);
- алифатические амины (этаноламин, этилендиамин);
- цианиды и нитрилы (ацетонитрил, акрилонитрил);
- ароматические углеводороды (бензол, дифенил, нафтаген, стирол, толуол, ксилол);
- фенол и его производные (фенол, крезол);
- ароматические галогенированные углеводороды (бензилхлорид, хлорированные дифенилы, хлорированный бензол, хлорированные нафталины, полихлорированные бифенилы, полибромированные бифенилы);
- ароматические амины (2-ацетиламинофлюоран, 3,3-дихлорбензидин, 4-диметиламиноазобензол, 4,4-метиленис(2-хлоранилин));
- нитросоединения (динитробензол, динитротолуол, динитрофенол, нитробензол, нитропарафины, нитрофенол, пикриновая кислота, нитрометан, тринитротолуол, 2-нитропропан);

- другие нитросоединения (диметилнитрозамин, диметилформамид, этилендиамин, гидразин и его производные, пиридин, диметилацетамид);
- различные органические соединения (β -пропиолактон, сероуглерод, диметилсульфат, меркаптаны, тетраметилтиурам дисульфид);
- металлы (мышьяк, бериллий, висмут, бор, кадмий, хром, медь, германий, железо, никель, фосфин, фосфор, пирогаллол, селен, таллий, олово);
- пестициды: дипиридины (паракват, дикват), ДДТ.

Патологические состояния гепатобилиарной системы, вызванные неблагоприятным действием химических веществ, можно отнести к одному из двух классов: цитотоксическим и холестатическим. Независимо от действующего фактора формируется ограниченное количество патологических реакций, среди которых важнейшие: стеатоз, некроз, холестаз, фиброз (цирроз), канцерогенез [31, 62, 72, 79, 86].

Цитотоксические повреждения печени проявляются некрозом, стеатозом, канцерогенезом, холестатические – нарушением секреции желчи, развитием желтухи. Как правило, токсические гепатопатии носят смешанный характер (табл. 4.1.1).

Таблица 4.1.1

Патологические процессы в печени, вызываемые основными химическими веществами, обладающими гепатотоксичностью [34]

Патологические изменения печени	Токсиканты
Острый или подострый некроз	Хлорированные алифатические углеводороды в больших дозах (CCl_4 , тетрахлорэтан), токсины грибов, фосфор, высокие дозы полихлорированных бифенилов
Холестаз	Метилендиамин, динитрофенол, хром
Жировая дистрофия печени	Малые дозы хлорированных алифатических углеводородов, некоторые хлорсодержащие пестициды
Гипертрофия эндоплазматического ретикулума	Полихлорированные бифенилы, некоторые хлорсодержащие пестициды
Веноокклюзионная патология	Токсины растений, ионизирующее излучение
Образование гранулемы	Бериллий
Портальный фиброз	Винилхлорид, мышьяк
Цирроз	Хлорированные алифатические углеводороды, ароматические углеводороды, афлатоксин, мышьяк
Гепатоцеллюлярная карцинома	Афлатоксин, этанол
Ангиосаркома	Винилхлорид, мышьяк

Стеатоз – это состояние, характеризующееся избыточным накоплением липидов в гепатоцитах. Одновременно отмечается снижение содержания в плазме крови липидов и липопротеидов [31, 34, 52, 79, 86]. Стеатоз часто является самым ранним проявлением токсического повреждения печени. Механизм инициации стеатоза при интоксикациях различными гепатотоксикантами неодинаков. Накопление жира может быть следствием либо нарушения процессов катаболизма липидов, либо избыточного поступления свободных жирных кислот в печень, либо повреждения механизмов выделения триглицеридов в плазму крови. На гистологическом уровне можно выделить два варианта стеатоза: микровезикулярный и макровезикулярный. Макровезикулярный стеатоз характеризуется наличием в гепатоците одной большой содержащей триглицериды цитоплазматической вакуоли, которая смещает к периферии ядра клеток. Механизмы развития макровезикулярного стеатоза разнообразны: повышенная мобилизация жирных кислот, повышение синтеза жирных кислот в гепатоците, синтеза триглицеридов из жирных кислот, торможение выведения триглицеридов из печени из-за дефицита синтеза липопротеидов низкой и очень низкой плотности. Микровезикулярный стеатоз менее распространен, но является более тяжелым его вариантом. Он формируется в результате недостаточности митохондриального β -окисления жирных кислот и характеризуется наличием множества мелких капель триглицеридов в гепатоците, которые не смещают ядро [12, 13, 15, 31 34, 75]. β -окисление жирных кислот является ключевым процессом, так как ведет к синтезу АТФ из ацетилкоэнзима А. Нарушение этих механизмов ведет к эстерификации жирных кислот до триглицеридов, дефициту АТФ в клетках и повышению азота крови из-за нарушения синтеза мочевины [29, 75, 76, 77, 86].

Сходным состоянием является фосфолипидоз. Он характеризуется накоплением фосфолипидов в лизосомах гепатоцитов, клетках желчных протоков, купферовских клетках [31]. Клинически поражения представлены очень широко – от бессимптомного повышения трансаминаз до фульминантного развития печеночной недостаточности. На этом фоне возможно присоединение стойкого холестатического синдрома [22, 72, 86].

Холестаз проявляется нарушением процесса желчеобразования и/или желчевыведения, усилением проницаемости стенки желчевыводящих каналов, дисфункцией микроворсинок эпителия жёлчных ходов, обеспечивающих ток желчи. Воспаление или закупорка желчных ходов также приводят к задержке желчи в печени, что, в свою очередь, сопровождается развитием желтухи. Патофизиология канальцевого холестаза заключается в уменьше-

нии тока желчи, не зависящего от желчных кислот, подавлении $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ -АТФазы, уменьшении текучести мембран синусоидов, нарушении плотности межклеточных контактов, снижении сократительной способности околоканальцевых микрофиламентов. Паренхиматозно-канальцевый холестаз характеризуется более глубоким повреждением гепатоцитов, что связывают с преобладанием в развитии данного процесса механизмов иммунного поражения. Внутрипротоковый холестаз характеризуется заполнением протоков сгустками концентрированной желчи без воспалительной реакции в окружающих тканях. Можно выделить 3 варианта холестаза от воздействия ксенобиотиков: канальцевый, паренхиматозно-канальцевый и внутрипротоковый [22, 31, 52, 72].

Фиброз – конечный результат хронически протекающих патологических процессов, развивающихся в печени при воздействии токсикантов. В поврежденном органе появляются коллагеновые тяжи, разрушающие нормальную структуру печени, нарушающие внутripеченочный кровоток, желчеотделение. Клинически это проявляется синдромом портальной гипертензии. Механизм явления неясен. Наиболее часто цирроз развивается при хронической интоксикации галогенированными углеводородами (CCl_4 , трихлорэтилен, 1,1,1-трихлорэтан и др.) [22, 31, 52, 72, 86].

Канцерогенез наблюдается при действии целого ряда природных и промышленных токсикантов. Для большинства веществ механизм прямого канцерогенного действия не установлен. Многие гепатотоксиканты выступают в роли инициаторов опухолевого роста, вызывая структурные повреждения молекул ДНК. К гепатотоксинам с доказанным у человека канцерогенным эффектом относятся винилхлорид, диоксид тория, мышьяк. Вероятный канцерогенный эффект предполагается у следующих веществ: альдрин, четыреххлористый углерод, хлороформ, ДДТ, диэльдрин, гептахлор, полигалогенированные бифенилы, трихлорэтилен [22, 31, 52, 70, 71, 72].

Вещества, вызывающие поражение печени, можно отнести к одной из двух групп: облигатные (истинные) гепатотоксиканты и повреждающие орган лишь у чувствительных индивидов (идиосинкратические). Облигатные гепатотоксиканты вызывают дозозависимый, предсказуемый эффект, как правило, воспроизводимый в опытах на экспериментальных животных. Поражение характеризуется очаговыми некрозами, отсутствием воспалительной инфильтрации и системных явлений гиперчувствительности. Идиосинкратические гепатопатии развиваются у лиц с особой чувствительностью к определенным веществам. Этот вид патологии не воспроизводится в эксперименте и не носит дозозависимого характера. Часто этот вид повреждения

обусловлен иммунными механизмами. Он характеризуется диффузными некрозами и холестазом, воспалительной инфильтрацией и системными проявлениями гиперчувствительности [22, 31, 52, 70, 72]. Некоторые идиосинкратические гепатотоксины проявляют и умеренные дозозависимые эффекты, которые не могут быть объяснены иммунными механизмами. В этих случаях пороговые дозы токсинов могут иметь существенную индивидуальную вариабельность. Это привело к появлению терминов «иммунологическая» и «метаболическая идиосинкразия». Метаболическая идиосинкразия возникает вследствие индивидуальной вариабельности активности ферментов, отвечающих за метаболизм ксенобиотиков [22, 31, 52, 70, 72, 86]. Диагностическим признаком аллергической гепатопатии является развитие процесса в ответ на введение минимальных доз вещества или его метаболитов. Если процесс не развивается, делают вывод, что в основе идиосинкразии лежит аберрация метаболических превращений ксенобиотика. Так, показано, что в основе гиперчувствительности отдельных лиц к фенитоину лежит дефект ферментативной системы, превращающей его активный метаболит (ареноксид) в неактивную дигидродиольную форму. Изменённый метаболизм ксенобиотика может приводить к образованию промежуточных продуктов, обладающих прямой гепатотоксичностью либо свойствами гаптена (вторичная алергизация) [9, 22, 31, 52, 70, 71, 72].

К числу типичных облигатных гепатотоксикантов относятся четырёххлористый углерод, другие галогенированные углеводороды, паракват, хлороформ. Следствием поражения этими веществами являются стеатоз и некроз клеток печени III зоны ацинуса (центролобулярный некроз). Аналогичным действием на орган обладают некоторые другие хлорированные углеводороды: трихлорэтилен, трихлорэтан, дихлорэтан, толуол и др. При изучении биоптатов печени выявляются эозинофильная инфильтрация перипортальных отделов печени, холестаз. При электронной микроскопии пораженных гепатоцитов выявляется пролиферация, гладкого эндоплазматического ретикулума. При повторных воздействиях указанных веществ в высоких дозах возможно развитие цирроза. Контакт с малыми количествами токсикантов не вызывает повреждений печени [22, 31, 52, 70, 71, 72, 86].

Большинство гепатотоксикантов вызывает повреждение печени путём прямого взаимодействия со структурами клеток. В основе действия лежит образование химических связей между токсикантом или продуктами его метаболизма с макромолекулами, сопровождающееся нарушением их физиологических свойств. Этанол можно рассматривать как прямой гепатотоксикант. Вещество может вызвать и некроз гепатоцитов либо благодаря

действию образующегося в ходе его метаболизма ацетальдегида, либо энергетическому дефициту вследствие резкого усиления потребления клетками печени кислорода. Этанол, являясь индуктором микросомальных ферментов, потенцирует гепатотоксическое действие токсикантов, подвергающихся в печени биоактивации, усиливая процесс их метаболизма, например, хлорированных углеводов, ацетаминофена и др. Холестатические гепатотоксиканты, повреждая желчные ходы, избирательно нарушая механизмы экскреции желчи, угнетают захват гепатоцитами из плазмы крови веществ, подлежащих выведению. 4,4-диаминодифенилметан (отвердитель пластмасс), случайно попав в муку, стал причиной в своё время в Англии целой эпидемии холестатических желтух. Аналогичные поражения отмечались у жителей Испании. Они были вызваны анилином, контаминировавшим рапсовое масло. Поражение желчных ходов вызывает паракват. В эксперименте на лабораторных животных показана способность некоторых микотоксинов, например спиродекмина, вызывать повреждение желчных ходов. Чувствительность к этим веществам у различных людей варьирует в широких пределах, однако эффект носит дозозависимый характер [12, 13, 15, 16, 17, 31, 72, 73, 76, 77].

Метаболизм токсических веществ в печени обычно протекает в две фазы [9, 31, 55, 76, 82, 86]. Первая фаза включает окислительно-восстановительные реакции, гидролиз веществ. С их помощью достигается водорастворимость преимущественно липофильных токсикантов путем образования гидроксильных, карбоксильных или эпоксидных функциональных групп в исходном веществе. На этом этапе могут образовываться вторичные гепатотоксичные метаболиты (биоактивация ксенобиотиков). Данные функциональные группы участвуют во второй фазе метаболизма – конъюгации с глутатионом, глюкуронидом, сульфатными и ацетатными группами. Этот процесс осуществляется для обезвреживания токсинов и достижения большей растворимости в воде для последующей почечной экскреции. Нарушение второй фазы метаболизма может способствовать накоплению большого количества токсичных продуктов первой фазы [9, 31, 55, 76, 82, 86].

Первая фаза метаболизма катализируется преимущественно цитохромом P450, который является сложной оксидазной системой, локализованной в гладком эндоплазматическом ретикулуме центролобулярных гепатоцитов. В процессе окисления токсичных веществ цитохромом P450 образуются высокоэлектрофильные промежуточные метаболиты, которые образуют ковалентные соединения с важнейшими макромолекулами клетки, в частно-

сти, тиолсодержащими белками клеточных мембран, которые регулируют кальциевый гомеостаз клетки. Увеличение содержания внутриклеточного кальция является универсальным механизмом клеточной смерти. Окисление цитохромом Р450 галогенированных углеводородов ведет к формированию активных свободных радикалов, напрямую повреждающих клеточные мембраны и нуклеиновые кислоты [9, 31, 55, 76, 82, 86]. Система цитохрома Р450 активирует множество химических веществ: галогенированные алканы и алкены (четырёххлористый углерод, галотан, винил хлорид, трихлорэтилен), арилгалогениды (гексахлорбензол, бромбензол, ДДТ) и канцерогены (3,4-бензпирен, 2-ацетиламинофлюорен, афлатоксин В, диметил- и диэтилнитрозамин) [9, 17, 31, 72, 73, 76, 77, 86].

По механизмам воздействия на печень промышленные токсиканты можно подразделить на две группы: вещества с прямым и опосредованным гепатотоксическим действием. В основе прямого цитотоксического действия веществ обеих групп на печень лежат следующие механизмы:

- повреждение механизмов транспорта веществ через мембраны гепатоцитов и клеточных органелл;
- повреждение механизмов биоэнергетики в клетках печени;
- дизагрегация рибосом и эндоплазматического ретикулума;
- нарушение нуклеинового обмена в ядрах клеток;
- блок или задержка выделения из гепатоцитов естественных метаболитов.

Опосредованное действие в основном связывают с патологическими нейроэндокринными нарушениями, инициированными химическими веществами промышленного происхождения.

Контакт с малыми количествами токсикантов не вызывает повреждений печени. Большинство гепатотоксикантов повреждает печень путём прямого взаимодействия со структурами клеток. В основе действия лежит образование химических связей между токсикантом или продуктами его метаболизма с макромолекулами, сопровождающееся нарушением их физиологических свойств. Холестатические гепатотоксиканты, повреждая желчные ходы, избирательно нарушая механизмы экскреции желчи, угнетают захват гепатоцитами из плазмы крови веществ, подлежащих выведению. Чувствительность к этим веществам у различных людей варьирует в широких пределах, однако эффект носит дозозависимый характер [15, 16, 31, 72, 73, 76, 77].

Однако постоянное негативное воздействие химических веществ и длительное напряжение биотрансформационных механизмов печени могут с течением времени создать благоприятную почву для срыва компенсаторно-приспособительных процессов в печени и развития патологических реакций. В связи с тем, что большинство липофильных гепатотропных токсиантов имеет преимущественно билиарный путь выведения, они повреждают и желчные пути [9, 12, 13, 15, 16, 31]. Воспаление желчного пузыря вызывается как прямым воздействием химических веществ, так и раздражением его слизистой оболочки химически измененной желчью при хроническом холестазе. В большинстве случаев воспалительный процесс в желчном пузыре сочетается с воспалением желчных протоков – холангитом [31, 86].

Алифатические галогенированные углеводороды большей частью являются бесцветными жидкостями. Малорастворимые в воде, они хорошо растворяются в спирте и эфире. Группа в целом проявляет наркотическое, нейротоксическое, гепатотоксическое и кардиотоксическое действие. Даже после однократного воздействия высоких концентраций хлорированных углеводородов, а тем более при хроническом их воздействии развивается жировая инфильтрация печени, почек, миокарда, поджелудочной железы [3, 15, 86]. Особенно резко эти изменения выражены в печени при воздействии четыреххлористого углерода, тетра- и пентахлорэтана, слабее при отравлении хлороформом и 1,2-дихлорэтаном. Характерны жировая инфильтрация, центрлобулярный некроз, циррозы печени. Поражение печени часто сочетается с почечной недостаточностью. Наиболее распространенным является представление о биологическом их дегалогенировании в организме, легкость которого зависит от прочности связи галогена с углеродом, падающий от фтора к йоду; в таком же порядке нарастает токсичность галогензамещенных углеводородов. Хлорированные углеводороды образуют свободные радикалы (ферментным или неферментным путем), которые алкилируют активные группы белков и ферментов. При этом образуется трихлорметильный радикал. Предполагается, что этот радикал атакует метильные мостики ненасыщенных жирных кислот микросомальных структур с образованием перекисных соединений. Одновременное или предварительное действие алкоголя усиливает их токсичность при вдыхании или приеме внутрь. Определение в организме чаще всего основано на реакции Фудживара [9, 86].

Четыреххлористый углерод (CCl_4). Применяется как растворитель, для экстрагирования жиров и алкалоидов, при производстве фреонов, для

чистки одежды. При любом пути поступления вызывает тяжелые повреждения печени: центрлобулярные некрозы и жировую дегенерацию. Одновременно развивается поражение почек и легких. Наиболее ранним признаком токсического действия считают повышение АСТ и АЛТ в плазме крови. Патогенез токсического действия четыреххлористого углерода связан со свободнорадикальными метаболитами (типа CCl_3), образующимися в результате гомолитического разрыва молекул CCl_4 . В результате перекисного окисления липидных комплексов внутриклеточных мембран нарушаются активность ферментов, синтез белка, обмен жирных кислот. В клинике преобладает поражение печени: боли в животе, тошнота, рвота, диарея, желтуха, геморрагии. В дальнейшем выявляются увеличение и болезненность печени и усиление желтухи [15, 16, 31, 72, 73, 76, 77, 86].

Ароматические углеводороды. К ароматическим углеводородам относятся бензол, дифенил, нафтаден, стирол, толуол, ксилол и др. Ароматические углеводороды как продукты перегонки каменного угля и нефти попадают в окружающую среду в виде ингредиентов фракций нефти и как чистые продукты. Ароматические углеводороды попадают в окружающую среду как ингредиенты фракций нефти и как чистые продукты. Ежегодная мировая эмиссия ароматических углеводородов в атмосферу из стационарных источников оценивается в 54 млн тонн, а из подвижных источников (транспорт) – 34 млн тонн. Хроническое воздействие ароматических углеводородов характеризуется поражением печени, нервной и сердечно-сосудистой систем и системы крови. Проникают в организм преимущественно при вдыхании паров, способны проникать через неповрежденную кожу. Распределение в тканях равномерное, но наиболее высокая концентрация наблюдается в печени, почках и железах внутренней секреции, жировой ткани [15, 16, 31, 72, 73, 76, 77, 86].

Бензол (C_6H_6). Применяется в производстве красителей, для получения анилина, фенола, стирола, в лакокрасочной промышленности, при производстве пластмасс, моющих средств, в фармакологической промышленности. Хроническая бензольная интоксикация может возникнуть в результате длительного контакта даже с незначительными концентрациями бензола в воздухе рабочей зоны либо при его чрезкожной резорбции. Основными органами-мишенями являются нервная система и система кроветворения.

Для поражения бензолом характерна трехстадийность процесса. На первой стадии преобладают астеновегетативные нарушения, умеренные изменения периферической крови (лейкопения, тромбоцитопения), возможны

начальные проявления нарушений тромбоцитарного звена гемостаза. Эти проявления интоксикации являются обратимыми. На второй стадии усиливаются проявления вегетативной дистонии, гематологического синдрома и возможно появление гепатотоксического действия (умеренное повышение уровня трансаминаз, отклонение тимоловой и сулемовой проб). На третьей стадии максимальной выраженности достигают изменения крови, сопровождаемые циркуляторно-гипоксическим, геморрагическим и иммунодефицитным синдромами или развитием лейкозов. Выявляются увеличение и болезненность печени, возможно развитие токсического гепатита, выявляется уробилинурия. В ряде случаев, в дебюте интоксикации превалирует нарушение функции печени: нарушения белкового обмена (повышение показателей тимоловой пробы, повышение уровня гамма-глобулинов и снижение α_1 глобулинов), липидного (повышение показателей холестерина и фосфолипидов) и ферментного обменов. Вероятно, что печень подвергается воздействию бензола в большей степени, чем другие органы, и выявленные нарушения функции печени являются ранними, доклиническими признаками хронической бензольной интоксикации [15, 16, 31, 34, 72, 73, 76, 77, 86].

Сорбция бензола организмом человека из воздуха составляет 40–80 %, Резорбированный бензол окисляется и удаляется через 3 дня, через 5–7 дней следы бензола определяются в костном мозге, яичках, скелетной мускулатуре. Окисление бензола происходит в печени, костном мозге и, вероятно, в других органах. В результате метаболизма бензола в организме образуются фенилмеркаптуровая и муконовая кислоты, гидрохинон, пирокатехин, гидроксигидрохинон, но основным метаболитом является фенол. Выделение бензола из организма начинается сразу после прекращения контакта с его парами в основном через дыхательные пути (в среднем 16 %), с мочой в неизменном виде выделяется до 0,2 % резорбированного вещества. Выделение метаболитов бензола происходит в следующих пропорциях: фенол – 30 %, пирокатехин 2,9 %, гидрохинон – 1,1 % поступившей в организм дозы. Уровень фенола в моче порядка 25 мг/л считается показателем воздействия бензола. [13, 15, 22, 31, 86].

В литературе имеются данные о взаимосвязи металлов-контаминантов (кобальт, медь, марганец, цинк) с развитием различных заболеваний органов пищеварения у человека [39, 52, 53, 86]. Доказано, что хром, кобальт, никель, цинк, кадмий обладают выраженным канцерогенным действием, реализация которого происходит на уровне желудочно-кишечного тракта.

Хром. Поступление хрома в окружающую среду происходит как из естественных источников (всасывание растениями из почвы, эрозия горных пород и почв, а также в весьма небольших масштабах с вулканическими выбросами), так и главным образом в результате антропогенной деятельности (использование хрома, сжигание угля, и в меньшей степени добыча руды и производство металла). Токсическое действие хрома зависит от его валентности, чем выше валентность, тем он токсичнее [16, 17, 31, 34, 71, 79, 86]. Имеются убедительные доказательства влияния хрома на липидный обмен, он способен усиливать действие инсулина во всех метаболических процессах, наличие прочных связей хрома с нуклеиновыми кислотами препятствует их денатурации. Доказано, что шестивалентный хром обладает значимым гепатотоксическим действием. Всосавшийся хром выделяется в основном с мочой и с желчью. Хроническое поражение органов пищеварения заключается в развитии гастрита различной степени выраженности (вплоть до формирования язвенной болезни), а также нарушении функции и структуры ткани печени (от нарушения антиоксидантной, белоксинтетической, реже пигментной функции до стойких изменений, трактуемых как хронический гепатит. При длительном воздействии хром обладает канцерогенным, нейротоксическим действием, влияет на репродуктивную функцию [16, 17, 31, 34, 71, 79, 86].

Никель. Важнейшими источниками загрязнения никелем являются предприятия горнорудной промышленности, цветной металлургии, металлообрабатывающие, а также транспорт. При изучении функционального состояния печени у больных никелевым пневмокониозом были обнаружены нарушения углеводной, белковой и антиоксидантной функции печени, а также снижение содержания SH-групп в сыворотке крови [16, 17, 31, 34, 79, 86].

Свинец характеризуется широким спектром вызываемых им токсических эффектов. Основными путями его поступления и элиминации является пищеварительный тракт. Также известен и аэрогенный путь поступления свинца в организм. При поступлении в организм наиболее высокие концентрации его обнаруживаются в печени, почках, костной ткани. Механизм действия свинца обусловлен ингибированием ферментов детоксикации ксенобиотиков, и таким образом воздействие свинца приводит к биохимическим сдвигам, в частности, к нарушению функции ряда митохондриальных или цитозольных ферментов (гемосинтазы, копропорфириногенаксидазы, омега-аминолевулинатдегидратазы). В результате происходит накопление в крови и костном мозге промежуточных продуктов метаболизма, кроме того, свинец угнетает образование цитохрома P-450 и цитохромоксидазы [16, 17, 31, 34, 79, 83, 84, 86, 89].

Многие вещества, в том числе и микроэлементы (марганец, железо, медь, цинк, кобальт) в определенных концентрациях, при определенной экспозиции могут вызывать токсический эффект. Так, например, в норме в организме человека имеется 10–20 мг марганца.

Марганец обладает выраженными кумулятивными свойствами, накапливаясь преимущественно в печени, железах внутренней секреции. Избыток марганца повышает активность печеночных ферментов – аргиназы, пируваткарбоксилазы, супероксиддисмутазы, приводит к нарушению регуляции углеводного и липидного обменов, биосинтеза холестерина, обладает литогенным действием [39, 41, 49, 52, 53]. Марганец влияет на процессы синтеза белка и нуклеиновых кислот. Он входит в состав активного центра многих ферментов, играет определенную роль в защите организма от вредных воздействий перекисных радикалов [39, 41, 49, 52, 53, 86].

В клинической практике используется ряд маркеров, характеризующих тип и тяжесть повреждения, прогноз и ответ на медицинские вмешательства. Каждый маркер имеет свою чувствительность, специфичность и не может в отдельности дать полную характеристику поражения печени [74, 88] (табл. 4.1.2).

Таблица 4.1.2

Биохимические маркеры поражения печени

Вид повреждения печени	Маркер	Характеристика
Цитолиз	Аспартатаминотрансфераза	Низкая специфичность для повреждения печени
	Аланинаминотрансфераза	Высокая специфичность для острого повреждения печени
	Сывороточный альбумин	Маркер хронического повреждения печени
	Протромбиновое время	Маркер острого или хронического повреждения печени
Цитолиз или холестаз	Щелочная фосфатаза	Повышается при холестазе, обладает низкой специфичностью
	Гамма-глутамилтрансфераза	Коррелирует с щелочной фосфатазой (позволяет исключить заболевания костей)
	Сывороточный билирубин	Высокие уровни (более 50 % прямой фракции) характеризует повреждение печени
	Сывороточные желчные кислоты	Более высокая чувствительность и специфичность для повреждения печени, чем у билирубина
Холестаз	5-нуклеотидаза	Высоко специфична для холестаза
	Билирубин в моче	Более специфичный для холестаза, чем сывороточный билирубин

Аланиновая (АЛТ) и аспарагиновая (АСТ) трансферазы являются основными маркерами некроза гепатоцитов [9, 23, 38]. Эти ферменты локализованы в перипортальных гепатоцитах и отражают их участие в окислительном фосфорилировании и глюконеогенезе. Для повреждения печени наиболее специфичной является АЛТ, в то время как АСТ содержится в клетках сердца, почек, мозга, скелетной мускулатуры. Содержание аминотрансфераз в крови увеличивается при всех типах повреждения печени, но оно отражает только выраженность недавнего гепатоцеллюлярного некроза и не дает информации об оставшихся функциональных резервах печени [65]. Дальнейшее снижение уровня аминотрансфераз обычно означает выздоровление, но в тяжелых случаях может иметь неблагоприятное прогностическое значение, так как отражает потерю большинства жизнеспособных гепатоцитов [9, 23, 38, 86].

Щелочная фосфатаза участвует в гидролизе фосфорсодержащих сложных эфиров с образованием неорганического фосфора. Источниками сывороточной щелочной фосфатазы являются печень, кости, лейкоциты, почки и плацента. В разной степени уровень щелочной фосфатазы увеличивается при всех типах поражения печени. Легкое и умеренное (не более 3 норм) повышение уровня щелочной фосфатазы неспецифично для характеристики типа поражения, а высокое содержание щелочной фосфатазы в сыворотке отмечается при холестазах. Однако щелочная фосфатаза не позволяет дифференцировать внутри- и внепеченочный холестаз. Кроме того, специфичность этого фермента для патологии печени низкая [9, 23, 38, 86].

Сывороточная гамма-глутамилтрансфераза (ГГТ) локализована в различных тканях, включая сердце, мозг, почки, поджелудочную железу, селезенку и клетки желчных протоков. ГГТ катализирует перенос гамма-глутамилового остатка с гамма-глутамилового пептида на аминокислоту, другой пептид или иной субстрат. В организме человека фермент участвует в метаболизме глутатиона – пептида, состоящего из остатков глутаминовой кислоты, цистеина, глицина, который играет важную роль во многих обменных процессах. Активность ГГТ в сыворотке крови повышается при любой патологии печени и желчных путей, и, напротив, при нормальной активности фермента вероятность заболевания печени очень мала. В зависимости от механизма повреждения печени степень увеличения активности ГГТ в сыворотке крови, как правило, заметно отличается, что позволяет успешно использовать этот маркер для дифференциальной диагностики заболеваний печени. Существенное увеличение активности ГГТ наблюдается

при холестазах, и лишь незначительное – при повреждении паренхимы печени (некрозе гепатоцитов). Гамма-глутамилтрансфераза – более информативный маркер поражения гепатобилиарной системы, чем щелочная фосфатаза. Активность ГГТ возрастает в более ранние сроки заболеваний и удерживается на повышенных уровнях более длительное время, причем относительное увеличение активности ГГТ выше, чем щелочная фосфатаза. Кроме того, ГГТ – высокоспецифичный индикатор поражения печени, поскольку в отличие от щелочной фосфатазы ее активность у здоровых детей, беременных женщин и пациентов с заболеваниями костной системы находится на уровне нормальных значений [9, 23, 38, 86].

Сывороточный билирубин. Свободный билирубин образуется при распаде эритроцитов. Свободный билирубин нерастворим, поэтому для переноса в плазме связывается с альбумином. В гепатоците он с помощью фермента уридиндифосфатглюкуронилтрансферазы связывается с глюкуроновой кислотой и в таком виде выделяется в желчь. Кишечные бактерии метаболизируют прямой билирубин в уробилиноген, который в основном выводится с калом. Меньшая часть подвергается энтерогепатической рециркуляции и выделяется с мочой. Концентрация билирубина в крови отражает функциональную транспортную способность печени. Доля прямой фракции в крови – не более 5 %. Легкое и умеренное повышение уровня билирубина в крови может быть обусловлено гемолизом, врожденными нарушениями печеночного захвата или конъюгации билирубина, или неонатальной желтухой. Уровень общего билирубина в этих случаях обычно не превышает 70 мкмоль/л. Более высокий его уровень, а тем более в сочетании с увеличением других ферментов говорит о наличии патологии печени. При наличии повреждения печени доля прямого билирубина в крови составляет не менее 50 % от общего количества, но его уровень редко превышает 500 мкмоль/л из-за экскреции прямого билирубина почками. Билирубин мочи является более чувствительным индикатором повреждения печени, чем билирубин крови. Увеличение билирубина мочи практически всегда означает сопутствующее увеличение плазменного прямого билирубина, связанного с внутрипеченочным или внепеченочным холестазом. Уровень билирубина крови имеет прогностическое значение при хронических заболеваниях печени, но не при острых поражениях [9, 23, 38, 86].

Сывороточные желчные кислоты. Холевая и хенодезоксихолевая являются первичными желчными кислотами. Они синтезируются в печени из холестерина, конъюгированного с глицином или таурином, и экскретируют-

ся с желчью. Концентрация желчных кислот плазмы является более специфичным маркером экскреторной функции печени, чем сывороточный билирубин, особенно в начальных (субклинических) стадиях заболеваний. Увеличение концентрации желчных кислот натошак высокоспецифично для повреждения печени и помогает исключить наследственные и гемолитические причины гипербилирубинемии. Наиболее высокий их уровень наблюдается при острых вирусных гепатитах и внепеченочном холестазах. Отношение холевая/хенодезоксихолевая кислота (рферентный интервал 0,5–1,0) уменьшается при хронических заболеваниях, таких как цирроз, и увеличивается при внепеченочном холестазах [9, 23, 38, 86]. G. Franco и соавт. исследовали диагностическую значимость повышения уровня желчных кислот плазмы у работников предприятий, связанных с хроническим воздействием ряда органических растворителей (толуол, ксилен, ацетон, метилхлорид и др). Рабочие основной группы подвергались хроническому воздействию этих растворителей не менее 2 лет, при этом употребляли алкоголь менее 50 мл/сут, не имели заболеваний печени и не употребляли лекарственных препаратов в течение 3 месяцев до исследования. Было установлено, что уровень сывороточных желчных кислот у пациентов основной группы значительно выше, чем в контрольной (73 % результатов выше верхнего референтного уровня, против 5 % – в контрольной группе), тогда как уровни АСТ, АЛТ, ГГТ и билирубина значимо не различались. Сделан вывод о значительно большей чувствительности этого показателя в диагностике хронической интоксикации органическими веществами. Показатель предложен в качестве средства мониторинга раннего гепатотоксического действия органических соединений [9, 23, 38, 86].

Сывороточный альбумин – основной протеин плазмы, синтезируемый печенью, являющийся важным маркером нарушения синтетической функции печени. Однако относительно длинный период полувыведения (около 20 дней) и достаточно большой циркулирующий пул альбумина ограничивают его использование для оценки хронических заболеваний печени. Кроме того, ряд факторов кроме болезней печени может способствовать нарушению синтеза альбумина: недостаточное поступление альбумина с пищей и изменение онкотического давления плазмы (гипергаммаглобулинемия) [9, 23, 38, 86].

Протромбиновое время – маркер синтетической функции печени, который может меняться при острых и хронических заболеваниях печени. Являясь ключевым параметром внешнего пути свертывания крови, протромбиновое время позволяет оценить адекватность синтеза факторов свертывания I,

II, V, VII, IX и X. Другими причинами удлинения протромбинового времени являются дефицит витамина К, терапия непрямыми антикоагулянтами или врожденный дефицит синтеза факторов свертывания. Протромбиновое время имеет прогностическое значение при острых и хронических заболеваниях печени. Наиболее выраженное его удлинение наблюдается при массивных острых гепатоцеллюлярных некрозах, ассоциированных со значительным риском фульминантной печеночной недостаточности. Также удлинение протромбинового времени является прогностически неблагоприятным при хронических заболеваниях печени, а также после наложения портосистемных анастомозов [9, 23, 38, 86].

Помимо химических и биохимических методов большое значение в диагностике поражений гепатобилиарной системы химической природы имеет ультразвуковое исследование. Ультразвуковые методы характеризуются высокой информативностью, безопасностью и широкими возможностями для скрининга и мониторинга различных патологических состояний. Нередко при ультразвуковом обследовании выявляются различные изменения печени и желчевыводящей системы у сотрудников химических предприятий без каких-либо жалоб, указывающих на дисфункцию гепатобилиарной системы, и с нормальными показателями лабораторных исследований.

Современное ультразвуковое исследование с цветным доплеровским картированием кровотока, обладающее высокой воспроизводимостью и точностью, широко используется в клинике для оценки состояния при диффузных и очаговых поражениях печени, позволяет выявлять особенности региональной гемодинамики и оценивать выраженность ее нарушений [30, 32, 33, 57]. И.В. Осадчук и соавт. изучали структуру печени и селезенки, а также особенности портальной гемодинамики у рабочих химических предприятий в зависимости от стажа по специальности. Выявили отчетливую тенденцию к увеличению размеров печени у более стажированных рабочих (при стаже более 20 лет) в сравнении с контролем. Изменения печеночной паренхимы проявлялись либо в повышении эхогенности, либо в сочетании повышенной эхогенности и неоднородности структуры. Особенностью показателей артериального кровотока является снижение индексов периферического сопротивления в группе со стажем более 20 лет. Снижение регионарного периферического сопротивления авторы объясняют декомпенсацией диффузного воспалительно-дистрофического процесса в печени в ответ на длительный контакт с гепатотоксичным агентом. При этом отмечается общий характер данного процесса для острого и хрониче-

ского вирусного гепатита, лекарственного поражения печени, жирового гепатоза. В те же сроки отмечается и достоверное увеличение объемного кровотока по воротной вене ввиду ее расширения. Однако расширения воротной вены более 13 мм не наблюдалось [57].

С.А. Brodtkin и соавт. сравнивали диагностическую значимость ультразвукового метода исследования и биохимических параметров крови у пациентов, подвергающихся профессиональному воздействию перхлорэтилена. Уровень трансаминаз отклонялся от нормы на 19 % в основной группе и на 4 % в контрольной, тогда как диффузные изменения паренхимы печени на УЗИ в основной группе выявлялись на 67 % и на 39 % в контрольной и хорошо коррелировали со сроком экспозиции перхлорэтилена. Авторы делают заключение, что ультразвуковой метод является более чувствительным в выявлении профессиональных поражений печени, чем оценка уровня трансаминаз. Чувствительность УЗИ в выявлении стеатоза, в том числе и от воздействия профессиональных факторов, составляет около 90 % [78]. В других исследованиях [46, 70, 80, 85] также установлена низкая чувствительность повышения уровня трансаминаз для оценки гепатотоксического действия ксенобиотиков. В этих условиях именно ультразвуковые методы могут оказать существенную помощь в ранней диагностике профессиональных поражений гепатобилиарной системы.

Таким образом, химические вещества промышленного происхождения, обладая избирательной гепатоксичностью либо воздействуя на печень и желчевыводящие пути опосредованно, вмешиваясь в метаболизм клеток, белковый, липидный обмен, синтез ферментов, инициируя дисбаланс антиоксидантных и прооксидантных систем, нарушая процессы нейровегетативной регуляции и гомеостаза, могут не только стать одной из основных причин формирования гепатобилиарной патологии у детей, проживающих в неблагоприятных санитарно-гигиенических условиях, но и изменить ее типичное течение, т.е. привести к патоморфозу заболевания. На территориях экологического неблагополучия игнорирование экологической составляющей в генезе заболеваний приводит к недостаточной эффективности диагностических и лечебных мероприятий. На данных территориях становится актуальным выбор ранних диагностических критериев гепатобилиарной патологии, обусловленной неблагоприятным влиянием химических факторов среды обитания.

Согласно исследованиям О.Ю. Устиновой, А.И. Аминовой, О.А. Маклаковой, проведенным в ФГУН «ФНЦ МПТ УРЗН Роспотребнадзора», формирование ГБД на территориях санитарно-гигиенического неблагоприятия

гополучия происходит на фоне контаминации биосред промышленными токсикантами, обладающими гепатотоксичностью либо опосредовано влияющими на функцию гепатобилиарной системы, что может обуславливать патоморфоз заболевания, особенности клинической симптоматики, морфофункционального состояния печени и желчевыводящих путей и клинико-лабораторных показателей [8, 25, 26, 33, 68].

У детей с гепатобилиарными нарушениями, проживающих на территориях с высокой техногенной нагрузкой (группа I), в отличие от детей, проживающих на территориях с удовлетворительным санитарно-гигиеническим состоянием среды обитания (группа II), в крови обнаруживаются ароматические углеводороды (бензол, толуол, О-ксилол, этилбензол), отмечается превышение референсных значений и показателей у детей с ГБД, формирующихся в условиях санитарно-гигиенического благополучия, содержания фенола и его производных (М-крезол) в 1,26 и 41,4 раза соответственно (табл. 4.1.14), ацетона и формальдегида в 1,5–2,0 раза и 9,0 раз соответственно ($p<0,02$), концентрация марганца в 1,6 раза ($p<0,02$), свинца – в 1,3 раза ($p<0,00$), хрома в 1,8 раза ($p<0,00$), чем в группе II. Идентификация бензола в крови сопровождается значительным возрастанием содержания фенола в моче ($0,715\pm0,24$ мг/дм³), уровень которого практически в 3 раза превышали фоновые показатели ($p<0,24$) (приложение А, табл. 1).

Как показали проведенные в ФГУН «ФНЦ МПТ УРЗН Роспотребнадзора» исследования у больных с гепатобилиарными нарушениями, проживающих в условиях санитарно-гигиенического неблагополучия, при высоком содержании в биосредах химических веществ промышленного происхождения (группа I) заболевание протекает латентно, с минимально выраженной клинической симптоматикой. Болевой синдром регистрируется только у трети больных, отсутствует его четкая локализация. Боли в верхней половине живота встречаются в 2,5 раза реже, чем у детей с ГБД, проживающих в более благоприятных санитарно-гигиенических условиях (группа II) ($p<0,04$) (рис. 4.1.2).

У больных с контаминацией биосред промышленными токсикантами эпизодические абдоминалгии имеют ноющий характер и чаще не связаны с приемом пищи. Вероятность иррадиации болей в правую подлопаточную область у них отмечается в 2 раза выше, чем у детей, проживающих в экологически благоприятных условиях. Последние реже жалуются на боли в животе после физической нагрузки ($7,22\pm1,35$ % против $20\pm4,81$ %, $p<0,02$) (приложение А, табл. 2).

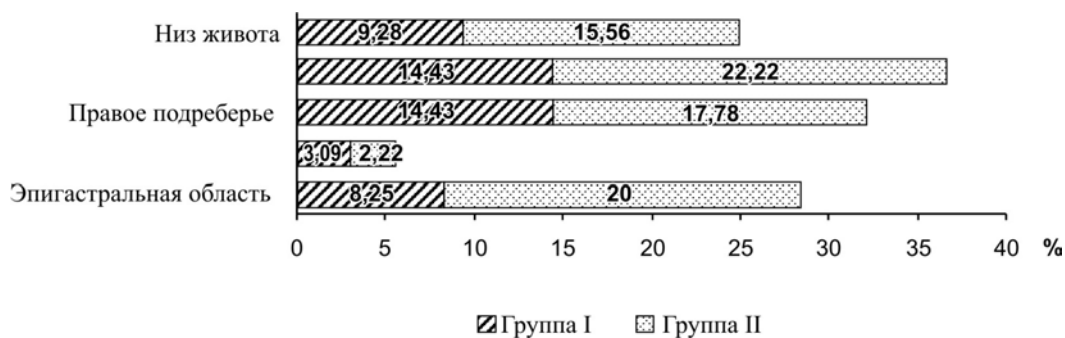


Рис. 4.1.2. Локализация болевого синдрома у детей с гепатобилиарными нарушениями обеих групп

У детей с гепатобилиарными нарушениями, проживающими в неблагоприятных санитарно-гигиенических условиях, в отличие от детей, проживающих на территориях с более благоприятной средой обитания, в 85 % случаев имеет место измененный аппетит, который в половине случаев сопровождается неприятным гнилостным запахом изо рта, отмечается избирательность в выборе пищи ($47,42 \pm 5,03$ и $37,78 \pm 7,06$ %, $p=0,28$, $OR=1,26$), отрыжка кислым ($5,15 \pm 0,99$ и $2,22 \pm 0,65$ % соответственно, $p=0,42$, $OR=2,32$) и непереносимость острой пищи ($24,74 \pm 3,75$ и $20 \pm 4,81$ % соответственно, $p=0,53$, $OR=1,24$). В то же время эпизодические рвоты у них встречаются в 3 раза реже, а непереносимость жирной пищи – в 2,5 раза (приложение А, табл. 3).

В клинической картине на первый план выступают жалобы астено-вегетативного характера (приложение А, табл. 4), в 6 раз чаще отмечались ночные поты ($p<0,04$), в 2 раза – плаксивость ($p<0,02$) и ночные страхи ($p<0,05$), реже – быстрая утомляемость и сонливость ($p=0,01$).

Гепатобилиарные нарушения сопровождаются малыми клиническими признаками сенсibilизации, такими как пероральный дерматит (в виде трещин в углах рта) ($13,4 \pm 2,34$ и $6,67 \pm 1,87$ %, $p<0,24$, $OR=2,17$), в то время как классические симптомы аллергии в виде кожного зуда для них, как правило, не характерны (рис. 4.1.3).

Неблагоприятный перинатальный анамнез чаще отмечается у детей с ГБД, проживающих в условиях внешнесредовой экспозиции промышленными токсикантами, каждый 6-й ребенок рождается от преждевременных родов ($16,04 \pm 2,59$ и $6,38 \pm 1,75$ %, $p<0,1$, $OR=2,51$), является 2–3-м ребенком в семье ($35,85 \pm 4,43$ и $17,02 \pm 4,15$ %, $p<0,02$, $OR=2,11$) (высокий паритет родов). У матерей во время беременности чаще отмечаются токсикозы, неф-

ропатии, патологические прибавки веса, анемии, обострения хронических заболеваний (рис. 4.1.4).

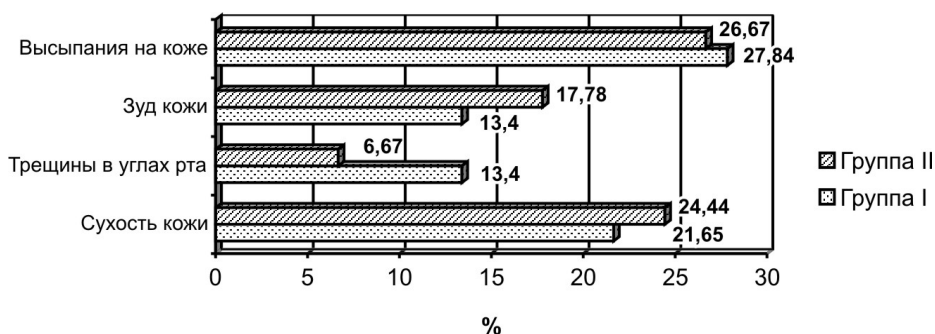


Рис. 4.1.3. Аллергические изменения кожи у детей с гепатобилиарными нарушениями

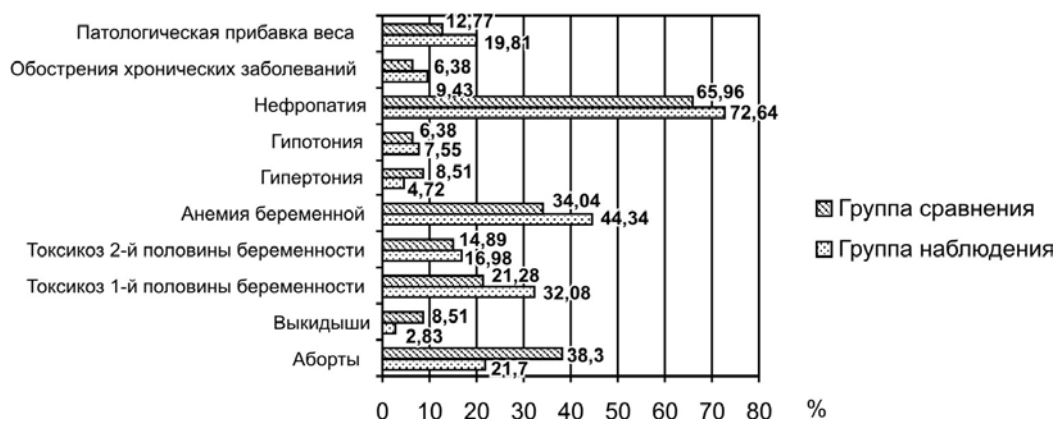


Рис. 4.1.4. Акушерско-гинекологический анамнез у матерей детей с гепатобилиарными нарушениями

Важным этиологическим фактором становится позднее прикладывание к груди – через несколько суток ($10,64 \pm 2,79$ и $1,89 \pm 0,36$ %, $p < 0,02$, $OR = 1,1$), что, возможно, наряду с экологическими факторами способствует удлинению сроков гипербилирубинемии новорожденного (более 10 дней), которая встречается в 3 раза чаще, чем у детей, родившихся на территориях с благоприятной санитарно-гигиенической обстановкой ($11,34 \pm 2,03$ и $4,44 \pm 1,28$ %, $p < 0,18$, $OR = 2,55$). В посланатальный период для детей с гепатобилиарными нарушениями и контаминацией биосред

характерна железодефицитная анемия ($25,77 \pm 3,86$ и $13,33 \pm 3,47$ % соответственно, $p < 0,1$, $OR = 1,93$), частые острые респираторные инфекции ($10,31 \pm 1,86$ и $2,22 \pm 0,65$ %, $p < 0,09$, $OR = 4,64$) (приложение А, табл. 5).

Несомненно, нарушения режимных моментов, таких как низкая двигательная активность, несоблюдение диеты и нерегулярное питание, могут потенцировать действие неблагоприятных внешнесредовых факторов, способствовать реализации механизмов нейрорефлекторной дисрегуляции (приложение А, табл. 6).

Кроме того, неблагоприятные внешнесредовые факторы могут увеличить риск реализации генетической предрасположенности. Так, у данной категории больных желчекаменная болезнь у родственников 1-й и 2-й линии встречается в 2,3 раза чаще ($5,15 \pm 0,99$ и $2,22 \pm 0,65$ %, $p < 0,42$, $OR = 2,39$), а наличие аллергических заболеваний у близких родственников регистрируются у каждого третьего ребенка.

Несомненно, неблагоприятные социальные условия оказывают потенцирующий синергентный эффект на риск формирования ГБД на территориях санитарно-гигиенического неблагополучия. Так, проживание в частных домах ($p < 0,01$) с печным или центральным водяным отоплением и естественными источниками водоснабжения увеличивает риск возникновения болезней гепатобилиарной системы почти в 3,5 раза, расположение домов вблизи промышленных предприятий и транспортных магистралей – в 2 раза, низкий уровень подушевого дохода (менее 2000 рублей в месяц) – в 3,4 раза ($7,55 \pm 1,34$ и $2,13 \pm 0,61$ %, $p < 0,45$, $OR = 2,22$), отдых во время каникул без выезда с городских территорий – в 1,3 раза ($26,8 \pm 3,95$ и $20 \pm 4,81$ %, $p < 0,38$, $OR = 1,34$) (приложение А, табл. 7).

Дополнительным неблагоприятным этиологическим фактором является широкое использование в питании воды из естественных источников водоснабжения, таких как колодец или родник (приложение А, табл. 8).

Низкий подушевой доход и экономия на питании в семьях детей с ГБД на территориях санитарно-гигиенического неблагополучия ($38,68 \pm 4,57$ и $27,66 \pm 5,87$ %, $p < 0,19$, $OR = 1,4$) сказываются и на качестве питания. Так, только у половины детей с гепатобилиарными нарушениями в рационе питания присутствуют молочные и кисломолочные продукты, отмечается редкое употребление сыров, содержащих необходимые для функции печени аминокислоты ($6,38 \pm 1,75$ и $19,81 \pm 3,06$ %, $p < 0,04$), молока ($8,51 \pm 2,29$ и $16,04 \pm 2,59$ %, $p < 0,21$), белки которого хорошо связывают в организме токсины, способствуя их более быстрому обезвреживанию (приложение А, табл. 9).

Таким образом, для больных с гепатобилиарными нарушениями, проживающих на территориях с повышенной техногенной нагрузкой, клиническая картина заболевания не имеет специфичности, четкие статистически значимые дифференциально-диагностические признаки отсутствуют. В то же время необходимо отметить, что имеющийся симптомокомплекс не соответствовал классической клинической картине дисфункции желчного пузыря и сфинктера Одди. Для больных характерен умеренный неинтенсивный болевой синдром, без четкой локализации и зависимости от приема пищи и физической нагрузки, избирательный аппетит, отрыжка кислым и непереносимость жирной пищи. У данного контингента больных актуальными становятся жалобы астено-вегетативного характера в виде ночных потов, плаксивости и ночных страхов.

Среди этиологических факторов приоритетными становятся неблагоприятный перинатальный анамнез, затянувшаяся желтуха новорожденного, несоблюдение основных навыков здорового образа жизни (гиподинамия, нарушение режима и рациона питания), отягощенная наследственность по желчекаменной болезни и аллергопатологии. Актуализируется роль социальных факторов в формировании ГБД на территориях санитарно-гигиенического неблагополучия. Увеличивается значимость таких социальных показателей, как проживание в частном доме с печным или центральным водяным отоплением и естественными источниками водоснабжения; использование в питании воды из колодца или родника; низкий доход семьи, редкое наличие в пищевом рационе молочных и кисломолочных продуктов (сыра).

Особенности этиопатогенетических механизмов развития патологии гепатобилиарной системы обуславливают формирование специфических клинических признаков заболевания.

При отсутствии статистически значимых отличий антропометрических данных у детей, проживающих в разных санитарно-гигиенических условиях, на территориях с длительной внешнесредовой экспозицией промышленных токсикантов наблюдается более выраженная симптоматика: чаще наблюдаются периорбитальные тени ($77,56 \pm 2,75$ и $65,69 \pm 4,43$ %, $p < 0,04$, $OR = 1,18$), при врачебном осмотре субиктеричность кожи регистрируется в 3,6 раз чаще ($6,38 \pm 1,75$ и $1,77 \pm 0,32$ %), склер – в 1,4 раза ($17,02 \pm 4,15$ и $12,39 \pm 2,02$ %), расширение венозной сети на груди выявлялось в 1,8 раза ($7,08 \pm 1,23$ и $4,26 \pm 1,2$ %, $OR = 1,66$). Гиперпигментация в области желчного пузыря выявляется только в данной когорте больных ($1,77 \pm 0,32$ и 0 %).

Для детей с гепатобилиарными нарушениями, проживающих в условиях неблагоприятной экологической обстановки, характерно наличие зуда без видимых изменений кожи, который не отмечается в группе сравнения ($3,21 \pm 0,49$ и 0 ± 0 %, $p < 0,07$) (приложение А, табл. 10). При обследовании полости рта у них в 1,6 раза чаще регистрируются распространенный кариес ($28,32 \pm 3,78$ и $17,02 \pm 4,15$ %, $p < 0,13$, $OR = 1,66$), диффузный налет на языке желтоватого цвета ($56,7$ и $47,9$ %, $OR = 1,32$).

Для ГБД, формирующейся у детей с контаминацией биосред, в отличие от ГБД у детей без контаминации организма промышленными токсикантами, характерна полиорганность поражения. Изменения выявляются со стороны дыхательной (рассеянные сухие хрипы и жесткое дыхание) и сердечно-сосудистой системы (приглушенность сердечных тонов ($5,31 \pm 0,94$ против $2,13 \pm 0,61$ %, $p < 0,37$, $OR = 2,5$), систолический шум на верхушке ($10,62 \pm 1,77$ и $8,51 \pm 2,29$ %, $p < 0,69$, $OR = 1,25$) и точке Боткина ($7,08 \pm 1,23$ и $6,38 \pm 1,75$ %, $p < 0,87$, $OR = 1,11$).

Гастроэнтерологическая симптоматика представлена более выраженными сопутствующими признаками дисфункции кишечника в виде метеоризма ($OR = 2,08$), пальпаторная болезненность околопупочной области ($42,48 \pm 4,55$ и $25,53 \pm 5,58$ %, $p < 0,04$, $OR = 1,66$). В то же время частота выявления гепатомегалии не зависела от условий проживания детей.

Локальные точечные симптомы, диагностически значимые для воспалительных заболеваний желчного пузыря, статистически достоверно чаще фиксировались у детей с ГБД и контаминацией биосред промышленными токсикантами: болезненность в точке Ортнера–Грекова ($31,86 \pm 4,05$ и $14,89 \pm 3,72$ %, $p < 0,03$, $OR = 2,14$) в 2 раза, в точках Боаса – в 2,1 раза ($8,85 \pm 1,5$ и $4,26 \pm 1,2$ % соответственно, $p < 0,31$, $OR = 2,08$), Мерфи – в 1,2 раза ($23,89 \pm 3,39$ и $19,15 \pm 4,55$ % соответственно, $p < 0,51$, $OR = 1,25$) (приложение А, табл. 11).

Нарушение желчеотделения, латентные признаки билиарной недостаточности в виде склонности к запорам более свойственны детям, проживающим в экологически неблагоприятных условиях (приложение А, табл. 12).

Таким образом, при ГБД, обусловленных длительным воздействием промышленных токсикантов, отсутствуют четкие дифференциально-диагностические физикальные признаки заболевания, более характерны признаки эндогенной интоксикации (периорбитальные тени), наличие зуда без кожных высыпаний (как признак холестаза), метеоризм и пальпаторная болезненность в околопупочной области живота (как признак дисбиотических

нарушений) и наличие болевых точек Ортнера–Грекова и Боаса, относящиеся к правостороннему реактивному вегетативному и ирритативному синдромам, свидетельствующих о более длительном и часто рецидивирующем характере гепатобилиарных нарушений.

Промышленные токсиканты, обладая многосторонним, полиорганным действием на молекулярном, клеточном, тканевом и системном уровнях организма, могут инициировать специфические клинико-лабораторные сдвиги, и, следовательно, модифицировать патогенетические механизмы формирования ГБД у детей, проживающих на территории с неудовлетворительным санитарно-гигиеническим состоянием среды обитания.

В данной когорте больных, в отличие от традиционного течения ГБД, не отягощенного неблагоприятным воздействием внешнесредовых факторов, наблюдается снижение количества эритроцитов ($p<0,02$) и содержания гемоглобина в общеклиническом анализе крови, отмечаются анизоцитоз, нейтрофилез ($p<0,03$), удлинение времени начала свертывания крови (в 1,5 раза), увеличение концентрации тромбоцитов ($p<0,00$) при сниженном их среднего объема ($p<0,001$) (приложение А, табл. 13). Специфическая гепатотоксичность промышленных токсикантов обуславливает нарушения синтетической функции печени в виде диспротеинемии (снижение $\alpha 2$ - и β -фракций белка ($p<0,001$) и снижения содержания уровня глюкозы ($4,277\pm 0,102$ и $4,5\pm 0,177$ ммоль/дм³ соответственно, $p<0,00$) по сравнению с детьми с ГБД, без контаминации биосред.

Патогенетически значимым для детей с ГБД, обусловленными воздействием промышленных токсикантов, являются нарушения баланса антиоксидантной и прооксидантной систем. Метаболическая дезадаптация представлена снижением антиоксидантной активности плазмы крови ($35,961\pm 1,266$ %, $p<0,04$) и увеличением содержания продуктов пероксидации – малонового диальдегида плазмы ($2,812\pm 0,293$ и $2,742\pm 0,177$ мкмоль/см³, $p<0,69$). Повышается концентрация дельта-аминолевулиновой кислоты в моче ($0,014\pm 0,001$ мкмоль/см³) по сравнению с физиологической нормой, что свидетельствует о высоком уровне токсикантной нагрузки организма (приложение А, табл. 14).

Формирование ГБД у детей на территориях санитарно-гигиенического неблагополучия происходит на фоне изменений иммунологической реактивности, обусловленной иммунопатологическим действием промышленных токсикантов [44, 45].

При данном заболевании высокий уровень сенсibilизации сопровождается снижением противовоспалительного цитокина – интерлейкина 10

($5,008 \pm 2,245$ и $8,952 \pm 3,223$ пг/см³, $p < 0,03$), интерферона- γ ($5,008 \pm 2,245$ и $8,952 \pm 3,223$ пг/см³ в группе сравнения, $p < 0,03$) по отношению к детям с ГБД без контаминации биосред химическими веществами техногенного происхождения, что указывает на иммуносупрессию и нарушение взаимодействия между Т-лимфоцитами и нелимфоидными клетками. Возможно именно срывом иммунологического контроля можно объяснить увеличение антител класса А к глиадину ($6,628 \pm 2,935$ и $2,63 \pm 2,506$ ед./см³ соответственно, $p < 0,02$), так как при отсутствии установленного диагноза целиакии это свидетельствует о формировании иммунно-опосредованного целиакоподобного синдрома (приложение А, табл. 15).

Таким образом, у детей с гепатобилиарными нарушениями и контаминацией биосред токсикантами промышленного происхождения отсутствуют выраженные отклонения гомеостатических систем, что указывает на преимущественно функциональный характер гепатобилиарных нарушений. В то же время неблагоприятный фон в виде железодефицитной анемии, нарушения обмена белков, дезадаптация систем оксидации и пероксидации, начальные признаки воспаления (нейтрофилез, уменьшение уровня противовоспалительного интерлейкина-10) сочетающиеся с иммуносупрессией (снижение уровня гамма-интерферона, увеличение содержания иммуноглобулинов А к глиадину) являются неблагоприятными прогностическими признаками, свидетельствующими о прогредиентном течении заболевания с высоким риском трансформации функциональных расстройств в органическое поражение гепатобилиарной системы.

Данные неблагоприятные тенденции отражают характерные морфофункциональные нарушения. Так, при проведении фракционного дуоденального зондирования регистрируются не только те изменения, которые выявляются у больных вне зависимости от условий проживания (гипертонус сфинктера Одди и пузырного протока в сочетании с укорочением времени истечения пузырной желчи, что свидетельствует о наличие гипермоторно-гипертонического варианта дискинезии желчевыводящих путей), но и типичные только для пациентов с контаминацией биосред (приложение А, табл. 16).

У них значительно чаще регистрируются гипертонус сфинктеров, преимущественно сфинктера желчного пузыря (Люткенса) ($p < 0,02$) и сфинктера Миррици ($p < 0,05$), повышение давления во внутривнутрипеченочных желчных ходах ($p < 0,39$), гиперкинез желчного пузыря (рис. 4.1.5–4.1.8).

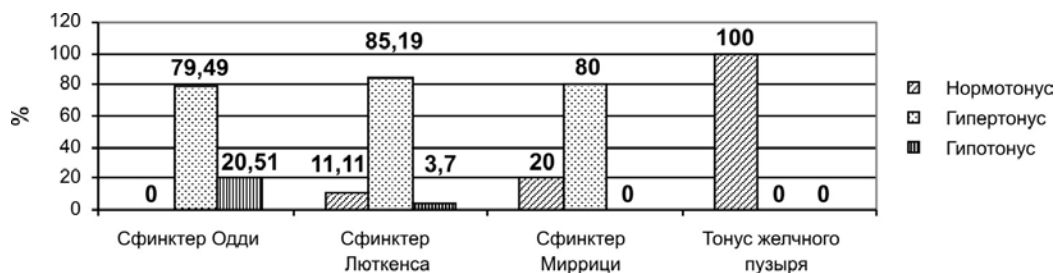


Рис. 4.1.5. Тонус сфинктеров и желчного пузыря у пациентов группы I

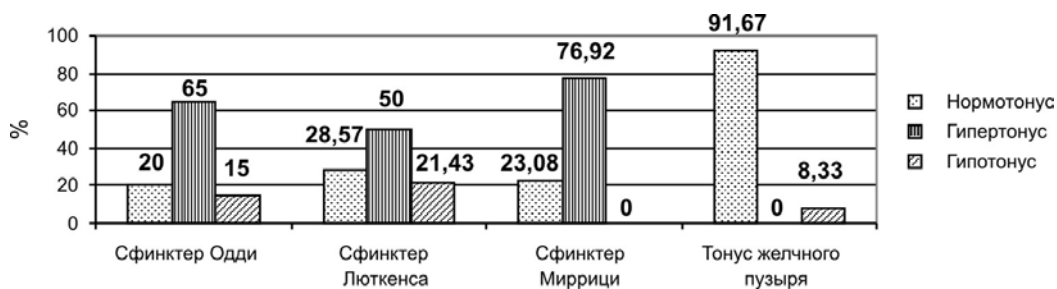


Рис. 4.1.6. Тонус сфинктеров и желчного пузыря у пациентов группы II



Рис. 4.1.7. Показатель уровня давления у пациентов с гепатобилиарными нарушениями

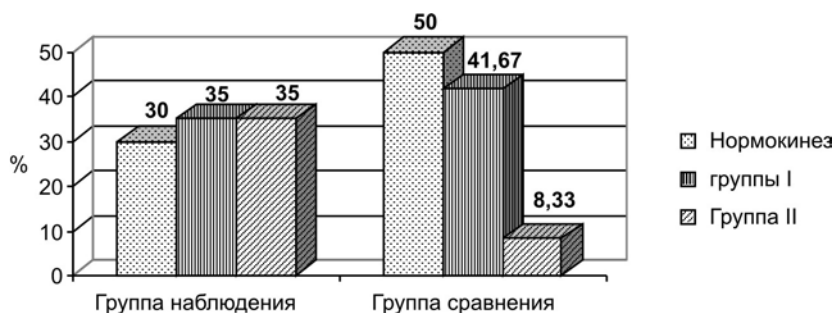


Рис. 4.1.8. Сократительная способность желчного пузыря у пациентов с гепатобилиарными нарушениями

При ультразвуковом исследовании желчного пузыря у данного контингента пациентов, в отличие от больных без контаминации биосред выявляется увеличение линейных размеров правой доли печени ($119,70 \pm 11,67$ и $109,12 \pm 14,82$ мм ($p < 0,034$)) (приложение, табл. 17) при отсутствии изменений качественных показателей (эхоструктуры и эхогенности), что свидетельствует о преимущественно функциональном характере нарушений.

У детей с контаминацией биосред химическими токсикантами промышленного происхождения практически в 3 раза достоверно чаще встречаются реактивные изменения печени ($p < 0,05$), характеризующиеся утолщением стенок сосудов портальной системы и печеночных вен (рис. 4.1.9).

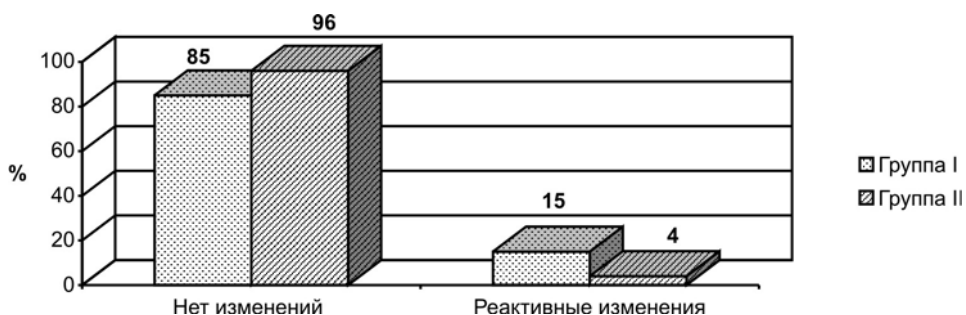


Рис. 4.1.9. Наличие реактивных изменений печени у детей с гепатобилиарными нарушениями

Регистрируется достоверное увеличение размеров хвоста поджелудочной железы ($19,57 \pm 1,57$ и $17,449 \pm 2,617$ мм соответственно, $p < 0,01$), что косвенно указывает либо на реакцию поджелудочной железы на токсикантную нагрузку, либо на вероятностный рефлюкс печеночной фракции желчи при гипертонусе сфинктеров Одди и Люткенса (приложение, табл. 16)

У трети больных при ультразвуковом исследовании фиксируются признаки желудочной дискинезии в виде наличия анэхогенного содержимого, в то время как у детей без контаминации данный показатель составляет 16,7 % у детей группы II ($p < 0,001$) (рис. 4.1.10).

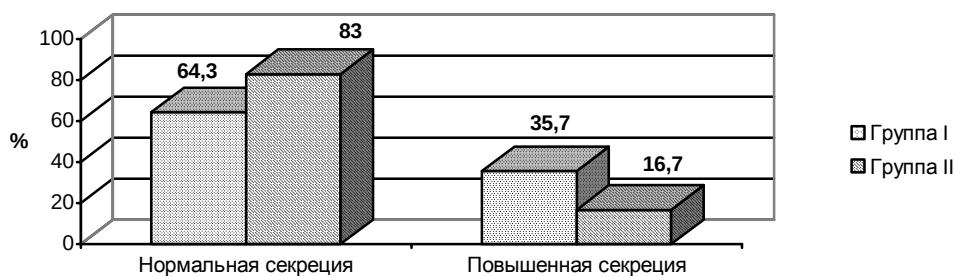


Рис. 4.1.10. Данные секреции в желудке у детей с гепатобилиарными нарушениями

Гипертонус сфинктеров является причиной достаточно частого (более, чем в 2 раза) обнаружения на УЗИ признаков дисхолии, в свою очередь, дисхолия становится первым этапом формирования воспаления стенок желчного пузыря ($p < 0,029$) (рис. 4.1.11).

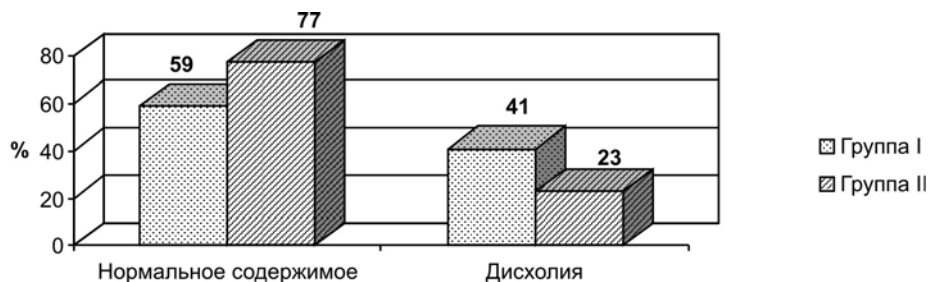


Рис. 4.1.11. Состояние содержимого желчного пузыря у детей с гепатобилиарными нарушениями

Учитывая специфику моторно-тонических нарушений желчного пузыря (гипертонус сфинктеров и гиперкинез желчного пузыря) у детей с ГБД и высоким содержанием в крови химических веществ техногенного происхождения, были предложены новые интегральные ультразвуковые показатели, которые позволяют комплексно оценить характер имеющихся дисфункций и проследить их динамику в катамнезе (приложение В).

При проведении функционального исследования желчного пузыря с помощью желчегонного завтрака у детей с ГБД и контаминации биосред,

в отличие от неотягощенного течения заболевания, обнаруживается увеличение показателей объемного расхода желчи и среднего объема желчи, выделенной в ответ на пробный завтрак ($p<0,001-0,001$), что подтверждало гиперкинетический тип гепатобилиарных дисфункций. При этом значительно укорачивалось время максимального сокращения желчного пузыря ($p<0,04$) (приложение А, табл. 18).

Таким образом, гепатобилиарные нарушения преимущественно по гипертонически-гиперкинетическому типу у детей с контаминацией биосред промышленными токсикантами сочетаются с ультразвуковыми признаками увеличения правой доли печени и хвоста поджелудочной железы, реактивных печеночных изменений и повышенной секреции в желудке. Характерной особенностью для них становится наличие дисхолии в виде плотного осадка, занимающего половину объема желчного пузыря.

Наряду со специфическим гепатотоксическим воздействием промышленных контаминант на гепатобилиарную систему формирование патологии печени и желчного пузыря, особенно функционального характера, происходит и вследствие нарушений нейровегетативной регуляции желчного пузыря, которые, в свою очередь, также могут развиваться на фоне нейротоксического действия химических веществ техногенного происхождения.

У больных с гепатобилиарными нарушениями, проживающих на экологически неблагоприятных территориях, на фоне исходной эйтонии (60,5 %) отмечается преобладание центрального контура регуляции над местным ($ИЦ>1$) ($1,17\pm0,04$ против $0,85\pm0,05$ в группе сравнения, $p<0,05$) (рис. 5.10), что свидетельствует о фоновом напряжении адаптационно-компенсаторных механизмов по гуморально-метаболическому типу, которое уравнивается усиленной работой регуляторного парасимпатического звена (ПВ $4508,09\pm2314,35$ против $1348,78\pm835,23$ мс соответственно, $p<0,006$) (рис. 4.1.12).

При исходной ваготонии у больных с контаминацией биосред промышленными токсикантами, свидетельствующей об имеющихся дезадаптивных процессах в организме, наблюдаются достоверно более низкие значения показателей, характеризующих регуляторное адаптивное звено вегетативной нервной системы (ПВ $2617,1\pm1312,37$ против $17220,73\pm9453,52$ мс в группе II, $p<0,003$), чем у детей с ГБД, проживающих в благоприятных санитарно-гигиенических условиях, что указывает на выраженный дисбаланс и перенапряжение этого отдела.

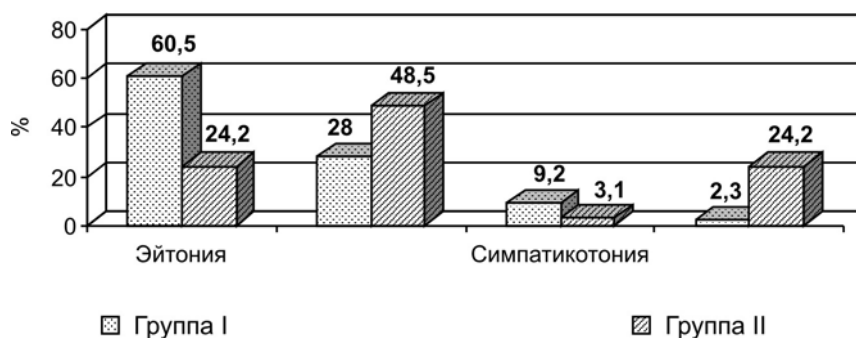


Рис. 4.1.12. Исходный вегетативный тонус у детей с гепатобилиарными нарушениями

При наличии исходной симпатикотонии, встречаемой в 3 раза чаще у детей с контаминацией биосред промышленными токсикантами, появляются признаки перенапряжения и срыва компенсаторных механизмов, что свидетельствует о неадекватно слабом ответе адаптационного и гуморально-метаболического звеньев (ГВ $929,26 \pm 341,91$ против $2187,53 \pm 1002,21$ мс, $p < 0,001$; СВ $1055,46 \pm 754,35$ и $2359,21 \pm 1342,92$ соответственно, $p < 0,007$) (рис. 4.1.13).

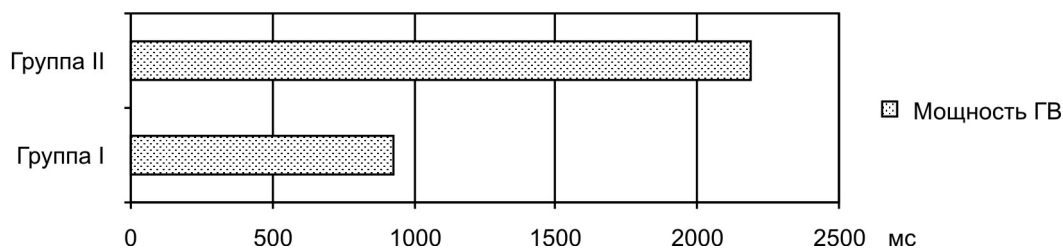


Рис. 4.1.13. Активность функционирования гуморально-метаболического звена у детей с гепатобилиарными нарушениями и разным уровнем контаминации биосред

У детей с гепатобилиарными нарушениями и контаминацией биосред при исходной гиперсимпатикотонией отмечалось значительное снижение всех показателей вегетативного спектра в отличие от группы II (ИЦ $0,59 \pm 0,32$ против $2,24 \pm 1,43$ мс, $p < 0,02$; ИВСП $0,65 \pm 0,25$ против $1,92 \pm 1,12$ мс, $p < 0,02$; СИЦ $1,71 \pm 1,12$ мс против $4,05 \pm 2,31$ мс соответственно, $p < 0,04$), что характеризовало более глубокие нарушения вегетативной регуляции в виде перенапряжения адаптационных процессов.

На фоне разнонаправленных значений исходного тонуса у больных с ГБД у детей с ГБД и контаминацией биосред промышленными токсикантами в отличие от больных с неотягощенным влиянием химических контаминант течением заболевания преобладает асимпатотонический тип вегетативной реактивности в ответ на проведение стандартной ортостатической пробы (рис. 4.1.14), что свидетельствует о срыве адаптационно-компенсаторных механизмов, происходящих на фоне воздействия химических веществ техногенного происхождения. Гиперсимпатикотоническая реактивность, отражающая процессы напряжения регуляторных систем, отмечается в основном у детей с ГБД на территориях с удовлетворительной санитарно-гигиенической обстановкой.

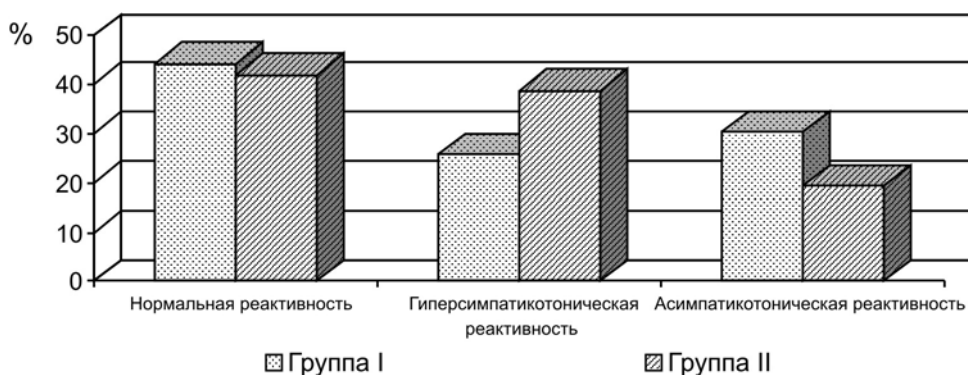


Рис. 4.1.14. Вегетативная реактивность у детей с гепатобилиарными нарушениями

В то же время у детей с ГБД и контаминацией биосред нормальные значения вегетативной реактивности обеспечиваются более напряженным функционированием парасимпатического звена вегетативной нервной системы при примерно уравнивающем участии центрального гуморально-метаболического контура регуляции (мощность ПВ $3037,62 \pm 1436,21$ и $5438,22 \pm 2043,61$ мс, $p < 0,04$) (рис. 4.1.15).

В то же время гиперсимпатикотоническая реактивность, преобладающая у детей с высоким содержанием в крови промышленных токсикантов, обеспечивается выраженным напряжением симпатического и особенно гуморально-метаболического звеньев при адекватном ответе регуляторного звена. У больных с данным типом реактивности и контаминацией биосред химическими токсикантами промышленного происхождения отмечаются достоверно более низкие значения показателей, характеризующих центральный контур регуляции (ГВ $1886,08 \pm 1164,51$ и $3567,43 \pm 1176,02$, $p < 0,03$; СВ $2912,38 \pm 1034,61$ и $5463,82 \pm 2498,49$ соответственно, $p < 0,05$), что свидетельствует о снижении резерва адаптивных реакций, перенапряжении и срыве компенсаторных механизмов.

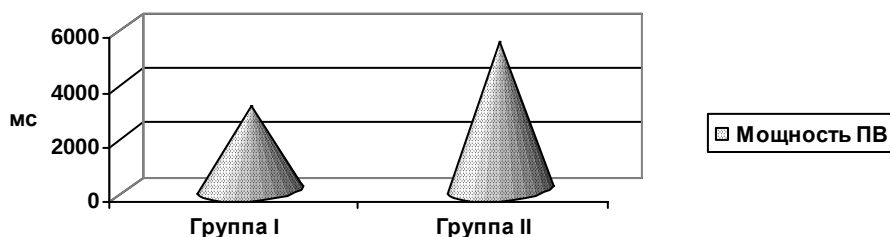


Рис. 4.1.15. Мощность парасимпатического звена у детей с гепатобилиарными нарушениями после проведения ортостатической пробы

У больных, проживающих в условиях санитарно-гигиенического неблагополучия, в отличие от группы II при асимпатикотонической реактивности определяется резкое снижение показателей адаптационного и гуморально-метаболического звеньев (СВ $2209,54 \pm 957,53$ мс и $4109,91 \pm 2315,16$ мс, $p < 0,05$; СИЦ $3,40 \pm 2,34$ и $5,31 \pm 2,22$ соответственно, $p < 0,05$), что свойственно выраженному срыву адаптационно-компенсаторных процессов.

Таким образом, у детей с ГБД и контаминантной нагрузкой биосред изменения функционирования разных звеньев вегетативной нервной системы носят более выраженный характер, так как повышенное содержание токсикантов представляет собой дополнительный стрессорный фактор и является причиной перенапряжения и «истощения» адаптационно-компенсаторных систем, регулирующих гомеостаз.

На фоне напряжения механизмов вегетативной адаптации и формирования дезадаптивных процессов происходит изменение физиологических и патофизиологических функциональных взаимосвязей между системами организма по типу десинхронизации, синергизма либо антагонизма.

Жалобы диспепсического характера (измененный аппетит $p < 0,001$, отрыжка кислым $p < 0,023$, рвота съеденной пищей $p < 0,032$) у больных, проживающих в неблагоприятной санитарно-гигиенической обстановке, закономерно сочетаются с гиперсекреторными и гипертоническими нарушениями в двенадцатиперстной кишке и желчном пузыре. Болевой синдром достоверно чаще возникает на фоне гиперкинеза внепеченочных желчных ходов ($p < 0,031$) и/или повышения объема дуоденальной желчи ($p < 0,02$). В то же время абдоминалгии ноющего характера, как правило не характерны для гипертонуса сфинктера Люткенса, однако достоверно чаще выявляются у больных с данным характером дискинетических расстройств при контаминации биосред ($p < 0,001$).

Патогенетически взаимосвязаны между собой сухость кожи с признаками гипотензией печеночных ходов ($p<0,006$), кожных высыпаний – с увеличением объема дуоденальной желчи ($p<0,015$) и скоростью истечения пузырной желчи ($p<0,025$). Нехарактерный профиль болевого синдрома в эпигастральной области отмечается у больных с большими объемами пузырной желчи ($p<0,037$), боли в околопупочной области – у детей с дуоденостазом ($p<0,008$). Гепатомегалия сочетается с признаками гипертонуса сфинктера Одди ($p<0,024$) и повышенным объемом содержимого холедохус-фазы ($p<0,043$), что свидетельствует о наличии у ребенка дуоденостаза. Установлена прямая взаимосвязь гипермоторного типа дискинезии желчного пузыря с появлением болевого синдрома в рефлексогенных болевых точках Мерфи ($p<0,03$), Керра ($p<0,03$) и болезненностью в зоне Шоффара ($p<0,042$).

Между хроническим патологическим состоянием билиарного тракта и повышенным уровнем токсикантов в организме детей имеется определенная достоверная зависимость, выражающаяся в формировании дополнительных корреляционных связей между лабораторными показателями патологии желчевыводящих путей и негативным изменением основных показателей гомеостаза (приложение, табл. 19). Прослеживается взаимосвязь лабораторных показателей патологии билиарного тракта и маркеров воспаления с активацией клеточного звена иммунитета, но взаимосвязь активации иммунитета коррелируется не только с воспалительными изменениями, но и с показателями сенсibilизации организма. Также установлено, что в условиях контаминации биосред патологический процесс в билиарном тракте может протекать сочетанно с интоксикационными сдвигами на фоне неспецифической сенсibilизации организма в отсутствие активности инфекционных агентов, что обуславливает более тяжелое и затяжное течение местных альтернативных процессов. Кроме того, установлены возможные взаимосвязи повышения продуктов перекисного окисления липидов в крови с показателями холестаза, хронического воспалительного процесса в ЖКТ, клеточной активации иммунитета и неспецифической сенсibilизации, что может быть объяснено патогенетическими особенностями действия контаминант.

Необходимо отметить, что патологический процесс у детей с патологией билиарного тракта в условиях отсутствия негативного воздействия токсикантов протекает с преимущественным развитием процессов воспаления на фоне активации клеточного звена иммунитета в результате воздействия инфекционных факторов. Прослеживаемые корреляционные связи показателей сенсibilизации и интоксикации имеют внутригрупповой харак-

тер, не связанный с негативными изменениями лабораторных показателей билиарной системы (приложение, табл. 20).

Системное действие промышленных токсикантов проявляется на всех уровнях функционирования организма, вносит свой вклад в модификацию клинической картины, клинико-лабораторных и морфофункциональных показателей, что наглядно демонстрируют математические модели причинно-следственных взаимосвязей «маркеров экспозиции» (контаминация биосред) и «маркеров ответа» (клиническая симптоматика, лабораторные, функциональные тесты).

Проживание на территориях с неблагоприятной санитарно-гигиенической обстановкой среды обитания способствует раннему формированию астеновегетативного синдрома, признаки которого находятся в причинно-следственных взаимосвязях с повышенным уровнем в крови ароматических углеводородов (О-ксилол), ацетона, альдегидов, фенола. Жалобы на гипергидроз кистей и стоп определяются при содержании фенола О-ксилола в крови выше референтных значений ($0,107 \pm 0,049$ мг/дм³, $p < 0,006$ и $0,05 \pm 0,037$ мг/дм³, $p < 0,03$ соответственно); ухудшение памяти – при увеличении концентрации ацетальдегида ($0,068 \pm 0,82$ мг/дм³, $p < 0,02$).

Также отмечается достоверная взаимосвязь между характеристикой болевого синдрома и экспрессией содержания в крови отдельных токсикантов: фенола ($0,123 \pm 0,188$ мг/дм³, $p < 0,015$) при абдоминалгиях в правом подреберье, формальдегида при непереносимости жирной пищи (в 5 раз превышение референтных значений ($p < 0,05$), при наличии диспепсических расстройств в виде тошноты и периодической рвоты ($0,104 \pm 0,241$ мг/дм³, $p < 0,026$), при жалобах на зуд и высыпания на коже ($0,0718 \pm 0,032$ мг/дм³, $p < 0,007$).

Наблюдается формирование прямых взаимосвязей наличия высыпаний аллергического характера на коже с уровнем этилбензола в крови ($p < 0,001$), субиктеричности склер – с повышением содержания марганца в крови (выше в 2,4 раза относительно референтных значений ($p < 0,019$)); увеличение переднешейных и заднешейных лимфатических узлов с наличием в крови О-ксилола ($p < 0,01$), локальная болезненность в рефлексорных точках желчного пузыря (Боаса, Ортнера–Грекова) с повышенным содержанием ацетона ($p < 0,049$), О-ксилола ($p < 0,044$) и хрома в крови ($p < 0,006$), плотный фрагментарный стул и склонность к запорам – при увеличении содержания ацетона, толуола и формальдегида крови ($p < 0,008$) и фенола, формальдегида крови ($p < 0,027$) соответственно.

Свойственные детям с ГБД нарушения биохимического, метаболического и иммунологического гомеостаза также зависят от уровня содержания промышленных токсикантов в крови.

Определяются прямые и обратные корреляционные зависимости между снижением концентрации гемоглобина в эритроците и содержанием в крови О-ксилола ($r=-0,18$, $p<0,04$), повышением активности АСАТ и уровнем фенола ($r=0,41$, $p<0,00$), количеством сывороточного железа и уровнем ацетона и формальдегида ($r=-0,29$, $p<0,01$), показателем железосвязывающей способности крови и концентрацией в крови О-ксилола ($r=0,83$, $p<0,00$), толуола ($r=0,84$, $p<0,00$) и фенола ($r=-0,35$, $p<0,05$), коэффициентом насыщения трансферрина и уровнем О-ксилола и толуола в крови ($r=0,77$, $p<0,00$).

Со стороны иммунологических показателей крови характерны корреляционные зависимости между повышенной продукцией иммуноглобулина А и наличием в крови М-крэзола ($r=0,37$, $p<0,03$), стимуляцией выработки интерлейкинов 10 и высоким уровнем толуола в крови ($r=0,8$, $p<0,00$).

Согласно данным математического моделирования причинно-следственных взаимосвязей между контаминантной нагрузкой биосред и параметрами морфофункционального состояния гепатобилиарной системы установлена зависимость уровня в крови ацетальдегида ($0,056\pm 0,026$ мг/дм³, $p<0,013$), ацетона ($0,037\pm 0,016$ мг/дм³, $p<0,013$), формальдегида ($0,06\pm 0,043$ мг/дм³, $p<0,045$) с формированием гипертензии в двенадцатиперстной кишке, бензола – с замедленным опорожнением желчного пузыря ($0,005\pm 0,004$ мг/дм³, $p<0,001$), толуола с большими объемами выделенной печеночной фракции желчи ($r=0,5$, $p<0,01$), скорости ее истечения ($r=0,45$, $p<0,03$) и временем выделения печеночной фракции желчи ($r=0,53$, $p<0,00$), хрома с ускоренным опорожнением желчного пузыря ($r=0,5$, $p<0,03$).

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о том, что ароматические углеводороды и ацетальдегид оказывают влияние на развитие дистонических нарушений гепатобилиарных дисфункций у детей, проживающих в условиях промышленного загрязнения среды обитания.

Корреляционный анализ между содержанием химических веществ техногенного происхождения в биосредах организма у детей с ГБД и показателями ультразвукового исследования печени, желчевыводящих путей, поджелудочной железы и желудка также доказывает патогенетическую значимость контаминации биосред промышленными токсикантами для формирования гепатобилиарной патологии. Так, повышение в крови бензола и толуола сопровождается снижением объема выделенной пузырной желчи

($p<0,04$) и объемного расхода желчи ($p<0,004$), удлинением времени сокращения желчного пузыря ($p<0,05$).

Анализ взаимосвязи показателей кардиоинтервалографии [2, 10] и содержанием в крови химических веществ техногенного происхождения у детей с гепатобилиарными нарушениями, проживающих на территориях санитарно-гигиенического неблагополучия, устанавливает зависимость параметров, характеризующих напряжение адаптационно-компенсаторных процессов, с повышенным уровнем ацетона (СВ1) ($p<0,05$), хрома (СВ1) ($p<0,03$), О-ксилола (%ГВ2, ИН2) ($p<0,05$), фенола (ГВ2) ($p<0,001$) и толуола в крови (ИН1) ($p<0,02$). Показатели неадекватного ответа регуляторного звена, свидетельствовавшие о резком снижении функционирования парасимпатического звена ВНС в ортопробе, имеют прямую корреляционную зависимость с повышенным содержанием в крови бензола (%ПВ2) ($p<0,02$), ацетона (ПВ2) ($p<0,05$), хрома (рNN50) ($p<0,02$), а показатели, отражающие срыв адаптационно-компенсаторных механизмов, достоверно связаны с высоким уровнем в крови свинца (ИН2, СВ2) ($p<0,05$) и бензола (%ГВ1, ИН2) ($p<0,05$).

Таким образом, течение гепатобилиарных дисфункций у детей, проживающих в условиях неблагоприятной санитарно-гигиенической обстановки, имеет специфические особенности, касающиеся как клинической картины, так и показателей клинико-лабораторных и морфофункциональных методов исследования. Комплекс нарушений, определяемых у данной когорты детей, свидетельствует о преобладании функциональных нарушений, обусловленных как непосредственным влиянием промышленных токсикантов на печень и желчевыводящую систему, так и опосредованно, через воздействие на оксидантно-противооксидантную систему, обмен веществ, нейро-вегетативные механизмы регуляции.

Характерно увеличение в крови уровня химических веществ техногенного происхождения, таких как ароматические углеводороды (бензол, толуол, О-ксилол, этилбензол), в концентрациях, статистически достоверно превышающих фоновые/референтные уровни (в 1,26 и 41,4 раза соответственно); формальдегида в 1,5 раза выше значений у больных, проживающих на территориях с удовлетворительным санитарно-гигиеническим состоянием среды обитания, и в 9 раз выше фоновых показателей; содержания ацетона (превышение фонового показателя в 2 раза ($p<0,02$); уровня в крови марганца (в 1,6 раза, $p<0,02$), свинца – (в 1,3 раза, $p<0,001$), хрома (в 1,8 раза, $p<0,001$), по сравнению с данными у детей с неотягощенным течением ГБД; повышение в моче фенола (в 3 раза по отношению к фоновому уровню).

Особенностями анамнестических данных являются: отягощенный перинатальный анамнез (нефропатии, анемии и гестозы в период беременности у матери, преждевременные роды), затянувшаяся желтуха новорожденного; аллергологический анамнез в виде экссудативного диатеза на первом году жизни; снижение иммунологической резистентности (частые острые респираторные заболевания); наличие наследственного фактора по болезням желчного пузыря у матери; редкое занятие физкультурой и спортом.

Особенности условий проживания и социально-экономического статуса семьи представлены следующими данными: проживание в частном доме с печным или центральным водяным отоплением и естественными источниками водоснабжения; использование в питании воды из колодца или родника; низкий доход семьи, а также редкое употребление молочных и кисломолочных продуктов, способствовавшее развитию гепатобилиарных нарушений.

Отмечается отсутствие специфических клинических симптомов, характерных для течения ГБД на территориях социально-гигиенического неблагополучия. Наблюдаются периорбитальные тени, зуд без кожных высыпаний, легкий диффузный желтоватый налет на языке и болезненность в околопупочной области живота и болевых точек Ортнера–Грекова и Боаса.

Клинико-лабораторными признаками формирования ранних стадий заболеваний печени и желчного пузыря являются: изменения показателей обмена железа (снижение гемоглобина, гематокрита, уровня железа, повышение неполной железосвязывающей способности в сыворотке крови), тромбоцитарного звена гемостаза (повышение тромбокрита, снижение среднего объема), нарушение функционирования гепатобилиарной системы (снижение общего билирубина в сыворотке крови), оксидантно-прооксидантных (снижение АОА и повышение МДА в плазме крови) и метаболических (повышение ДАЛК в моче) процессов.

Со стороны иммунологических показателей характерна дестабилизация регуляторных иммунологических механизмов, проявлявшаяся повышенным уровнем общей сенсibilизации; снижением уровней цитокиновых показателей (интерлейкинов 10, интерферона- γ), а также повышенным содержанием антител класса А к глиадину.

Морфофункциональными особенностями гепатобилиарных дисфункций у детей, проживающих на территориях санитарно-гигиенического неблагополучия, являются: признаки гипертонуса сфинктера Одди и сфинктера Люткенса, гипертензии внутрипеченочных протоков, гипокинеза желчного пузыря, увеличение правой доли печени и хвоста поджелудочной

железы; реактивные печеночные изменения, повышенная секреция в желудке, дисхолия в виде плотного осадка, занимающего половину объема желчного пузыря, увеличение объемного расхода желчи и увеличение максимального объема желчи при проведении пробы с желчегонным завтраком.

Указанные симптомокомплекс, клинико-лабораторные сдвиги и нарушения морфофункционального состояния печени и желчевыводящих путей сопровождаются выраженными вегетативными дисфункциями. Определяются изменения функционирования разных звеньев вегетативной нервной системы в виде напряжения и перенапряжения регуляторного и адаптационных звеньев с экономически неэффективным участием в процессах адаптации центрального контура (гуморально-метаболического звена).

Имеющиеся особенности формирования гепатобилиарных дисфункций у детей, проживающих на территориях санитарно-гигиенического неблагополучия, необходимо учитывать при планировании диагностических и лечебно-профилактических мероприятий.

Ранними маркерами гепатобилиарных нарушений у детей с контаминацией биосред токсикантами промышленного происхождения являются:

- на этапе сбора жалоб – наличие жалоб на эпизодические ноющие боли в животе без четкой локализации и не связанные с приемом пищи; избирательный аппетит, отрыжка кислым и непереносимость острой пищи; плаксивость, ночные страхи и потливость кистей и стоп; трещины в углах рта;
- на этапе изучения анамнеза – отягощенный перинатальный анамнез (нефропатии, анемии и гестозы в период беременности у матери, преждевременные роды), затянувшаяся желтуха новорожденного в анамнезе; экссудативный диатез на первом году жизни; снижение иммунологической резистентности (частые острые респираторные заболевания); проживание в частном доме с печным или центральным водяным отоплением и естественными источниками водоснабжения; использование в питании воды из колодца или родника; низкий доход семьи; редкое наличие в пищевом рационе молочных и кисломолочных продуктов;
- при визуальном исследовании – наличие на фоне интоксикационного и аллергического синдромов, проявляющихся периорбитальными тенями и зудом без высыпаний, легкого диффузного желтоватого налета на языке и болезненности околопупочной области и болевых точек Ортнера–Грекова и Боаса;
- при лабораторном исследовании – наличие повышенных уровней токсикантов в организме (ароматические углеводороды, фенол и его производные, ацетон, формальдегид, марганец, свинец и хром); изменений пока-

зателей обмена железа (снижение гемоглобина, гематокрита, уровня железа, повышение неполной железосвязывающей способности в сыворотке крови); нарушений тромбоцитарного звена гемостаза (повышение тромбокрита, снижение среднего объема); при биохимическом исследовании снижение общего билирубина в сыворотке крови, нарушение оксидантно-прооксидантных (снижение АОА и повышение МДА в плазме крови) и метаболических (повышение ДАЛК в моче) процессов, изменение регуляторных иммунологических механизмов (повышение уровня общей сенсibilизации; снижение уровней интерлейкинов 10 и интерферона- γ , повышение содержанием антител класса А к глиадину);

- при функциональных исследованиях:

- при проведении многофракционного дуоденального зондирования – наличие гипертонуса сфинктера Одди и сфинктера Люткенса на фоне гипертонии печеночных ходов и гипокинеза желчного пузыря;

- при ультразвуковом исследовании органов желудочно-кишечного тракта – увеличение правой доли печени и хвоста поджелудочной железы, реактивные печеночные изменения и повышенная секреция в желудке, наличие дисхолии в виде плотного осадка, занимающего половину объема желчного пузыря;

- при динамическом ультразвуковом исследовании с пробным желчегонным завтраком – гиперкинетический тип гепатобилиарных нарушений, проявлявшийся увеличением объемного расхода желчи; увеличением максимального объема желчи, выделенной в ответ на желчегонный завтрак, и снижением времени максимального сокращения желчного пузыря на пищевой раздражитель;

- при исследовании кардиоинтервалографии – перенапряжение и «истощение» адаптационно-компенсаторных систем, регулирующих гомеостаз.

Приложения к главе 4

Приложение А

Таблица 1

**Содержание химических токсикантов промышленного происхождения
в биосредах больных с гепатобилиарными нарушениями (мг/дм³)**

Токсикант	Биосреда	Референтный/ фоновый уровень	Группа I	Группа II	<i>p</i>	% проб выше группы сравнения	% проб ниже группы сравнения
Ацетальдегид	кровь	0,078 ±0,009	0,031 ±0,005	0,037 ±0,01	0,32	30,9	69,1
Ацетон	кровь	0,037 ±0,007	0,035 ±0,012	0,019 ±0,006	0,02*	52,1	47,9
Бензол	кровь	0	0,022 ±0,01	0,0 ±0,0	0,00*	100	0
Марганец	кровь	0,0109	0,030 ±0,006	0,019 ±0,003	0,02*	58,7	41,3
М-крезол	кровь	0,0056 ±0,0019	0,232 ±0,078	0,07 ±0,889	0,05*	78,3	15,2
Никель	кровь	0,14	0,136 ±0,048	0,122 ±0,02	0,44	51,5	48,5
О-ксилол	кровь	0	0,018 ±0,008	0,0 ±0,0	0,00*	18,5	0
Свинец	кровь	0,1	0,12 ±0,022	0,091 ±0,012	0,00*	56,0	44,0
Толуол	кровь	0	0,016 ±0,009	0,0 ±0,0	0,00*	44,4	0
Фенол	кровь	0,057 ±0,019	0,072 ±0,011	0,005 ±0,064	0,00*	100	0
Фенол	моча	0,28 ±0,021	0,715 ±0,24	0,554 ±0,151	0,24	46,2	53,8
Формальдегид	кровь	0,005 ±0,0014	0,044 ±0,008	0,023 ±0,006	0,00*	63,8	36,2
Фторид-ион	моча	0,415 ±0,087	0,29 ±0,058	0,285 ±0,086	0,91	43,5	56,5
Хром	кровь	0,014	0,027 ±0,017	0,015 ±0,003	0,00*	55,9	44,1
Этилбензол	кровь	0	0,001 ±0,001	0,0 ±0,0	0,23	1,6	0

Примечание: *p** – достоверность различий показателей сравниваемых групп

Таблица 2

**Характеристика болевого синдрома у детей
с гепатобилиарными нарушениями (%)**

Характеристика болевого синдрома	Группа I	Группа II	<i>p</i>	OR (+)	OR (-)
Боли в животе	29,9±4,22	33,33±6,68	0,68	0,9	1,05
Давящие боли	6,19±1,17	11,11±2,97	0,29	1,84	0,54
Колющие боли	7,22±1,35	17,78±4,39	0,06	0,41	1,13
Ноющие боли	25,77±3,86	37,78±7,06	0,14	0,68	1,19
Постоянные боли	1,03±0,21	4,44±1,28	0,19	0,23	1,04
Схваткообразные боли	6,19±1,17	8,89±2,43	0,56	0,7	1,03
Эпизодические боли	17,53±2,91	24,44±5,55	0,33	0,72	1,09
Иррадиация боли в правую половину грудной клетки	4,12±0,8	2,22±0,65	0,57	1,86	0,98
Возникающие до еды	11,34±2,03	11,11±2,97	0,97	1,02	1,0
Возникающие после еды	17,53±2,91	28,89±6,17	0,12	0,61	1,16
Не связанные с приемом пищи	19,59±3,17	22,22±5,19	0,72	0,88	1,03
После жирной пищи	17,53±2,91	17,78±4,39	0,97	0,99	1,0
После острой пищи	5,15±0,99	6,67±1,87	0,72	0,77	1,02
После психо- эмоционального стресса	4,12±0,8	4,44±1,28	0,93	0,93	1,0
После физической нагрузки	7,22±1,35	20±4,81	0,02*	0,36	1,16

Примечание: *p** – достоверность различий показателей сравниваемых групп

Таблица 3

Диспепсические жалобы у больных гепатобилиарной патологией (%)

Диспепсические жалобы	Группа I	Группа II	<i>p</i>	OR (+)	OR (-)
Аппетит снижен	27,84±4,05	35,56±6,88	0,35	0,78	1,12
Аппетит повышен	9,28±1,7	13,33±3,47	0,46	0,7	1,05
Избирательный аппетит	47,42±5,03	37,78±7,06	0,28	1,26	0,84
Неприятный запах изо рта	40,21±4,85	42,22±7,33	0,82	0,95	1,03
Ощущение горечи во рту	4,12±0,8	6,67±1,87	0,51	0,62	1,03
Ощущение кома при глотании	1,03±0,21	0±0	0,49	-	0,99

Окончание табл. 3

Диспепсические жалобы	Группа I	Группа II	<i>p</i>	OR (+)	OR (-)
Непереносимость острой пищи	24,74±3,75	20±4,81	0,53	1,24	0,94
Непереносимость жирной пищи	21,65±3,42	28,89±6,17	0,35	0,75	1,1
Отрыжка съеденной пищей	8,25±1,53	8,89±2,43	0,9	0,93	1,01
Отрыжка горьким	1,03±0,21	0±0	0,49	-	0,99
Отрыжка кислым	5,15±0,99	2,22±0,65	0,42	2,32	0,97
Отрыжка тухлым	2,06±0,41	4,44±1,28	0,42	0,46	1,02
Отрыжка воздухом	15,46±2,63	20±4,81	0,5	0,77	1,06
Тошнота на голодный желудок	19,56±3,17	22,22±5,19	0,72	0,88	1,03
Тошнота после еды	11,34±2,03	8,89±2,43	0,66	1,28	0,97
Рвота с примесью желчи	5,15±0,99	6,67±1,87	0,72	0,77	1,02
Рвота приносит облегчение	6,19±1,17	11,11±2,97	0,31	0,56	1,06
Рвота съеденной пищей	6,19±1,17	8,89±2,43	0,56	0,7	1,03
Рвота после еды	4,12±0,8	13,33±3,47	0,05*	0,31	1,11
Слюнотечение по ночам	14,43±2,49	13,33±3,47	0,86	1,08	0,99
Чувство тяжести после еды в правом подреберье	9,28±1,7	15,56±3,95	0,27	0,6	1,07
Вздутие живота	8,25±1,53	13,33±3,47	0,34	0,62	1,06
Урчание в животе	20,62±3,3	28,89±6,17	0,28	0,71	1,12
Запоры	15,46±2,63	20±4,81	0,5	0,77	1,06
Неустойчивый стул	13,4±2,34	17,78±4,39	0,49	0,75	1,05

Примечание: *p** – достоверность различий показателей сравниваемых групп

Таблица 4

**Жалобы астеновегетативного характера
у больных гепатобилиарной патологией (%)**

Жалобы	Группа I	Группа II	<i>p</i>	OR (+)	OR (-)
Слабость	10,31±1,86	13,33±3,47	0,6	0,77	1,03
Быстрая утомляемость	15,46±2,63	28,89±6,17	0,06	0,54	1,19
Сонливость	4,12±0,8	13,33±3,47	0,05*	0,31	1,11
Головные боли	27,84±4,05	37,78±7,08	0,23	0,74	1,16
Головокружения	6,19±1,17	15,56±3,95	0,07	0,4	1,11
Непереносимость транспорта	22,68±3,53	22,22±5,19	0,95	1,02	0,99
Эмоциональная лабильность	15,46±2,63	15,56±3,95	0,99	0,99	1,0

Окончание табл. 4

Жалобы	Группа I	Группа II	<i>p</i>	OR (+)	OR (-)
Плаксивость	39,18±4,8	20±4,81	0,02*	1,96	0,76
Раздражитель-ность	35,05±4,59	37,78±7,06	0,75	0,93	1,04
Общая потливость	19,59±3,17	17,78±4,39	0,8	1,1	0,98
Потливость кистей и стоп	22,68±3,53	17,78±4,39	0,51	1,28	0,94
Ночные поты	13,4±2,34	2,22±0,65	0,04*	6,03	0,89
Беспокойный сон	14,43±2,49	24,44±5,55	0,15	0,59	1,13
Ночные страхи	25,77±3,86	11,11±2,97	0,05*	2,32	0,84

Примечание: *p** – достоверность различий показателей сравниваемых групп

Таблица 5

Перенесенные инфекционные и соматические заболевания в анамнезе у больных гепатобилиарной патологией (%)

Соматический и инфекционный анамнез	Группа I	Группа II	<i>p</i>	OR (+)	OR (-)
Затянувшаяся желтуха новорожденного	11,34±2,03	4,44±1,28	0,18	2,55	0,93
Частые ОРВИ (4–6 раз в год)	10,31±1,86	28,89±6,17	0,01*	0,36	1,26
Частые ОРВИ (более 6 раз в год)	10,31±1,86	2,22±0,65	0,09	4,64	0,92
Пневмония	18,56±3,05	24,44±5,55	0,42	0,76	1,08
Обструктивный бронхит	18,56±3,05	20±4,81	0,84	0,93	1,02
Анемия	25,77±3,86	13,33±3,47	0,1	1,93	0,86
Дизентерия	2,06±0,41	2,22±0,65	0,95	0,93	1,0
Сальмонеллез	3,09±0,6	0±0	0,23	-	0,97
Ветряная оспа	42,45±4,71	57,45±7,18	0,09	0,74	1,35
Краснуха	0,94±0,18	12,77±3,27	0,00*	0,07	1,14
Скарлатина	1,89±0,36	0±0	0,34	-	0,98
Аскаридоз	3,09±0,6	6,67±1,87	0,32	0,46	1,04
Энтеробиоз	5,15±0,99	11,11±2,97	0,2	0,46	1,07
Дисбактериоз кишечника	12,26±2,07	19,15±4,55	0,26	0,64	1,09
Невроз	8,25±1,53	13,33±3,47	0,34	0,62	1,06

Примечание: *p** – достоверность различий показателей сравниваемых групп

Таблица 6

Факторы риска формирования гепатобилиарных нарушений (%)

Анамнез	Группа I	Группа II	<i>p</i>	OR (+)	OR (–)
Занятия физкультурой и спортом 1–2 раза в неделю	55,66±4,75	29,79±6,14	0,0*	1,87	0,63
Занятия физкультурой и спортом ежедневно	4,72±0,87	4,26±1,2	0,9	1,11	1,0
Занятия физкультурой и спортом редко	23,58±3,47	42,55±7,18	0,02*	0,55	1,33
Ночной сон меньше 8 часов	10,31±1,86	11,11±2,97	0,88	0,93	1,01
Нерегулярный режим питания	19,59±3,17	24,44±5,55	0,51	0,8	1,06
Несоблюдение диеты	18,56±3,05	28,89±6,17	0,17	0,64	1,15

Примечание: *p** – достоверность различий показателей сравниваемых групп

Таблица 7

Условия проживания больных гепатобилиарными нарушениями (%)

Показатели	Группа I	Группа II	<i>p</i>	OR (+)	OR (–)
Благоустроенная квартира	59,43±4,64	78,72±4,92	0,02*	0,75	1,91
Частный дом	22,64±3,37	6,38±1,75	0,01*	3,55	0,83
Общежитие	1,89±0,36	0±0	0,34	-	0,98
Коммунальная квартира	2,83±0,53	4,26±1,2	0,65	0,67	1,01
Жилая площадь более 10 м ² на человека	53,61±5,01	57,78±7,33	0,64	0,93	1,1
Жилая площадь менее 10 м ² на человека	17,53±2,91	15,56±3,95	0,77	1,13	0,98
Газовая кухонная плита	87,74±2,07	89,36±2,79	0,77	0,98	1,15
Печь	0,94±0,18	0±0	0,5	-	0,99
Электрическая кухонная плита	11,32±1,93	10,64±2,79	0,9	1,06	0,99
Центральное водоснабжение	69,07±4,31	73,33±5,88	0,6	0,94	1,16
Естественный водоисточник	14,43±2,49	4,44±1,28	0,08	3,25	0,9
Печное (угольное) отопление	14,15±2,34	6,38±1,75	0,17	2,22	0,92
Центральное водяное отопление	50±4,81	36,17±6,78	0,11	1,38	0,78
Центральное паровое отопление	34,91±4,38	57,45±7,18	0,01*	0,61	1,53
Проживание вблизи промышленных предприятий более 500 м	80,19±3,06	76,6±5,26	0,61	1,05	0,85
Проживание вблизи промышленных предприятий до 500 м	17,92±2,83	8,51±2,29	0,13	2,11	0,9
Проживание на расстоянии менее 50 м от транспортной магистрали	21,7±3,27	27,66±5,87	0,42	0,78	1,08
Проживание на расстоянии 50–100 м от транспортной магистрали	26,42±3,74	27,66±5,87	0,87	0,96	1,02
Проживание на расстоянии более 100 м от транспортной магистрали	51,89±4,81	44,68±7,26	0,41	1,16	0,87

Примечание: *p** – достоверность различий показателей сравниваемых групп

Таблица 8

**Источники воды для питья и приготовления пищи у больных
гепатобилиарными нарушениями (%)**

Показатели	Группа I	Группа II	<i>p</i>	OR (+)	OR (-)
Водопроводная вода без фильтра	26,42±3,74	29,79±6,14	0,67	0,89	1,05
Водопроводная вода с фильтром	33,96±4,32	31,91±6,38	0,8	1,06	0,97
Бутилированная вода	15,09±2,47	19,15±4,55	0,53	0,79	1,05
Колодец	11,32±1,93	0±0	0,02*	–	0,89
Родниковая вода	12,26±2,07	0±0	0,01*	–	0,88

Примечание: *p** – достоверность различий показателей сравниваемых групп

Таблица 9

**Часто употребляемые продукты питания больными
с гепатобилиарными нарушениями в обеих группах (%)**

Периодичность	Группа I	Группа II	<i>p</i>	OR (+)	OR (-)
Кефир (йогурт)					
Ежедневно	20,75±3,17	27,66±5,87	0,35	0,75	1,10
Через день	26,42±3,74	17,02±4,15	0,21	1,55	0,89
1 раз в неделю	13,21±2,21	12,77±3,27	0,94	1,03	0,99
Редко	14,15±2,37	12,77±3,27	0,82	1,11	0,98
Творог					
Ежедневно	7,55±1,34	4,26±1,22	0,45	1,77	0,97
Через день	18,87±2,95	10,64±2,79	0,2	1,77	0,97
1 раз в неделю	34,91±4,38	36,17±6,78	0,88	0,97	1,02
Редко	14,15±2,34	17,02±4,15	0,65	0,83	1,03
Сыр					
Ежедневно	10,38±1,79	19,15±4,55	0,14	0,54	1,11
Через день	16,98±2,72	25,53±5,58	0,22	0,67	1,11
1 раз в неделю	23,58±3,47	19,15±4,55	0,54	1,23	0,94
Редко	19,81±3,06	6,38±1,75	0,04*	3,10	0,86
Молоко					
Ежедневно	38,68±4,57	34,04±6,59	0,58	1,14	0,93
Через день	12,26±2,07	19,15±4,55	0,26	0,64	1,09
1 раз в неделю	9,43±1,65	10,64±2,79	0,82	0,89	1,01
Редко	16,04±2,59	8,51±2,29	0,21	1,88	0,92
Мясо					
Ежедневно	38,68±4,57	46,81±7,31	0,35	0,83	1,15
Через день	24,53±3,57	12,77±3,27	0,1	1,92	0,87
1 раз в неделю	6,6±1,19	8,51±2,29	0,67	0,78	1,02
Редко	5,66±1,03	10,64±2,79	0,27	0,53	1,06
Колбасы					
Ежедневно	20,75±3,74	23,4±5,26	0,71	0,89	1,03
Через день	16,98±2,72	21,28±4,92	0,53	0,80	1,05
1 раз в неделю	14,15±2,34	17,02±4,15	0,65	0,89	1,03
Редко	23,58±3,47	19,15±4,55	0,54	1,23	0,95

Окончание табл. 9

Периодичность	Группа I	Группа II	<i>p</i>	OR (+)	OR (-)
Рыба					
Ежедневно	4,72±0,87	4,26±1,2	0,9	1,11	1,0
Через день	12,26±2,07	10,64±2,79	0,77	1,15	0,98
1 раз в неделю	40,57±4,64	31,91±6,38	0,31	1,27	0,87
Редко	17,92±2,83	19,15±4,55	0,86	0,94	1,02
Консервы					
Ежедневно	0,94±0,18	2,13±0,61	0,55	0,44	1,01
Через день	3,77±0,7	0±0	0,18	-	0,96
1 раз в неделю	11,32±1,93	12,77±3,27	0,8	0,89	1,02
Редко	48,11±4,81	42,55±7,18	0,52	1,13	0,90
Овощи					
Ежедневно	55,66±4,75	61,7±6,94	0,49	0,90	1,16
Через день	14,15±2,34	12,77±3,27	0,82	1,11	0,98
1 раз в неделю	5,66±1,03	4,26±1,2	0,72	1,33	0,99
Редко	4,72±0,87	2,13±0,61	0,45	2,22	0,97
Фрукты					
Ежедневно	53,77±4,79	59,57±7,07	0,51	0,90	1,14
Через день	19,81±3,06	12,77±3,27	0,29	1,55	0,92
1 раз в неделю	7,55±1,34	8,51±2,29	0,84	0,89	1,01
Редко	0±0	2,13±0,61	0,29	0,0	1,02
Хлеб, выпечка					
Ежедневно	66,04±4,32	78,72±4,92	0,11	0,84	1,60
Через день	8,49±1,5	2,13±0,61	0,14	3,99	0,93
1 раз в неделю	0,94±0,18	0±0	0,5	-	0,99
Редко	3,77±0,7	0±0	0,18	-	0,96

Примечание: *p** – достоверность различий показателей сравниваемых групп

Таблица 10

Состояние кожи у детей с гепатобилиарными нарушениями (%)

Показатели	Группа I	Группа II	<i>p</i>	OR (+)	OR (-)
Локальная сухость кожи	23,01±3,3	23,4±5,26	0,96	0,98	1,01
Тотальная сухость кожи	14,16±2,27	10,64±2,79	0,55	1,33	0,96
Трещины в углах рта, «заеды»	4,42±0,79	4,26±1,2	0,96	1,04	1,0
Высыпания на коже	10,62±1,77	10,64±2,79	1,0	1,0	1,0
Высыпания на коже с зудом	11,5±1,9	8,51±2,29	0,58	1,35	0,97
Зуд без высыпаний на коже	3,21±0,49	0±0	0,07	0	0,97

Примечание: *p** – достоверность различий показателей сравниваемых групп

Таблица 11

**Наличие болевых точек и зон на поверхности тела у больных
с гепатобилиарными нарушениями (%)**

Показатели	Группа I	Группа II	<i>p</i>	OR (+)	OR (-)
Точка Боаса	8,85±1,5	4,26±1,2	0,31	2,08	0,95
Точка Маккензи	3,54±0,64	2,13±0,61	0,64	1,66	0,99
Точка Алиева	0±0	2,13±0,61	0,12	0	1,02
Зона Шаффара	6,19±1,08	10,64±2,79	0,33	0,58	1,05
Точка Бергмана	1,77±0,32	0±0	0,36	-	0,98
Точка Харитоновна	3,54±0,64	6,38±1,75	0,42	0,55	1,03
Френикус синдром	0±0	2,13±0,61	0,12	0	1,02
Точка Кера	27,43±3,71	25,53±5,58	0,8	1,07	0,97
Точка Мерфи	23,89±3,39	19,15±4,55	0,51	1,25	0,94
Точка Ортнера–Грекова	31,86±4,05	14,89±3,72	0,03*	2,14	0,8

Примечание: *p** – достоверность различий показателей сравниваемых групп

Таблица 12

**Нарушения функции кишечника у детей
с гепатобилиарными нарушениями (%)**

Показатели	Группа I	Группа II	<i>p</i>	OR (+)	OR (-)
Ежедневный стул	64,6±4,26	70,21±6,14	0,49	0,92	1,19
Стул через день	17,7±2,72	8,51±2,29	0,14	2,08	0,9
Запоры более 2 дней	6,19±1,08	8,51±2,29	0,6	0,73	1,03
Оформленный стул	76,99±3,3	74,47±5,58	0,73	1,03	0,9
Кашецеобразный стул	2,65±0,48	0±0	0,2	–	0,97
«Овечий» стул	3,54±0,64	2,13±0,61	0,64	1,66	0,99

Примечание: *p** – достоверность различий показателей сравниваемых групп

Таблица 13

**Результаты исследования общеклинических и биохимических
показателей крови детей с гепатобилиарными нарушениями**

Показатель	Физ. норма	Группа I	Группа II	<i>p</i>	% проб выше группы II	% проб ниже группы II
Эритроциты, $10^{12}/\text{дм}^3$	3,9–5,3	4,38 ±0,061	4,508 ±0,088	0,02*	27,2	72,8
Гемоглобин, г/дм ³	115–135	126,081 ±1,843	131,056 ±2,551	0,00*	26,5	73,5
Цветной показатель, пг	24–33	28,801 ±0,216	29,127 ±0,377	0,14	26,5	73,5
Лейкоциты, $10^9/\text{дм}^3$	5,5–7,5	6,526 ±0,33	6,983 ±0,456	0,11	29,4	70,6
СОЭ, мм/ч	1–10	7,36 ±0,689	8,211 ±1,148	0,21	27,2	72,8
Эозинофилы, %	0–3	3,191 ±0,454	3,493 ±0,773	0,5	33,8	66,2

Продолжение табл. 13

Показатель	Физ. норма	Группа I	Группа II	<i>p</i>	% проб выше группы II	% проб ниже группы II
Абсолютное число эозинофилов, $10^9/\text{дм}^3$	150–350	205,699 $\pm$ 31,566	244,211 $\pm$ 61,484	0,27	30,1	69,9
Палочкоядерные нейтрофилы, %	0–3	1,338 $\pm$ 0,122	1,169 $\pm$ 0,098	0,03	23,5	76,5
Сегментоядерные нейтрофилы, %	30–53	47,375 $\pm$ 1,532	48,155 $\pm$ 1,843	0,52	43,4	56,6
Лимфоциты, %	36–55	42,265 $\pm$ 1,476	41,423 $\pm$ 1,887	0,49	54,4	45,6
Моноциты, %	4–6	5,081 $\pm$ 0,372	5,761 $\pm$ 0,537	0,9	53,7	46,3
Базофилы, %	0–1	0,015 $\pm$ 0,02	0,014 $\pm$ 0,028	0,97	1,5	98,5
Плазматические клетки, %	0–0	0,007 $\pm$ 0,015	0,014 $\pm$ 0,028	0,67	0,7	99,3
Эозинофильно-лимфоцитарный индекс, у.е.	0,015–0,02	0,077 $\pm$ 0,012	0,087 $\pm$ 0,019	0,39	33,8	66,2
Тромбоциты, $10^9/\text{дм}^3$	160–320	282,89 $\pm$ 9,413	279,786 $\pm$ 29,84	0,83	61,6	38,4
Ретикулоциты, %	0,2–0,7	0,336 $\pm$ 0,024	0,372 $\pm$ 0,051	0,18	37,3	62,7
Длительность кровотечения по Дукке, мин	2–4	1,08 $\pm$ 0,112	1,083 $\pm$ 0,363	0,98	52,6	47,4
Время свертывания по Сухареву, конец, мин	3–5	4,37 $\pm$ 0,189	4,615 $\pm$ 0,36	0,15	25,6	74,4
Время свертывания по Сухареву, начало, мин	0,5–2	3,434 $\pm$ 0,168	3,683 $\pm$ 0,559	0,29	25	75
Гематокрит (HCT), %	34–45	35,787 $\pm$ 0,789	36,854 $\pm$ 0,846	0,07	34,8	65,2
Средняя концентрация гемоглобина внутри эритроцита (MCHC), г/дм ³	320–370	345,244 $\pm$ 4,636	348,31 $\pm$ 5,693	0,41	28,9	71,1
Средний объем эритроцита (MCV), фл	73–87	82,274 $\pm$ 0,668	81,915 $\pm$ 1,049	0,57	60	40
Средний объем тромбоцитов (MPV), фл	7–10	7,813 $\pm$ 0,122	8,12 $\pm$ 0,172	0,00*	31,9	68,1
Тромбокрит (PCT), %	0,15–0,5	0,283 $\pm$ 0,017	0,244 $\pm$ 0,02	0,00*	63,6	36,4
Анизоцитоз тромбоцитов (PDWc), %	8–50	37,126 $\pm$ 1,446	38,107 $\pm$ 2,137	0,45	39,4	60,6
Анизоцитоз эритроцитов (RDWc), %	11,5–15,5	14,947 $\pm$ 0,54	13,408 $\pm$ 0,758	0,00*	64,4	35,6
Глюкоза, ммоль/дм ³	3,3–5,5	4,277 $\pm$ 0,102	4,50 $\pm$ 0,177	0,00*	36,8	63,2
Холестерин общий, ммоль/дм ³	3,11–5,44	4,181 $\pm$ 0,182	4,257 $\pm$ 0,207	0,57	46,9	53,1
Холестерин ЛПВП, ммоль/дм ³	0,8–2,2	1,33 $\pm$ 0,09	1,442 $\pm$ 0,436	0,5	34,1	65,9

Окончание табл. 13

Показатель	Физ. норма	Группа I	Группа II	p	% проб выше группы II	% проб ниже группы II
Холестерин ЛПНП, ммоль/дм ³	1,55–3,9	2,356 ±0,206	2,41 ±0,57	0,81	40,9	59,1
Триглицериды, ммоль/дм ³	0,3–1,7	0,766 ±0,119	1,035 ±0,673	0,23	17,5	82,5
Билирубин общий, мкмоль/дм ³	0–18,8	10,729 ±0,854	13,032 ±1,462	0,01*	24,3	75,7
Билирубин прямой, мкмоль/дм ³	0–18,8	4,481 ±0,419	5,2982 ±0,605	0,03	19,1	80,9
Мочевина, ммоль/дм ³	1,8–8,3	5,285 ±1,086	4,674 ±0,301	0,28	42,4	57,6
Креатинин, мкмоль/дм ³	28–88	46,04 ±2,171	46,429 ±6,752	0,91	47,5	52,5
АЛАТ, Е/дм ³	5–42	17,441 ±1,9	15,493 ±1,205	0,09	50,7	49,3
АСАТ, Е/дм ³	6–37	32,051 ±1,527	30,62 ±1,972	0,26	55,9	44,1
Щелочная фосфатаза, Е/дм ³	71–645	280,353 ±17,067	290,577 ±31,157	0,57	30,9	69,1
Железо, мкмоль/дм ³	7,6–25,6	17,416 ±1,015	19,708 ±1,813	0,03*	34,1	65,9
Каталаза эритроцитов, ммоль/дм ³ ·мин	157–240	248,53 ±46,406	296,65±1106,075	0,6	24,3	75,7
Коэффициент насыщения трансферрина, %	13,5–41	23,333 ±3,478	21,0 ±203,299	0,89	60,6	36,4
ОЖСС, мкмоль/дм ³	49–69	65,816 ±3,934	66,5 ±57,178	0,89	39,5	60,5
НЖСС, мкмоль/дм ³	32–46	50,447 ±4,737	52,0 ±88,943	0,83	31,6	65,8
Общий белок, г/дм ³	66–87	77,911 ±8,536	73,586 ±1,104	0,32	50,7	49,3
Альбумины, г/дм ³	38–51	44,23 ±0,804	44,588 ±1,131	0,61	34,4	65,6
α ₂ -глобулины, г/дм ³	5–12	2,033 ±0,121	2,3 ±0,0	0,00*	13,8	69,0
β-глобулины, г/дм ³	5–11	8,731 ±0,492	10,7 ±1,271	0,00*	3,4	93,1
С-реактивный белок, мг/дм ³	0–12	4,577 ±0,364	4,5 ±2,756	0,93	69,2	30,8
Калий, ммоль/дм ³	3,6–5,5	4,591 ±0,106	4,25 ±1,906	0,04*	88,6	11,4
Кальций, ммоль/дм ³	2,02–2,6	2,43 ±0,035	2,448 ±0,045	0,52	43,4	56,6
Натрий, ммоль/дм ³	135–147	141,029 ±0,915	138,5 ±31,766	0,33	82,9	17,1
Фосфор, ммоль/дм ³	1,3–2,26	1,5 ±0,051	1,494 ±0,046	0,84	62,1	37,9
Хлориды, мкмоль/дм ³	95–108	100,118 ±0,187	100,5 ±6,353	0,46	20,6	79,4
Натрий/калиевый коэффициент	30–50	30,8 ±0,617	32,5 ±6,353	0,01*	17,1	82,9
Малоновый диальдегид плазмы, мкмоль/см ³	1,8–2,5	2,812 ±0,293	2,742 ±0,177	0,69	43,0	57,0
Антиоксидантная активность плазмы, %	36,2–38,6	35,961 ±1,266	33,579 ±1,856	0,04*	58,5	41,5
Дельта-аминолевулиновая кислота (моча), мкмоль/см ³	0,0012–0,013	0,014 ±0,001	0,013 ±0,001	0,51	47,8	52,2

Примечание: p* – достоверность различий показателей сравниваемых групп

Таблица 14

**Результаты исследования иммунологических показателей крови
детей с гепатобилиарными нарушениями**

Показатель	Физиологическая норма	Группа I	Группа II	<i>p</i>	% проб выше группы сравнения	% проб ниже группы сравнения
IgG, г/дм ³	8,22–11,18	10,608 ±0,401	11,198 ±0,565	0,09	27,6	72,4
IgA, г/дм ³	0,68–1,44	1,593 ±0,074	1,692 ±0,139	0,21	30,1	69,9
IgM, г/дм ³	1,11–1,82	1,325 ±0,04	1,358 ±0,06	0,36	38,1	61,9
IgE общий, МЕ/мл	0–49,9	165,317 ±32,702	173,628 ±62,99	0,82	27,0	73,0
Фагоцитарное число, у.е.	0,8–1,2	1,011 ±0,063	1,014 ±0,108	0,96	48,0	53,0
Фагоцитарный индекс, у.е.	1,5–2	1,842 ±0,049	1,821 ±0,083	0,67	56,0	44,0
Процент фагоцитоза, %	35–60	53,769 ±2,405	53,243 ±3,407	0,80	53,7	46,3
Абсолютный фагоцитоз, 10 ⁹ /дм ³	0,964–2,988	2,027 ±0,162	2,208 ±0,268	0,25	31,3	68,7
Интерлейкин-1β, пг/см ³	0–11	1,97 ±0,684	1,865 ±0,614	0,78	46,2	53,8
Интерлейкин-4, пг/см ³	0–4	1,653 ±0,702	1,568 ±0,315	0,81	53,3	46,7
Интерлейкин-6, пг/см ³	0–10	6,691 ±5,786	17,227 ±13,671	0,13	6,9	93,1
Интерлейкин-8, пг/см ³	0–10	9,096 ±5,631	24,551 ±20,909	0,13	16,7	83,3
Интерлейкин-10, пг/см ³	0–20	5,008 ±2,245	8,952 ±3,223	0,03*	22,7	77,3
Т4 свободный, пмоль/дм ³	10–25	15,184 ±0,672	15,155 ±1,125	0,96	50,5	49,5
ТТГ, мкМЕ/см ³	0,3–4	2,391 ±0,273	2,853 ±0,465	0,09	27,2	72,8
Антитела к лямблиям, у.е.	0–1,1	0,571 ±0,208	0,444 ±0,298	0,48	46,3	53,7
IgG антитела к глиадину, ед./см ³	0–40	22,371 ±5,979	16,49 ±7,479	0,21	46,8	53,2
IgA антитела к глиадину, ед./см ³	0–40	6,628 ±2,935	2,63 ±2,506	0,02*	55,0	45,0
Интерферон-γ, пг/см ³	0–15	5,008 ±2,245	8,952 ±3,223	0,03*	22,7	77,3
Кортизол, нмоль/дм ³	150–660	360,152 ±72,727	461,85 ±211,264	0,31	25,0	75,0
СЕА (карциноэмбриональный антиген), нг/см ³	0–2,9	1,173 ±0,248	1,359 ±0,598	0,56	31,7	68,3

Окончание табл. 14

Показатель	Физиологическая норма	Группа I	Группа II	<i>p</i>	% проб выше группы сравнения	% проб ниже группы сравнения
CD16+56+-лимфоциты, абс., $10^9/\text{дм}^3$	0,09–0,59	0,411 ±0,063	0,432 ±0,156	0,79	38,8	61,2
CD16+56+-лимфоциты, отн., %	5–27	15,0 ±2,094	14,857 ±5,247	0,96	40,8	59,2
CD19+-лимфоциты, абс., $10^9/\text{дм}^3$	0,09–0,66	0,396 ±0,049	0,388 ±0,100	0,88	49,0	51,0
CD19+-лимфоциты, отн., %	6–25	14,796 ±1,502	13,071 ±2,142	0,17	67,3	32,7
CD3+CD25+-лимфоциты, абс., $10^9/\text{дм}^3$	0,1–0,3	0,196 ±0,028	0,308 ±0,193	0,21	16,7	83,3
CD3+CD25+-лимфоциты, отн., %	5–12	7,190 ±0,860	11,231 ±7,336	0,24	7,1	92,9
CD3+CD4+-лимфоциты, абс., $10^9/\text{дм}^3$	0,41–1,59	1,003 ±0,106	1,126 ±0,192	0,24	30,6	69,4
CD3+CD4+-лимфоциты, отн., %	31–60	36,306 ±2,173	39,643 ±4,366	0,15	36,7	63,3
CD3+CD8+-лимфоциты, абс., $10^9/\text{дм}^3$	0,19–1,14	0,679 ±0,070	0,729 ±0,158	0,54	34,7	65,3
CD3+CD8+-лимфоциты, отн., %	13–41	25,143 ±2,076	25,571 ±2,907	0,80	49,0	51,0
CD3+CD95+-лимфоциты, абс., $10^9/\text{дм}^3$	0,4–0,7	0,769 ±0,086	0,965 ±0,254	0,12	19,0	81,0
CD3+CD95+-лимфоциты, отн., %	15–25	28,405 ±2,368	32,538 ±3,819	0,06	21,4	78,6
CD3+-лимфоциты, абс., $10^9/\text{дм}^3$	0,69–2,54	1,883 ±0,148	2,075 ±0,359	0,30	32,7	67,3
CD3+-лимфоциты, отн., %	55–84	68,959 ±1,954	72,429 ±3,94	0,10	30,6	69,4
Фактор некроза опухолей, пг/см ³	0–6	2,78 ±1,844	14,553 ±18,14	0,15	0,0	100,0

Примечание: *p** – достоверность различий показателей сравниваемых групп

Таблица 15

**Показатели дуоденального зондирования у больных
с гепатобилиарными нарушениями**

Показатели	Группа I	Группа II	<i>p</i>
1-я фаза (холедохус-фаза)			
Продолжительность, мин	18,09±3,07	12,49±3,93	0,02*
Объем, мл	49,86±8,62	43,63±11,68	0,38
Скорость, мл/мин	3,29±0,83	3,79±2,24	0,66
2-я фаза (фаза закрытого сфинктера Одди)			
Продолжительность, мин	18,35±5,65	16,12±7,6	0,63
3-я фаза (фаза пузырного протока)			
Продолжительность, мин	5,86±1,49	3,67±1,52	0,04*
Объем, мл	6,1±1,36	4,95±1,73	0,28
Скорость, мл/мин	1,62±0,43	1,53±0,92	0,85
4-я фаза (фаза пузырной желчи)			
Продолжительность, мин	13,42±4,81	14,75±6,13	0,72
Объем, мл	16,58±5,21	23,13±10,11	0,23
Скорость, мл/мин	1,25±0,54	1,22±0,41	0,93
5-я фаза (фаза печеночной желчи)			
Продолжительность, мин	9,77±3,29	11,44±4,18	0,52
Объем, мл	18,81±7,55	20,32±7,78	0,77
Скорость, мл/мин	1,46±0,58	1,38±0,52	0,85

Примечание: *p** – достоверность различий показателей сравниваемых групп

Таблица 16

**Ультразвуковые параметры печени, холедоха и сосудов у детей
с гепатобилиарными нарушениями (мм)**

Среднегрупповое значение	Группа I	Группа II	<i>p</i>
Правая доля печени	119,70±11,67	109,12±14,82	0,034
Левая доля печени	66,74±9,02	61,17±11,32	0,139
Хвостатая доля печени	29,86±0,02	29,48±0,10	0,12
Внепеченочный отдел холедоха	2,01±0,11	1,95±0,016	0,07
Размер воротной вены	7,22±0,12	6,97±0,13	0,09
Размер печеночных вен	5,1±0,11	4,91±0,15	0,11
Размер нижней полой вены	10,42±1,55	10,12±0,98	0,46

Примечание: *p** – достоверность различий показателей сравниваемых групп

Таблица 17

**Ультразвуковые параметры поджелудочной железы у детей
с гепатобилиарными нарушениями (мм)**

Среднегрупповое значение	Группа I	Группа II	<i>p</i>
Головка поджелудочной железы	17,994±3,573	17,812±3,369	0,87
Тело поджелудочной железы	10,364±1,697	10,333±1,961	0,96
Хвост поджелудочной железы	19,566±1,573	17,449±2,617	0,01
Вирсунгов проток	1,13±0,10	1,12±0,02	0,87

Примечание: *p** – достоверность различий показателей сравниваемых групп

Таблица 18

**Показатели функционального состояния билиарного тракта у детей
с гепатобилиарными нарушениями**

Показатели	Группа I	Группа II	Группа сравнения	<i>p</i>
Исходный объем желчного пузыря, мл	–	12,759±7,532	15,274±5,587	0,25
Объемный расход желчи, мл/мин	0,13–0,24	0,320±0,023	0,261±0,057	0,001
Объем выделенной желчи, мл	4–12	6,890±0,850	6,010±1,010	0,011
Время сокращения желчного пузыря, мин	20–30	20,115±2,004	22,643±3,998	0,044
Объем выделенной желчи, %	40–60	47,69±7,52	40,48±7,95	0,011

Примечание: *p** – достоверность различий показателей сравниваемых групп

Таблица 19

**Взаимосвязи между лабораторными показателями гомеостаза у детей
с заболеваниями билиарной системы (группа I), $p \leq 0,05$**

Лабораторный показатель	Лабораторный показатель	<i>r</i>	<i>p</i>
1	2	3	4
Хронический воспалительный процесс в желудочно-кишечном тракте			
КЭА	IgM кровь	0,21	0,03
	Фагоцитоз абс. кровь	0,23	0,02
	Фагоцитоз % кровь	0,22	0,02
	СОЭ кровь	0,24	0,01
	Фагоцитарное число крови	0,22	0,03
СРБ, кровь	IgA	0,25	0,02
	СОЭ	0,31	0,02
АФП	Эозиноф.-лимфоцитарный индекс	0,38	0,00
	Общий белок кровь	–0,12	0,02
Синдром цитолиза			
АСАТ	Ср. объем эритроцитов крови	–0,16	0,02
	АЛАТ	0,27	0,00
	Билирубин общий кровь	–0,14	0,04
	Лимфоциты	0,55	0,01

Продолжение табл. 19

1	2	3	4
АСАТ	Общий белок кровь	-0,15	0,03
	Плазматические клетки кровь	0,20	0,00
	Тромбоциты кровь	0,33	0,03
	Цветной показатель кровь	-0,18	0,01
Синдром холестаза			
Щелочная фосфатаза	Эозинофилы абс. кровь	-0,14	0,04
	Фагоцитоз абс. кровь	-0,14	0,05
	Билирубин общий, фракция С желчи	0,54	0,01
	Общий белок, Фракция С желчи	-0,53	0,02
Билирубин прямой	Тромбоциты кровь	-0,33	0,02
	Железо кровь	0,47	0,02
Холестерин общий	МДА плазмы крови	0,53	0,01
	ДФА, фракция В желчи	0,58	0,02
Железо кровь		0,22	0,05
Снижение концентрационной и моторно-эвакуационной функции желчного пузыря и желчевыводящих путей, воспалительный процесс в желчевыводящей системе			
Билирубин общий	Гематокрит	0,27	0,00
	Эозинофилы абс. кровь	-0,16	0,02
	АОА плазмы кровь	0,17	0,01
	АСАТ кровь	-0,14	0,04
	ДФА кровь	-0,25	0,03
	Железо кровь	0,22	0,00
	Общий белок кровь	0,17	0,02
	ЦИК кровь	-0,45	0,03
	СОЭ кровь	-0,14	0,04
Билирубин общий, фракция С желчи	Билирубин прямой кровь	0,70	0,00
	Щелочная фосфатаза кровь	0,54	0,01
ДФА, фракция В	Билирубин общий, фракция В желчи	0,48	0,05
	ДФА, фракция С желчи	0,90	0,00
	Холестерин общий кровь	0,58	0,02
ДФА, фракция С	ДФА, фракция В желчи	0,90	0,00
	Билирубин общий, фракция В желчи	0,59	0,02
Холестерин общий, фракция С	МДА плазмы крови	-0,52	0,02
	Палочкоядерные нейтрофилы кровь	0,47	0,04
	Холестерин общий, фракция В желчи	0,58	0,02
Процесс воспаления и интоксикации в организме			
Анизоцитоз	Гематокрит	-0,14	0,04
	Фагоцитоз абс. кровь	0,17	0,02
	Гемоглобин	-0,14	0,04
	Сегментоядерные нейтрофилы крови	0,18	0,01
	Цветной показатель кровь	-0,19	0,01
	Лимфоциты кровь	-0,18	0,01

Продолжение табл. 19

1	2	3	4
Гематокрит	АОА плазмы крови	0,14	0,04
	Общий белок кровь	0,28	0,00
	СОЭ кровь	-0,23	0,00
	Фагоцитарный индекс кровь	-0,14	0,04
	Гемоглобин кровь	0,70	0,00
Железо	Гемоглобин кровь	0,16	0,02
	Фагоцитоз%. кровь	-0,14	0,04
	Холестерин общий кровь	0,22	0,05
	СОЭ кровь	-0,18	0,01
Палочкоядерные нейтрофилы	Абсолютный фагоцитоз кровь	0,20	0,00
	Лимфоциты кровь	-0,24	0,00
СОЭ	IgG кровь	0,15	0,03
	IgM кровь	0,27	0,00
	Фагоцитоз абс. кровь	0,25	0,00
	Гемоглобин кровь	-0,17	0,01
	ДФА кровь	0,31	0,01
	Фагоцитарное число кровь	0,33	0,00
	Фагоцитарный индекс кровь	0,32	0,00
	Фагоцитоз %. кровь	0,26	0,00
Плазматические клетки	АСАТ кровь	0,20	0,00
	ДФА кровь	-0,32	0,00
	Лимфоциты	0,41	0,05
Сегментоядерные нейтрофилы	Абсолютный фагоцитоз кровь	0,55	0,00
	Лимфоциты	-0,44	0,03
	Анизоцитоз кровь	0,18	0,01
	Процент фагоцитоза кровь	0,18	0,01
	Фагоцитарное число кровь	0,17	0,02
Лейкоциты крови	Фагоцитоз, абс	0,700	0,000
	Лимфоциты	-0,174	0,000
	Фагоцитоз, %	0,132	0,004
	Фагоцитарный индекс	0,106	0,022
	Фагоцитарное число	0,112	0,015
	СОЭ	0,104	0,015
	МДА, плазма	0,183	0,000
ДЛК моча	IgE общий кровь	-0,15	0,05
	Глюкоза кровь	-0,17	0,01
	Щелочная фосфатаза, Фракция С желчи	0,75	0,00
Истощение антиоксидантной системы			
АОА, плазма	Лимфоциты кровь	0,15	0,03
	Общий белок кровь	0,15	0,03
	Общий белок, Фракция В желчи	0,55	0,02
	Сегментоядерные нейтрофилы кровь	-0,14	0,05
МДА, плазма	Холестерин общий, фракция С желчи	-0,52	0,02

Продолжение табл. 19

1	2	3	4
МДА, плазма	Гемоглобин кровь	0,20	0,00
	Билирубин прямой кровь	0,53	0,01
	АОА плазмы кровь	-0,27	0,00
	IgE общий кровь	-0,19	0,01
Сенсибилизация организма			
IgE общий	Эозинофилы кровь	0,33	0,00
	Лимфоциты кровь	-0,21	0,01
	Общий белок, Фракция В желчи	0,61	0,01
	Общий белок, Фракция С желчи	0,52	0,03
	Щелочная фосфатаза кровь	-0,16	0,04
	Эозинофилы кровь	0,31	0,00
	Эозинофильно-лимфоцитарный индекс кровь	0,43	0,00
Эозинофилы, абс.	Фагоцитоз абс. кровь	0,29	0,00
	Билирубин общий кровь	-0,16	0,02
	Лимфоциты кровь	-0,30	0,00
	Эозинофильно-лимфоцитарный индекс кровь	0,85	0,00
Эозинофилы, %	Лимфоциты кровь	-0,22	0,00
	Эозинофильно-лимфоцитарный индекс кровь	0,88	0,00
Эозиноф.-лимфоцитарный индекс	Лимфоциты кровь	-0,45	0,00
	Абсолютный фагоцитоз кровь	0,19	0,01
	IgM кровь	0,20	0,00
	Гемоглобин кровь	0,16	0,02
	Малоновый диальдегид плазмы кровь	0,16	0,02
	Общий белок кровь	0,26	0,00
Супрессия неспецифической защиты организма (фагоцитоз)			
Фагоцитоз, абс.	Лимфоциты кровь	-0,56	0,00
	Щелочная фосфатаза кровь	-0,14	0,05
Фагоцитоз, %	Лимфоциты кровь	-0,15	0,03
	Железо кровь	-0,14	0,04

Таблица 20

Взаимосвязи между лабораторными показателями гомеостаза у детей с заболеваниями билиарной системы (группа II), $p \leq 0,05$

Клинико-лабораторный показатель	Клинико-лабораторный показатель	r	p
Хронический воспалительный процесс в желудочно-кишечном тракте			
КЭА	Лейкоциты	0,43	0,00
Синдром цитолиза			
АСАТ	IgG кровь	-0,19	0,01
	АЛАТ кровь	0,17	0,02
	Холестерин общий кровь	0,35	0,01

Продолжение табл. 20

Клинико-лабораторный показатель	Клинико-лабораторный показатель	<i>r</i>	<i>p</i>
Синдром холестаза			
Щелочная фосфатаза Холестерин общий крови	Билирубин общий, фракция В желчь	0,59	0,02
	Глюкоза кровь	0,17	0,02
	Общий белок, Фракция С желчь	0,50	0,03
	АЛАТ кровь	0,31	0,03
	Лимфоциты кровь	0,71	0,03
	Фагоцитарное число кровь	0,32	0,02
	Фагоцитарный индекс кровь	0,29	0,04
Билирубин прямой	IgM кровь	0,70	0,00
	Билирубин общий кровь	0,76	0,00
	Билирубин прямой кровь	1,00	0,00
	ДФА кровь	0,98	0,02
Процесс воспаления и интоксикации в организме			
ДЛК мочи	IgM кровь	-0,15	0,05
	АСАТ кровь	0,25	0,00
	Билирубин прямой кровь	-0,60	0,01
Лимфоциты крови	Фагоцитоз абс. кровь	-0,63	0,00
	Моноциты кровь	-0,19	0,01
	Общий белок кровь	-0,15	0,05
	Палочкоядерные нейтрофилы кровь	-0,47	0,00
	Сегментоядерные нейтрофилы кровь	-0,92	0,00
	Холестерин общий, фракция В желчь	-0,56	0,03
	Эозинофильно-лимфоцитарный индекс кровь	-0,31	0,00
Палочкоядерные нейтрофилы	Фагоцитоз абс. кровь	0,48	0,00
	Моноциты кровь	0,15	0,04
	Сегментоядерные нейтрофилы кровь	0,41	0,00
	СОЭ кровь	0,31	0,00
	Фагоцитарное число кровь	0,28	0,00
	Фагоцитарный индекс кровь	0,36	0,00
Плазматические клетки	IgE общий кровь	0,18	0,03
Сегментоядерные нейтрофилы	IgA кровь	0,16	0,04
	Фагоцитоз абс. кровь	0,52	0,00
	СОЭ кровь	0,20	0,01
	Холестерин общий, фракция С желчь	-0,50	0,03
	Холестерин общий, фракция В желчь	0,52	0,05
	Эозинофилы кровь	-0,32	0,00

Продолжение табл. 20

Клинико-лабораторный показатель	Клинико-лабораторный показатель	<i>r</i>	<i>p</i>
Активация системы неспецифической защиты (фагоцитоз)			
Фагоцитоз, абс.	Моноциты кровь	0,20	0,01
	Фагоцитоз % кровь	0,53	0,00
	СОЭ кровь	0,31	0,00
	Фагоцитарное число кровь	0,55	0,00
	Фагоцитарный индекс кровь	0,41	0,00
	Холестерин общий, фракция В желчь	0,81	0,00
Фагоцитарный индекс	Фагоцитоз% кровь	0,56	0,00
	СОЭ кровь	0,27	0,00
	Фагоцитарное число кровь	0,88	0,00
Сенсибилизация организма			
Эозинофилы, %	IgE общий кровь	0,27	0,00
	Эозинофильно-лимфоцитарный индекс кровь	0,90	0,00
Эозиноф.-лимфоцитарный индекс	IgE общий кровь	0,28	0,00
	ДФА кровь	0,28	0,05

Приложение В

Технология ультразвукового исследования с определением функциональной способности желчного пузыря для диагностики билиарной дисфункции у детей, проживающих в условиях санитарно-гигиенического неблагополучия

К современным неинвазивным методам изучения состояния желчевыводящих путей у детей относится ультразвуковое исследование, которое отличаются безвредность, физиологичность, высокая специфичность и отсутствие противопоказаний [6, 7]. Ультразвуковая диагностика, позволяет комплексно оценить топографоанатомические характеристики и макроструктуру практически всех органов брюшной полости и забрюшинного пространства, проводить динамический мониторинг с использованием функциональных проб по оценке моторики ЖКТ и желчевыводящих путей, выявлять наличие аномалий формы желчного пузыря, большая часть из которых у детей является функциональной, связанной с интенсивным ростом желчного пузыря и малой емкостью его ложа. Функциональные перегибы являются предрасполагающими факторами формирования гепатобилиарных дисфункций [8].

Метод ультразвукового определения дискинезий ЖВП на основании динамического наблюдения за ритмом сокращения ЖП используется в педиатрической практике более 20 лет. Согласно этому методу размеры ЖП измеряются натощак и после приема желчегонного завтрака. В разное время оптимальным завтраком считался хлеб с маслом, йогурт, сметана, сыр, шоколад, желтки, ксилит. Время динамического наблюдения тоже варьировало от 15 до 90 минут. Предпринимались попытки определить длительность, периодичность процесса сокращения и в итоге установить критерии нарушения функции желчного пузыря. До 2008 г. критерием адекватного сокращения на желчегонный раздражитель являлся процент сокращения объема ЖП. В 2008 г. в ультразвуковом исследовании функционального состояния ЖВП в качестве желчегонного завтрака рекомендован хофитол – растительный препарат из листьев артишока полевого [9]. Для оценки функционального состояния при исследовании с хофитолом был предложен показатель объемного расхода желчи. Объемный расход желчи (Q) равен объему желчи (V), вытекающему в единицу времени (t) и является на сегодняшний день главным ультразвуковым критерием, позволяющим сделать заключение о типе билиарного нарушения.

Поскольку патология билиарного тракта у детей, в условиях воздействия химических техногенных факторов, имеет широкую распространенность, а методика с хофитолом применяется преимущественно в специализированных педиатрических отделениях, то существует необходимость в разработке метода оценки функции желчного пузыря с использованием такого желчегонного раздражителя, как шоколад. В отличие от хофитола шоколад максимально дублирует процесс питания. В отличие от других немедикаментозных пробных завтраков шоколад не приводит к дополнительному стимулированию желчеотделения за счет присоединения желудочной фазы пищеварения.

Этот метод более физиологичен в педиатрической практике и широко доступен в применении. Динамическое ультразвуковое исследование ЖП с использованием шоколада позволит оптимизировать существующие диагностические методики и широко использовать его в практической деятельности для ранней диагностики и мониторинга патологии желчевыводящей системы у детей.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ МЕТОДА

Определение вида функционального расстройства билиарного тракта у детей, имеющих повышенную контаминацию металлов и органических соединений в биосредах, методом динамического ультразвукового сканирования с использованием желчегонного завтрака.

Противопоказания к использованию метода.

1. Аллергическая реакция на шоколад в анамнезе.
2. Психические расстройства.

МАТЕРИАЛЬНО-ТЕХНИЧЕСКОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ МЕТОДА

Нормативные ссылки

– Конституция РФ, статья 42. «О праве граждан на благоприятную окружающую среду, достоверную информацию о ее состоянии и на возмещение ущерба, причиненного его здоровью или имуществу экологическим правонарушением»;

– Федеральный закон № 52-ФЗ «О санитарно-эпидемиологическом благополучии населения» от 30.03.1999 (с изменениями от 30 декабря 2001 г., 10 января, 30 июня 2003 г., 22 августа 2004 г., 9 мая, 31 декабря 2005 г., 1 декабря 2007 г.);

– Федеральный закон «Об охране окружающей среды» (от 10.01.2002 г. № 7-ФЗ);

– Закон Российской Федерации «О защите прав потребителей» (2300-І от 7.02.1992 г. с изменениями от 2.06.1993 г., 9.01.1996 г., 17.12.1999 г., 30.12.2001 г., 22.08, 2.11 г., 21.12.2004 г., 27.07.2006 г., 25.11.2006 г., 25.10.2007 г.);

– Закон Российской Федерации «О безопасности» (от 5.03.1992 г. № 24446-1, с изменениями от 25.12.1992 г.);

– Постановление Правительства от 02.02.2006 г. № 60 «Об утверждении Положения о проведении социально-гигиенического мониторинга»;

– Постановление Правительства Российской Федерации от 5 декабря 2008 г. № 913 г. Москва «О Программе государственных гарантий оказания гражданам Российской Федерации бесплатной медицинской помощи на 2009 год»;

– Р 2.1.10.1920-04 «Руководство по оценке риска для здоровья населения при воздействии химических веществ, загрязняющих окружающую среду»;

– Практическое значение динамического исследования моторной функции желчного пузыря у детей [Текст]: методическое пособие / М.И. Пыков, Ф.Н. Иззатдуст, Н.А. Коровина, И.Н. Захарова, С.В. Шишкина – М.: Изд-во Российской мед. академии последипломного образования, 2008. – 31 с.

Материалы и методы

Модель пациента. Выбор контингента больных для проведения функционального исследования желчного пузыря по данным анамнеза, жалоб, объективного врачебного осмотра осуществляется по следующим критериям:

1. Основные признаки:

- болевой синдром в околопупочной области или правом подреберье, возникающий до еды;
- диспепсический синдром в виде неприятного запаха изо рта, непереносимости острой и жирной пищи;
- проживание на территориях промышленных центров с повышенной техногенной нагрузкой, оказывающей патологическое влияние на гепатобилиарную систему (увеличение концентрации в окружающей среде соединений фенола на уровне более 0,006 мг/м³, хрома – более 0,0001 мг/м³, хлороформа на уровне более 0,098 мг/м³, а также повышение концентрации в питьевой воде хрома более 0,005 мг/(кг*сут), никеля – более 0,02 мг/(кг*сут),

толуола – более 0,2 мг/(кг*сут), фенола – более 0,3 мг/(кг*сут), формальдегида – более 0,2 мг/(кг*сут), хлороформа – более 0,01 мг/(кг*сут)).

2. Дополнительные признаки:

- вегетативный синдром, проявляющийся головными болями, непереносимостью транспорта, эмоциональной лабильностью, ночными страхами и потливостью кистей и стоп;
- аллергический синдром, характеризующийся зудом и высыпаниями на коже;
- сниженная иммунологическая реактивность (частые интеркуррентные заболевания);
- низкая успеваемость в школе;
- отягощенная наследственность по аллергической патологии и заболеваниям ЖКТ.

Показанием для отбора пациентов на исследование являются 2 основных признака и совокупность 2 и более дополнительных.

Используются инструментальный (ультразвуковой) и химико-аналитический методы обследования.

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости с определением функциональной способности желчного пузыря проводится на УЗ-сканере экспертного класса «Toshiba Aplio XG» (Япония) с линейным датчиком 7–14 МГц и конвексным датчиком 3–6 МГц. ФС № 2006/2522, РОСС ИР. ИМ 02. В 14629. ГОСТ Р 50460 – 92).

Идентификация металлов (марганец, хром, никель, свинец) в биосубстратах (моче, сыворотке крови) осуществляется методом атомно-абсорбционной спектрофотометрии. Используемая аппаратура: атомно-абсорбционный спектрофотометр PERKIN-ELMER-3110 (США), регистрационный номер в Государственном реестре № 14427-95, с атомизацией в пламени, масс-спектрометр с индуктивно-связанной плазмой ICP-MS фирмы Agilent 7500сх (США), регистрационный номер в Государственном реестре № 24863-08.

Определение углеводов осуществляется методом газожидкостной хроматографии в соответствии с «Методическими рекомендациями», утвержденными Министерством здравоохранения СССР 4.12.78 г. № 10-8/82 (Зайцева Н.В., 1992) и методом парофазного анализа с различными вариантами пробоподготовки. Используемая аппаратура: газовый хроматограф (модели 6890, 6890N, 6850, 7890А, регистрационный номер в Государственном реестре № 15118-07, страна производитель США, аппаратно-программный комплекс

«Хроматэк-Кристалл-5000» (регистрационный номер в Государственном реестре № ФСР 2009/04091, ТУ 9443-004-12908609-99).

Оценка взаимосвязи между ультразвуковыми параметрами, характеризующими функциональное состояние желчного пузыря, с уровнем содержания химических веществ в биосредах организма проводится статистическим моделированием 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 проводится с использованием критериев Стьюдента и Фишера. Различия считаются статистически значимыми при $p < 0,05$.

ОПИСАНИЕ МЕТОДА

Цель методического пособия – предоставить для практического применения метод ультразвукового исследования с определением функциональной способности желчного пузыря у детей, проживающих на территориях экологического неблагополучия и имеющих повышенную контаминантную нагрузку биосред, влияющую на состояние билиарного тракта.

Для реализации представленного метода выполняются следующие процедуры.

1. Гигиеническая оценка территории проживания детей (атмосферного воздуха, воды), на которой рекомендуется использовать ультразвуковое исследование желчного пузыря с определением его функционального состояния.

Перечень химических веществ, представляющих опасность развития неблагоприятных эффектов со стороны гепатобилиарной системы при комбинированном и многосредовом поступлении в организм детей, включает хром, никель, толуол, фенол, формальдегид, хлороформ.

Для развития экообусловленной патологии желчного пузыря значимым является содержание в атмосфере фенола на уровне более $0,006 \text{ мг/м}^3$, хрома – $0,0001 \text{ мг/м}^3$, хлороформа – на уровне $0,098 \text{ мг/м}^3$. Концентрация в питьевой воде, превышающая соответствующую ей референтную дозу, поступающую в организм человека, на уровне для хрома выше $0,005 \text{ мг/(кг·сут)}$, никеля – выше $0,02 \text{ мг/(кг·сут)}$, толуола – выше $0,2 \text{ мг/(кг·сут)}$, фенола – выше $0,3 \text{ мг/(кг·сут)}$, формальдегида – выше $0,2 \text{ мг/(кг·сут)}$, хлороформа – выше $0,01 \text{ мг/(кг·сут)}$ может формировать опасность возникновения негативных ответов со стороны гепатобилиарной системы.

Соединения хром, фенол и хлороформ при одновременном поступлении из атмосферного воздуха и с питьевой водой могут создавать комбинированную многосредовую хроническую экспозицию населения.

2. Детям, проживающим в условиях воздействия химических факторов промышленного происхождения и имеющим абдоминальный синдром, вегетативный синдром, отягощенную наследственность по гастроэнтерологической патологии и сопутствующие аллергологические заболевания в сочетании со сниженной иммунологической реактивностью, для доказательства зависимости особенностей течения гепатобилиарной патологии от неблагоприятного воздействия химических факторов среды обитания рекомендовано химико-аналитическое исследование биосред на содержание токсикантов, которые являются гепатотоксичными и по данным настоящего исследования имеют влияние на функциональное состояние гепатобилиарного тракта.

При наличии химической контаминации биосред (хрома на уровне $0,0262 \pm 0,0106$ мг/дм³, свинца – $0,1926 \pm 0,0072$ мг/дм³, никеля – $0,321 \pm 0,020$ мг/дм³, хлороформа $0,0093 \pm 0,0039$ мг/дм³, бензола – $0,0316 \pm 0,0215$ мг/дм³, толуола – $0,0418 \pm 0,0201$ мг/дм³, формальдегида – $0,0616 \pm 0,0144$ мг/дм³, стирола – $0,0004 \pm 0,0004$ мг/дм³, фенола – $0,0735 \pm 0,0150$ мг/дм³, масляного альдегида – $0,011 \pm 0,004$ мг/дм³) проводится ультразвуковое исследование с использованием шоколада в качестве желчегонного завтрака и определяются типы функциональных нарушений билиарного тракта.

3. Ультразвуковое исследование органов брюшной полости с определением функциональной способности желчного пузыря проводится утром натощак, исключая употребление не только пищи, но также любой жидкости, лекарств и жевательной резинки. Детям до 5 лет рекомендуется не чистить зубы перед исследованием с целью исключения возможного заглатывания воды и зубной пасты. Исследование проводится в горизонтальном положении ребенка на спине, датчик устанавливался в правом подреберье, в точке проекции желчного пузыря и осуществляется полипозиционное сканирование, при необходимости меняя положение ребенка: сидя, лежа на левом боку, стоя.

Исследование функции желчного пузыря с применением пробного завтрака должно соответствовать ряду требований, необходимых для физиологичной и объективной оценки. При исследовании обязательно учитывается наличие латентной фазы (увеличение объема желчного пузыря в первые минуты после приема завтрака). Оценка сокращения желчного пузыря

проводится с учетом состояния желудка и ДПК, а также их моторной функции. Принципиально важным условием исследования является динамичность, т.е. изменение совокупности параметров во времени. В качестве желчегонного завтрака предлагается молочный шоколад, масса которого при одномоментном приеме для соответствия понятию «физиологический» опыт, должна составлять 15 г [10].

На первом этапе ультразвукового исследования проводится стандартная оценка печени: линейных, размеров, контура, углов, эхоструктуры, эхогенности; состояния желудка и ДПК (наличие или отсутствие секреции). Для этого используются стандартные конвексные датчики с различным диапазоном частот (3–6 МГц).

На втором этапе ультразвукового исследования с применением линейного мультичастотного матричного датчика (7–14 МГц) определяются расположение, форма, размеры, состояние стенок, содержимое желчного пузыря, состояние внепеченочных желчных протоков. Учитывая то, что оценка размеров и относительно точный расчет объема желчного пузыря возможны только в случае правильной эллипсоидной формы и отсутствии деформации, у детей с наличием фиксированных перегибов и деформаций желчного пузыря исследование заканчивается на первом этапе. Объем желчного пузыря (V) рассчитывается по формуле

$$V = 0,523 L \cdot D^2,$$

где L – длина желчного пузыря;

D – толщина желчного пузыря в самой широкой части.

На третьем этапе исследования ребенку дается желчегонный завтрак (15 г молочного шоколада) и проводится ежеминутное наблюдение за увеличением размеров желчного пузыря, то есть процессом, соответствующим притоку печеночной желчи на фоне спазма сфинктера Одди.

В момент начала сокращения желчного пузыря и уменьшения его объема начинается **четвертый этап** исследования, когда измерение размеров фиксируется последовательно через 10, 20 минут после приема желчегонного завтрака, и далее каждые 5 минут до момента максимального сокращения и начала увеличения объема.

Далее проводится анализ следующих показателей:

- времени латентной фазы, т.е. максимального увеличения объема, после желчегонного раздражителя (t , минут);
- времени максимального сокращения желчного пузыря (t , минут)

- объемного расхода (Q , мл/мин) – объем желчи, выделенный в течение времени сокращения (t): $Q = V2/t$,

где $V2$ – объем выделенной желчи, t – время, в течении которого желчный пузырь сокращался;

- объема выделенной желчи $V2$, равного разнице максимального и минимального объема желчного пузыря;

- % сокращения желчного пузыря, равного отношению объема выделенной желчи $V2$, умноженного на 100 % к максимальному объему желчного пузыря $V1$:

$$\% \text{ сокращения ЖП} = V2 \cdot 100 \% / V1;$$

- исходных размеров и объема желчного пузыря;
- линейных размеров печени;
- состояния желудка и ДПК (наличие либо отсутствие секреции).

На основании вышеперечисленных ультразвуковых критериев, определяется тип функционального состояния желчного пузыря: *гиперкинетический*, *гипокинетический* и *нормокинетический*.

Основным ультразвуковым критерием определения типа функционального состояния является показатель объемного расхода желчи.

Дополнительно учитываются:

- объем выделенной в процессе исследования желчи, мл;
- доля выделенной желчи, %;
- время максимального сокращения желчного пузыря, мин;
- время латентной фазы (максимального увеличения объема, после желчегонного раздражителя).

Косвенными признаками, характеризующими билиарную систему, являются:

- исходные размеры и объем желчного пузыря;
- линейные размеры печени;
- состояние желудка и ДПК (наличие либо отсутствие секреции).

Нормокинетический тип состояния желчного пузыря характеризуется следующими ультразвуковыми данными:

- объемный расход желчи от 0,13 до 0,24 мл/мин;
- объем выделенной желчи составляет от 4 до 12 мл;
- доля, выделенной желчи: от 40 до 60 %;
- время максимального сокращения от 20 до 30 мин;

- время латентной фазы от 1 до 4 мин.

Косвенными признаками нормального функционального состояния желчного пузыря также являются нормальные размеры и состояние печени, нормальные размеры и объем желчного пузыря, отсутствие повышенной секреции в желудке и ДПК.

Для гиперкинетического типа желчного пузыря, характерными являются:

- объемный расход желчи более 0,24 мл/мин.

Дополнительные критерии:

- объем выделенной желчи составляет более 12 мл;
- доля, выделенной желчи более 60 %;
- время максимального сокращения менее 20 мин;
- время латентной фазы менее 1 мин.

Косвенными признаками гиперкинеза желчного пузыря являются: увеличение линейных размеров печени и желчного пузыря. Повышение секреции в желудке и ДПК свидетельствует об отсутствии достоверного результата функционального исследования.

Основным ультразвуковым критерием гипокинетического типа состояния желчного пузыря является:

- объемный расход желчи менее 0,13 мл/мин.

Дополнительными критериями являются:

- объем выделенной желчи составляет менее 4 мл;
- доля, выделенной желчи менее 40 %;
- время максимального сокращения более 30 мин;
- время латентной фазы более 4 мин.

Косвенным признаком гипокинетического нарушения функции желчного пузыря также является уменьшение размеров и объема желчного пузыря. Повышение секреции в желудке и ДПК свидетельствует об отсутствии достоверного результата функционального исследования.

Предлагаемый метод основан на результатах собственных исследований по оценке диагностически значимых ультразвуковых критериев различных типов нарушения функции желчного пузыря у детей, а также ранее проведенных кафедрой лучевой диагностики детского возраста Российской медицинской академией последипломного образования (РМАПО) исследований по оценке функции желчного пузыря с использованием в качестве желчегонного раздражителя хофитола.

Обследовано 175 детей, 120 из них проживают в условиях неблагоприятного воздействия химических факторов промышленного происхождения и составили группу наблюдения, а 55 детей – на территориях относительного экологического благополучия. Они составили группу сравнения. Все дети имели болевой синдром в околопупочной области или правом подреберье, возникающий до еды, либо диспепсический синдром в виде неприятного запаха изо рта, непереносимости острой и жирной пищи.

Содержание металлов и органических соединений в крови детей группы сравнения соответствовало фоновым уровням территорий Пермского края. Более чем половина детей группы наблюдения имела содержание металлов (хром, свинец, никель) в крови выше фоновых значений. Среднегрупповое значение в крови свинца превышало референсные значения практически в 2 раза (табл. 1), никеля – в 1,3 раза, хрома – в 1,6 раз.

Таблица 1

**Содержание металлов в крови и моче детей исследуемой
и контрольной группы, мг/дм³**

Токсикант	Биосреда	Группа сравнения	Группа наблюдения	<i>p</i> *	Референтные значения, мг/л
		Среднее (<i>M ± m</i>), мг/дм ³	Среднее (<i>M ± m</i>), мг/дм ³		
Хром	кровь	0,0165 ± 0,0014	0,0262±0,0106	≤0,05	0,007±0,028
Свинец	кровь	0,1269±0,0429	0,1926±0,0072	≤0,05	0,100
Медь	кровь	0,9808±0,0821	1,0590±0,0332	0,0771	0,700–1,550
Никель	кровь	0,2299 ± 0,0203	0,321±0,020	≤0,05	0,001–0,028
Марганец	кровь	0,0194±0,0015	0,0202±0,0026	0,5947	0,010±0,0006

Примечание: **p*≤0,05 достоверность различий сравниваемых групп

Сравнительная аналитическая оценка уровня содержания органических соединений в биосредах детей показала достоверное увеличение среднегрупповых значений бензола, толуола, формальдегида, фенола, О-ксилола, хлороформа в крови детей, проживающих в экологически неблагоприятных условиях относительно фоновых и референтных значений (табл. 2).

В результате динамического ультразвукового исследования органов брюшной полости с определением функционального состояния желчного пузыря были получены следующие данные (рис. 1).

Таблица 2

**Содержание органических соединений в крови и моче детей
исследуемой и контрольной группы, мг/дм³**

Токсикант	Биосреда	Контроль	Группа	p^*	Референтные значения, мг/л
		Среднее ($M \pm m$), мг/дм ³	Среднее ($M \pm m$), мг/дм ³		
Этилбензол	кровь	0,0000 $\pm$ 0,0000	0,0000 $\pm$ 0,0010	0,3204	–
О-ксилол	кровь	0,0000 $\pm$ 0,0000	0,0385 $\pm$ 0,0138	0,0000	–
Бензол	кровь	0,0000 $\pm$ 0,0000	0,0316 $\pm$ 0,0215	0,0044	0,0000
Толуол	кровь	0,0000 $\pm$ 0,0000	0,0418 $\pm$ 0,0201	0,0001	0,0000
Формальдегид	кровь	0,0050 $\pm$ 0,0014	0,0616 $\pm$ 0,0144	0,0000	–
М- крезол	кровь	0,0000 $\pm$ 0,0000	0,1954 $\pm$ 0,0852	0,0000	0,0000
Стирол	кровь	0,0000 $\pm$ 0,0000	0,0004 $\pm$ 0,0004	0,0190	–
Хлороформ	кровь	0,0000 $\pm$ 0,0000	0,0093 $\pm$ 0,0039	0,0000	–
Фенол	кровь	0,0100 $\pm$ 0,0180	0,0735 $\pm$ 0,0150	0,0000	0,0100 $\pm$ 0,0012

Примечание: $*p \leq 0,05$ достоверность различий сравниваемых групп

В случае, если показатель объемного расхода желчи у детей находился в диапазоне 0,13–0,24 мл/мин, определялся нормокинетический тип функционального состояния желчного пузыря. В группе наблюдения нормокинез выявлен у 45 % детей, что достоверно ($p \leq 0,05$) меньше, чем в группе сравнения – 62 %.

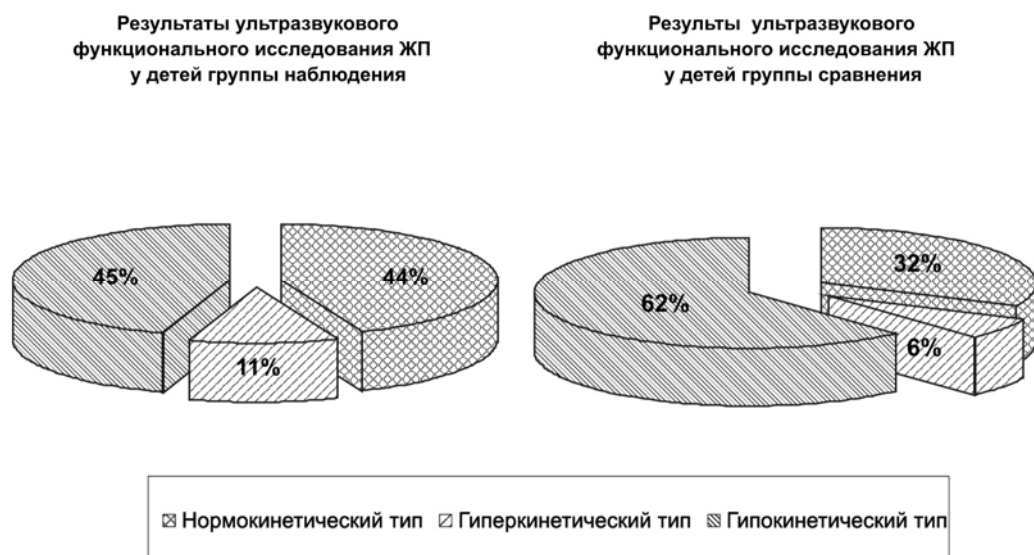


Рис. 1. Сравнительная оценка структуры функциональных нарушений гепатобилиарного тракта у детей группы наблюдения и группы сравнения

Проявление гиперкинеза желчевыводящих путей при объемном расходе желчи более 0,24 мл/мин встречалось у детей с токсикантной нагрузкой бисоред несколько чаще (в 44 %) в сравнении с детьми, имеющими содержание металлов и органических соединений на уровне фоновых значений Пермского края (32 %) ($p=0,31$).

Показатель объемного расхода желчи у детей, имеющих гипокинетические расстройства функции ЖП, имел значение меньше 0,13 мл/мин. В группе наблюдения проявление гипокинеза встречалось достоверно ($p\leq 0,05$) почти в 2 раза чаще, чем в группе сравнения.

При сравнении других ультразвуковых параметров получены следующие результаты: дети с гиперкинетическим типом дисфункции ЖВП имели среднегрупповое значение размеров правой доли печени – $110,7\pm 3,4$ мм, что достоверно ($p\leq 0,019$) отличалось от аналогичного значения у детей с нормальной функцией ЖП, которое составило $104,9\pm 3,5$ мм. У детей с гипокинезом ЖП среднегрупповое значение правой доли печени составило $106,5\pm 7,7$ мм, что не имело достоверных различий при сравнении с детьми, имеющими нормальное функциональное состояние билиарной системы.

Сравнительная оценка среднегруппового значения исходного объема желчного пузыря показала достоверные различия ($p\leq 0,05$) этого показателя. У детей с гиперкинетическим типом нарушения функции ЖП его объем составил $16,4\pm 1,4$ мл, а у детей с нормальной функцией ЖП исходный объем – $10,1\pm 0,85$ мл. Группа детей с гипокинезом ЖВП имела среднегрупповой объем ЖП $8,2\pm 0,45$ мл, что достоверно ($p\leq 0,05$) отличало её от детей с гипер- и нормокинезом.

При проведении ультразвукового исследования наличие повышенной секреции в желудке, являющейся косвенным признаком сопутствующего гастродуоденита, отличалось у детей с различным типом функции ЖП.

Сравнительный анализ показал, что среди детей с гиперкинетическим типом дисфункции ЖВП признаки повышенной секреции в желудке по результатам УЗИ выявляются в 76,2 % случаев, а отсутствие данного признака – достоверно реже (в 45,16 % случаев, $p\leq 0,05$). Нарушения функции желчного пузыря по гипокинетическому типу одинаково часто сочетались как с повышенной, так с нормальной секрецией желудка (9,5 %). Таким образом, наличие повышенной секреции в желудке свидетельствует о его влиянии на нарушение функциональной способности желчного пузыря.

Оценка времени латентной фазы, которое соответствует процессу притока печеночной желчи на фоне спазма сфинктера Одди, также показала

достоверные различия ($p \leq 0,05$) в зависимости от типа функционального состояния ЖП. В среднем желчный пузырь после приема шоколада максимально увеличил свой объем на $2,03 \pm 0,31$ минуте исследования. У детей с нормальным функционированием ЖВП время латентной фазы составило $2,34 \pm 0,32$, у детей с гиперкинезом желчного пузыря $t = 1,82 \pm 0,32$, а с гипоккинезом – $1,6 \pm 0,55$. Следовательно, у детей с нормальной функцией желчного пузыря время максимального увеличения объема после приема шоколада больше, чем у детей с нарушением функционального состояния по гипоккинезу или гиперкинетическому типу.

Длительность процесса сокращения желчного пузыря от максимального объема, в момент латентной фазы до минимального объема составила в среднем 23,3 мин и имела достоверные различия между детьми с различным показателем объемного расхода желчи. У детей с нормоккинезом ЖВП время сокращения желчного пузыря – $24,7 \pm 2,0$ мин, у детей с увеличением объемного расхода желчи время сокращения желчного пузыря составило $21,0 \pm 1,8$ мин, а у детей с гипоккинезом ЖП – $27,3 \pm 4,04$ мин. Соответственно, процесс сокращения ЖП в среднем увеличивается либо уменьшается на 3 мин от нормы в зависимости от типа расстройства функционального состояния ЖП.

Основными критериями оценки функционального состояния желчного пузыря долгие годы являлись: объем выделенной желчи в процентах от исходного объема, и нормативные значения находились в диапазоне от 37 до 64 %, а также объем выделенной желчи в мл за определенный период времени в процессе ультразвукового исследования. Нормальным количеством выделенной желчи за 30 мин наблюдения считался объем от 4–6 мл до 8–12 мл в зависимости от возраста ребенка. В настоящем исследовании были получены следующие результаты: у детей с нормальным значением расходного объема желчи желчный пузырь сократился на $39,4 \pm 3,05$ % и выделил $4,5 \pm 0,39$ мл желчи, что достоверно ($p \leq 0,05$) отличало эти показатели от группы детей с гиперкинетическим функциональным расстройством, при котором ЖП сократился на $46,05 \pm 3,68$ % и выделил $8,17 \pm 0,81$ мл желчи. У детей, с объемным расходом желчи меньше общепринятых нормативных значений желчный пузырь после приема желчегонного завтрака сократился в среднем на $36,83 \pm 6,57$ % и выделил в процессе исследования $2,95 \pm 0,45$ мл желчи.

Основным критерием оценки функционального состояния желчного пузыря в процессе динамического ультразвукового исследования с желчегонным раздражителем является показатель объемного расхода желчи.

У детей с показателем в диапазоне нормы среднегрупповое значение объемного расхода желчи составило $0,187 \pm 0,009$. У детей с гиперкинетическим типом функционального расстройства ЖВП (объемный расход $\geq 0,24$) среднегрупповое значение объемного расхода желчи – $0,404 \pm 0,035$, а у детей с гипокинезом ЖП – $0,109 \pm 0,009$.

В процессе исследования установлено, что дети, имеющие различный тип билиарной дисфункции, достоверно отличаются по уровню содержанию ряда токсикантов в крови. Корреляционный анализ показал, что наличие в крови детей хрома, никеля, хлороформа достоверно влияет на ультразвуковые показатели, характеризующие процессы желчеобразования и моторики желчевыводящих путей, и способствует возникновению билиарной дисфункции как по гипер-, так и по гипокинетическому типу (табл. 3, 4).

Таблица 3

Изменения ультразвуковых показателей, характеризующих гипокинетическое функциональное состояние желчевыводящих путей в зависимости от уровня токсикантов в крови

Токсикант	УЗ-критерий функционального состояния ЖВП	Коэффициент корреляции, r	p^*
Формальдегид	% сокращения желчного пузыря	–0,597	0,000
	Объемный расход желчи	–0,753	0,000
Хлороформ	Объемный расход желчи	–0,862	0,000
	% сокращения желчного пузыря	–0,537	0,000
Никель	Объемный расход желчи	–0,728	0,000
	Время сокращения желчного пузыря	0,740	0,000
	% сокращения желчного пузыря	–0,812	0,000
Хром	% сокращения желчного пузыря	–0,464	0,040
	Объем выделенной желчи	–0,859	0,000
Медь	Объемный расход желчи	–0,809	0,000
Толуол	Объемный расход желчи	–0,553	0,009
	Время сокращения желчного пузыря	0,488	0,025
Масляный альдегид	% сокращения желчного пузыря	–0,318	0,004

Примечание: $*p$ – показатель достоверности коэффициента корреляции

Однако, при сравнительной оценке содержания токсикантов в крови установлено, что у детей с гипокинетическим типом нарушения билиарного тракта достоверно увеличено среднегрупповое содержание никеля в крови в 1,3 раза, хрома в 1,5 раза и хлороформа в 1,15 раза относительно детей, имеющих гиперкинетический тип билиарной дисфункции.

Таблица 4

Изменения ультразвуковых показателей, характеризующих гиперкинетическое функциональное состояние желчевыводящих путей в зависимости от уровня токсикантов в крови

Токсикант	УЗ-критерий функционального состояния ЖВП	Коэффициент корреляции, r	p^*
Хром	Объемный расход желчи	0,727	0,000
	Время сокращения желчного пузыря	-0,577	0,006
	Объем выделенной желчи	0,569	0,007
Хлороформ	Время сокращения желчного пузыря	-0,328	0,009
Никель	Объем выделенной желчи	0,907	0,000

Примечание: * p – показатель достоверности коэффициента корреляции

При гипокинетической дисфункции билиарного тракта количество токсикантов в крови, которые имеют корреляционные взаимосвязи с ультразвуковыми параметрами, характеризующими функцию билиарной системы, больше относительно числа токсикантов, потенцирующих гиперкинез. Определяется обратная корреляционная зависимость ($r=0,318-0,862$) уровня содержания никеля, хлороформа, формальдегида, хрома, меди, толуола и масляного альдегида в крови с ультразвуковыми показателями функционального состояния желчевыводящей системы: повышение их уровня в крови уменьшает объем и процент выделенной желчи, объемный расход желчи. При гипокинезе желчевыводящих путей выявлена прямая корреляционная зависимость ($r=0,488-0,740$) уровня содержания никеля и толуола в крови с временем сокращения желчного пузыря.

Определено, что у детей с гиперкинезом желчевыводящих путей существует прямая корреляционная зависимость ($r=0,569-0,907$) объемного расхода желчи, времени сокращения желчного пузыря, а также объема выделенной желчи от уровня хрома и никеля в крови.

Сравнительная оценка содержания токсикантов в крови показала, что среднегрупповое значение хрома, никеля, хлороформа достоверно выше у детей с гипокинетической билиарной дисфункцией относительно детей, имеющих гиперкинетические нарушения функции желчного пузыря. Результаты корреляционного анализа свидетельствуют о том, что гиперкинетический тип билиарной дисфункции регистрируется у детей с содержанием хрома в крови на уровне $0,0257 \pm 0,0104$ мг/дм³, никеля – $0,311 \pm 0,021$ мг/дм³, хлороформа – $0,0091 \pm 0,0036$ мг/дм³. При более высоких концентрациях: хрома в крови на уровне $0,03855 \pm 0,0099$ мг/дм³, никеля – $0,4043 \pm 0,02$ мг/дм³,

хлороформа – $0,001047 \pm 0,0034$ мг/дм³ доминирующим видом билиарного расстройства становится гипомоторный тип. Результаты исследования свидетельствуют о развитии гипокинетической дисфункции желчного пузыря при содержании в крови формальдегида на уровне $0,0616 \pm 0,0144$ мг/дм³, толуола – $0,0418 \pm 0,0201$ мг/дм³ и масляного альдегида на уровне $0,011 \pm 0,004$ мг/дм³.

Таким образом, для оценки функциональной способности желчного пузыря и выявления экодетерминированных функциональных нарушений ЖВП у детей с повышенной контаминацией биосред (хрома, никеля, хлороформа), проживающих на территориях, подверженных техногенному воздействию, метод динамического ультразвукового исследования с использованием шоколада в качестве желчегонного раздражителя является оптимальным методом выбора.

Эффективность использования метода

Использование метода динамического ультразвукового исследования органов брюшной полости с определением функционального состояния желчного пузыря позволяет диагностировать различные виды билиарных дисфункций: нормокинетического, гиперкинетического и гипокинетического типа расстройства функции желчного пузыря.

Химико-токсикологическое исследование крови и анализ корреляционных связей показали, что значимыми токсикантами, предполагающими наличие билиарной дисфункции, являются хром, никель, хлороформ, и повышение их концентрации в крови вызывает преимущественно гипокинетический тип билиарного расстройства.

При использовании стандартных подходов к диагностике билиарной дисфункции на основании совокупности данных, а именно: жалоб, клинического осмотра, лабораторных показателей, дуоденального зондирования, стандартного ультразвукового исследования без углубленной динамической оценки функции желчного пузыря значительно снижается выявление этой патологии. Это связано, во-первых, с изменением объективной картины о распространенности заболевания вследствие использования инвазивных методов, так как любое зондовое вмешательство полностью меняет нормальный ритм сокращения желчного пузыря, а во-вторых, не дает полноценного представления о виде функционального расстройства билиарного тракта.

Метод динамического ультразвукового исследования желчного пузыря с использованием шоколада в качестве желчегонного стимулятора по-

вышает эффективность диагностики на 30 % в сравнении со стандартным подходом, что позволит использовать его в практической деятельности для ранней диагностики и мониторинга патологии желчевыводящей системы у детей с экообусловленной билиарной дисфункцией, особенно гипокинетических расстройств.

Основным параметром для оценки типа функционального расстройства желчного пузыря является объёмный расход желчи, но для комплексного представления о процессе сокращения желчного пузыря целесообразно использовать и такие показатели, как:

- объем выделенной желчи,
- объем выделенной желчи в процентах от исходного объема,
- время латентной фазы,
- время сокращения желчного пузыря.

Косвенными ультразвуковыми критериями, позволяющими судить о функциональном состоянии билиарной системы являются линейные размеры печени и желчного пузыря. Состояние секреции в желудке и ДПК свидетельствует о достоверности результатов функционального исследования.

Применение данного метода способствует выявлению типа нарушения функционального состояния ЖВП на ранних стадиях, позволяет проводить своевременные лечебные мероприятия и динамический мониторинг этой патологии, что позволит снизить заболеваемость билиарной дисфункцией на территориях экологического неблагополучия.

Список литературы

1. Александрова В.А. Функциональные расстройства желчевыводящей системы у детей // Лечащий врач. – 2008. – № 7. – С. 14–16.
2. Баевский Р.М., Кириллов О.И., Клецкин М.С. Математический анализ изменений сердечного ритма при стрессе. – М., 1984. – 222 с.
3. Бандман А.Л., Гудзовский Г.А. Вредные химические вещества – Л., 1988. – 156 с.
4. Баранов А.А. Научные и организационные приоритеты в детской гастроэнтерологии // Вопросы современной педиатрии. – 2002. – 1 (2). – С. 9–13.
5. Баранов А.А., Щеплягина Л.А. Фундаментальные и прикладные проблемы педиатрии на современном этапе // Российский педиатрический журнал. – 2005. – № 3. – С. 4 8.
6. Белоусов Ю.В. Дисфункции билиарной системы у детей // Здоровье Украины. – 2006. – № 22. – С. 12–14.
7. Беляев, Е.Н., Фокин М.В., Калиновская М.В. Социально-гигиенический мониторинг: проблемы в связи с развитием медицины окружающей среды // Гигиена и санитария. – 2006. – № 1. – С. 6–7.
8. Билиарные дискинезии у детей с химической контаминацией биосред / А.И. Аминова, О.А. Маклакова, О.Ю. Устинова, А.А. Акатова // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии: матер. 15-й Рос. конф. «Гепатология сегодня». – М., 2010. – Т. 20. – С. 83.
9. Биохимические нормы в педиатрии: практический справочник / сост. Д.Б. Сыромятников. – СПб.: Сомус, 1994. – 91 с.
10. Вейн А.М., Соловьева А.Д., Колосова О.А. Вегетативно-сосудистая дистония. – М.: Медицина, 1981. – 306 с.
11. Влияние окружающей среды на здоровье детей. Экология и здоровье / под ред. М.Я. Студеникина. – М.: Медицина, 1998. – 137 с.
12. Воздействие на организм человека опасных и вредных экологических факторов. Метрологические аспекты. Т. 2 / под ред. Л.И. Исаева. – М.: ПАИМС, 1997. – С. 141–205.
13. Волкова Г.А., Цуканов В.В. Частота заболеваний желчевыводящих путей у детей сельской местности Восточной Сибири // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2004. – № 1. – С. 54 55.

14. Вредные вещества в промышленности: справочник для химиков, инженеров и врачей: в 3 т. Т. 1: Органические вещества. / под. ред. Н.В. Лазарева, Э.Н. Левиной. – 7-е изд. перераб. и доп. – Л.: Химия, 1976. – 572 с.
15. Вредные химические вещества. Неорганические соединения элементов V–VIII групп / под ред. В.А. Филова [и др.]. – Л.: Химия. – 1989. – 592 с.
16. Вредные химические вещества. Углеводороды, галогенпроизводные углеводородов: справочник / под общ. ред. В.А. Филатова. – Л.: Химия, 1990. – 733 с.
17. Горник С.М. Клинико-функциональное состояние билиарной системы при целиакии и хроническом энтерите у детей и коррекция выявленных нарушений: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Н. Новгород, 2001. – 25 с.
18. Григорьев П.Я. Жировой гепатоз (жировая инфильтрация печени): диагностика, лечение и профилактика // Русский медицинский журнал. Болезни органов пищеварения. – 2002. – Т. 4, № 1. – С. 30–31.
19. Ильченко А.А. Заболевания желчного пузыря. Диагностика. Лечение // Consilium Medicum. Симпозиум «Механизмы регуляции желчеобразования и методы его корреляции». – 2002. – С. 6–8.
20. Ильченко А.А. Терапия при дисфункциях билиарного тракта // Трудный пациент. – 2005. – № 3. – С. 38–42.
21. Исидоров В.А. Введение в химическую экотоксикологию. – СПб.: Химиздат, 1999. – 134 с.
22. Камышников В.С. Справочник по клинико-биохимическим исследованиям и лабораторной диагностике. – М.: МЕДпресс-информ, 2004. – 920 с.
23. Клиника, диагностика, лечение и профилактика интоксикации продуктами производства дивинилальфаметилстирольного каучука: метод. рекомендации, утв. постановлением Минздрава РСФСР от 20.02.1980 г. – М., 1981. – 67 с.
24. Клинико-anamnestические особенности течения гепатобилиарных дисфункций у детей с химической контаминацией биосред / А.И. Аминова, О.А. Маклакова, О.Ю. Устинова, А.А. Акатова // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии: матер. 15-й Рос. конф. «Гепатология сегодня». – М., 2010. – Т. 20. – С. 83.
25. Клинико-функциональные особенности гепатобилиарных дисфункций у детей на территории промышленно развитого региона / О.Ю. Устинова,

О.А. Маклакова, А.И. Аминова, А.А. Акатова // Окружающая среда и здоровье населения: сб. тр. II Всерос. науч.-практ. дистанционной интернет-конф., посв. 75-летию КГМУ / под ред. проф. А.М. Черных. – Курск:Изд-во КГМУ, 2010. – 1 CD.

26. Клиническое руководство по лабораторным тестам / под ред проф. Н.У. Тица; пер. с англ. под ред. В.В. Меньшикова. – М.: ЮНИМЕД-пресс, 2003. – 960 с.

27. Кожеватов Е.Д., Савельева Л.Ю. Экологические условия и заболеваемость населения: география и регионы // Материалы международной практической конференции. – М., 2002. – С. 45–48.

28. Количественное определение ароматических углеводов антропогенного происхождения в желчи у детей с нарушениями функции гепатобилиарной системы / Н.В. Зайцева, Т.С. Уланова, Т.В. Нурисламова [и др.]. // Пермский медицинский журнал. – 2010. – Т. 27. – С. 109–114.

29. Кунцевич Г.И., Кокова Н.И., Белолапотко Е.А. Возможности дуплексного сканирования для оценки кровотока в артериях и венах брюшной полости // Визуализация в клинике. – 1995. – №6. – С. 33–39.

30. Куценко С.А. Основы токсикологии. – СПб., 2002. – 119 с.

31. Лоранская И.Д., Вишневская В.В. Изучение моторной функции желчевыделительной системы и гастродуоденальной зоны при патологии билиарного тракта // Русский медицинский журнал. – 2005. – № 1. – С. 1–7.

32. Лучевые методы диагностики гепатобилиарных дисфункций у детей с химической контаминацией биосред / О.В. Возгомент, О.А. Маклакова, О.Ю. Устинова, А.И. Аминова // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатология, колопроктологии: матер. 15-й Рос. конф. «Гепатология сегодня». – М., 2010. – Т. 20. – С. 86.

33. Любченко П.Н. Профессиональные заболевания органов пищеварения // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2005. – №5. – С. 16–21.

34. Маев А.А. Дисфункциональные расстройства билиарного тракта: алгоритм диагностики: учеб. пособие. – М., 2006. – 97 с.

35. Маев А.А., Самсонов А.А. Диагностика и лечение заболеваний желчевыводящих путей: учеб.-метод. пособие. – М., 2003. – 56 с.

36. 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.

37. Медицинские лабораторные технологии и диагностика: справочник: в 2 т. / под ред. проф. А.И. Карпищенко. – СПб: Интермедика, 2002. – 408 с.
38. Микроэлементозы человека (этиология, классификация, органопатология) / А.П. Авцын, А.П. Жаворонков, М.А. Риш, Л.С. Строчкова. – М.: Медицина, 1991. – 495 с.
39. Москалев Ю.И. Минеральный обмен. – М.: Медицина, 1985. – 288 с.
40. Нарзулаев С.Б. Связь загрязнения почв тяжелыми металлами и здоровье детей // Гигиена и санитария. – 1995. – № 4. – С. 16–19.
41. О состоянии здоровья населения Российской Федерации в 2008 году: гос. доклад Минздравсоцразвития РФ, РАМН [Электронный ресурс]. – URL: law7.ru/legal2/se2/pravo2258/index.htm (дата обращения: 20.02.2011).
42. Определение химических соединений в биологических средах: сб. метод. указаний / МУК МЗ РФ. – № 763-99-4.1.779-99. – М., 1999.
43. Основные показатели иммунограммы детей и взрослых Пермской области / под ред. Б.А. Бахметьева [и др.]. – Пермь, 2002. – 35 с.
44. Перечень приоритетных показателей для выявления изменений состояния здоровья детского населения при вредном воздействии ряда химических факторов среды обитания: метод. рекомендации. – М., 2008. – 38 с.
45. Попов С.В. Эхография при поражениях гепатобилиарной системы на химических производствах // Вестник ВГУ. Серия: Химия, биология, фармация. – 2005. – №1. – С.128–130.
46. Приворотский В.Ф., Луппова Н.Е., Румянцева И.В. Функциональные нарушения билиарной системы у детей с деформациями желчного пузыря // Русский медицинский журнал. – 2003. – Т. 11, № 3. – С. 171–172.
47. Римарчук Г.В., Урсова Н.И., Лебедева А.В. Терапевтическая коррекция дисфункциональных расстройств билиарного тракта у детей // Детская гастроэнтерология: настоящее и будущее: матер. конгресса. – М., 2002. – С. 238.
48. Руководство по оценке риска для здоровья населения при воздействии химических веществ, загрязняющих окружающую среду: Р 2.1.10.1920-04. – М., 2004. – С. 27.
49. Румянцева А.Н. Особенности вегетативной регуляции у детей с гепатобилиарной патологией, проживающих в условиях высокой антропогенной нагрузки // Гигиенические и медико-профилактические технологии управления рисками здоровью населения в промышленно развитых регио-

нах: матер. науч.-практ. конф. с междунар. участием / под общ. ред. акад. РАМН Г.Г. Онищенко, чл.-корр. РАМН Н.В. Зайцевой. – Пермь: Книжный формат, 2010. – С. 633.

50. Сборник методик по определению химических соединений в биологических средах: метод. указания: Рег. № 44.763-99-4.1.779-99 / Минздрав России. – М., 1999. – 45 с.

51. Скальный А.В. Микроэлементозы человека (диагностика и лечение) / Практическое руководство для врачей и студентов вузов. – М., 1999. – 96 с.

52. Скальный А.В. Микроэлементозы человека: гигиеническая диагностика и коррекция // Микроэлементы в медицине. – 2000. – Т.1. – С. 2–8, 17–25.

53. Состояние детей дошкольного возраста в условиях экологического неблагополучия / М.А. Скачкова, Е.Г. Карпова, Н.Ф. Тарасенко, Н.М. Лаптева // Российский педиатрический журнал. – 2005. – № 3. – С. 11–15.

54. Стожаров А.Н. Медицинская экология. – Минск, 2007. – 368 с.

55. Структура патологии желудочно-кишечного тракта у детей / И.А. Луговая, И.А. Жданова, О.В. Долбнева [и др.] // Материалы XIII конгресса детских гастроэнтерологов России. – М., 2006. – С. 30–31.

56. Ультразвуковая оценка состояния печени и печеночного кровообращения у рабочих химического производства / И.В. Осадчук [и др.] // Эхография. – 2002. – Т. 3, № 4. – С. 428–431.

57. Унифицированные методы сбора данных, анализа и оценки заболеваемости населения с учетом комплексного действия факторов окружающей среды: метод. рекомендации, ГКСЭН РФ: утв. Постановлением Правительства РФ № 01-19/12-17 от 26.02.96 г. – М., 1996. – 35 с.

58. Урсова Н.И. Дисфункциональные расстройства билиарного тракта у детей, критерии диагностики и коррекции // Consilium Medicum. Механизмы регуляции желчеобразования и методы его коррекции: матер. симпозиума. – М., 2002. – С. 14–15.

59. Урсова Н.И. Современные технологии в диагностике и лечении дисфункциональных расстройств билиарного тракта: учеб. пособие. – М., 2003. – 125 с.

60. Урсова Н.И., Римарчук Г.В., Краснова Е.И. Функциональные нарушения желчного пузыря у детей с хроническим гастроудоденитом // Современные технологии в педиатрии и детской хирургии: матер. I Всерос. конгр. – М., 2002. – С. 67–68.

61. Фаустов А.С., Попов С.В. Оценка состояния органов пищеварения работников химического предприятия // Гигиена и санитария. – 2004. – № 4. – С. 37–39.
62. Федоров Н.Е., Немцов Л.М. Показатели секреции холецистокинина, вегетативной регуляции сердечного ритма и уровень тревожности у больных с моторной дисфункцией желчного пузыря // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2003. – № 3. – С. 50–54.
63. Циммерман Я.С. Очерки клинической гастроэнтерологии. – Пермь: Изд-во Перм. гос. ун-та, 2002. – 336 с.
64. Чернеченков Ю.А. Структура заболеваний органов пищеварения у детей в промышленном городе // Материалы XI конгр. детских гастроэнтерологов. – М., 2004. – С. 16–19.
65. Шабалов Н.П. Детские болезни. – СПб.: Питер, 2009. – 928 с.
66. Шашель В.А., Дремлюгова А.Ф., Лукаш Н.Г. Влияние антропогенного загрязнения на заболеваемость желчного пузыря и желчевыводящих путей у детей // Материалы III гепатологической конф. (29–30 ноября 2008 г.). – М., 2008. – С. 34.
67. Эпидемиология гепатобилиарных дисфункций на территории промышленно развитого региона / О.А. Маклакова, О.Ю. Устинова, А.И. Амминова, А.А. Акатова // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии: матер. 15-й Рос. конф. «Гепатология сегодня». – М., 2010. – Т. 20. – С. 96.
68. Яковенко Э.П., Григорьев П.Я. Хронические заболевания внепеченочных желчевыводящих путей (диагностика и лечение): метод. пособие для врачей. – М.: Медпрактика, 2000. – 31 с.
69. A meta-analysis on the association between bladder cancer and occupation / R.C. Reulen [et al.] // Scand. J. Urol. Nephrol. Suppl. – 2008. – Vol. 218. – P. 64–78.
70. Bergeret A., Normand J.C. Chemical-induced cancers // Rev. Prat. – 2000. – Vol. 50, № 4. – P. 391–395.
71. Dahm L.J., Jones D.P. Mechanisms of chemically induced liver disease. Hepatology: a textbook of liver disease. – WB: Saunders Philadelphia, 1996. – P. 875–890.
72. Factors associated with serum alkaline phosphatase level / P. Gordon [et al.] // Arch. Pathol. Lab. Med. – 1993. – Vol. 117. – P. 187–190.

73. Friedman L.S., Martin P., Munoz S.J. Liver function tests and the objective evaluation of the patient with liver disease. *Hepatology: a textbook of liver disease*. – 3rd ed. – WB: Saunders Philadelphia, 1996. – P. 791–833.
74. Fromenty B., Pessayre D. Inhibition of mitochondrial beta-oxidation as a mechanism of hepatotoxicity // *Pharmacol. Ther.* – 1995. – Vol. 67. – P. 101–154.
75. Gamma-glutamyltransferase isoenzyme pattern in workers exposed to tetrachloroethylene / P.Gennari [et al.] // *Am. J. Ind. Med.* – 1992. – Vol. 21. – P. 661–671.
76. Gielkens H.A., Boer de S.Y. The role of cholecystokinin and cholinergic system in aminoacid induced gallbladder emptying // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* – 1997. – Vol. 9. – P. 1227–1231.
77. Hepatic ultrasonic changes in workers exposed to perchloroethylene/ C.A. Brodtkin [et al.] // *Occupational and Environmental Medicine*. – 1995. – Vol. 52. – P. 679–685.
78. Jaeschke H. Mechanisms of hepatotoxicity // *Toxicol. Sci.* – 2002. – Vol. 65(2). – P. 166–176.
79. Liddle R.A. Cholecystokinin // *Arm. Rev. Physiol.* – 1997. – Vol. 59. – P. 221–242.
80. Mawe G.M. Innervation of the gallbladder structure neurochemical coding and physiological properties of guinea pig gallbladder ganglia // *Microsc. Res. Tech.* – 1997. – Vol. 39, № 1. – P. 1–13.
81. Prognostic value of galactose elimination capacity, aminopyrine breath test, and ICG clearance in patients with cirrhosis: comparison with the Pugh score / C. Merkel [et al.] // *Dig. Dis. Sci.* – 1991. – Vol. 36. – P. 1197–1203.
82. Revich B.A. Lead in hair and urine of children and adults from industrialized areas // *Arch Environ Health*. – 1994. – 49/1. – P. 59–62.
83. Schwartz J. Low-level lead exposure and children's health; a metaanalysis and search for a threshold // *Environm. Research*. – 1994. – 65. – P. 42–45.
84. 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.
85. Sturgill M.G., Lambert G.H. Xenobiotic-induced hepatotoxicity: mechanisms of liver injury and methods of monitoring hepatic function // *Clinical Chemistry*. – 1997. – Vol. 43. – P. 1512–1526.

86. The galactose elimination capacity test: a study of the technique based on the analysis of 868 measurements / A. Fabbri [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* – 1996. – Vol. 91. – P. 991–996.

87. Wahlländer A., Mohr S., Paumgartner G. Assessment of hepatic function. Comparison of caffeine clearance in serum and saliva during the day and at night // *J. Hepatol.* – 1990. – Vol. 10. – P. 129–137.

88. Wixson B.G. Guidelines for lead in soil. Proposal of society for Environmental Geochemistry and Health // *Environm. Sci. Technol.* – 1994. – Vol. 28, № 1. – 278 p.

89. Zimmerman H.J., Maddrey W.C. Toxic and drug-induced hepatitis. – Lippincott Philadelphia, 1993. – 845 p.

ГЛАВА 5. ЗАБОЛЕВАНИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ, ОБУСЛОВЛЕННЫЕ СОЧЕТАННЫМ ВОЗДЕЙСТВИЕМ ТЕХНОГЕННЫХ ФАКТОРОВ И ПРИРОДНОГО ЙОДДЕФИЦИТА

5.1. Особенности течения и диагностики йоддефицитных заболеваний у детей, проживающих на территории санитарно-гигиенического неблагополучия

Проблема развития различных состояний и заболеваний, связанных с недостаточным поступлением йода в организм, признана ВОЗ значимой для почти 2 млрд жителей нашей планеты. Около 740 млн людей уже имеют те или иные проявления йоддефицита (в том числе эндемический зоб), а 42 млн страдают от его крайнего проявления – умственной отсталости (кретинизма). В современных условиях йоддефицитная патология относится к числу наиболее распространенных неинфекционных заболеваний человека [14, 28, 31, 34]. Для России проблема йодного дефицита чрезвычайно актуальна, так как более 70 % густонаселенных территорий страны имеют недостаток йода в воде, почве и продуктах питания местного происхождения [5, 19, 25, 76]. Недостаточное потребление йода создает серьезную угрозу здоровью более 100 млн россиян, в том числе сохраняется угроза нарушения физического и умственного развития у 32,8 млн детей, проживающих в Российской Федерации [52, 68, 87].

Согласно данным Роспотребнадзора в 2009 г. из 41321 исследованных на содержание йода пищевых проб не соответствуют гигиеническим нормативам 1053 (2,5 %) (в том числе в импортируемой соли из исследованных 15113 проб – 256 (1,7 %) проб). Особенно высокий процент неудовлетворительных проб обнаружен на предприятиях, выпускающих йодированную соль (9,6 %) [51, 54].

Проблема развития ЙДЗ заключается в том, что в настоящее время с пищей и водой человек не получает достаточного количества йода, необходимого для нормального функционирования щитовидной железы (ЩЖ). Кроме того, в отличие от недостаточности основных компонентов питания (белков, жиров и углеводов), дефицит йода длительное время не имеет внешне выраженных проявлений («скрытый голод») [34, 41, 81, 119, 125].

Йод является составной частью молекул гормонов щитовидной железы (тироксина – T_3 и трийодтиронина – T_4), поэтому длительное нахождение детей в условиях природного йодного дефицита может сопровождаться нарушением тиреоидного гормоногенеза с развитием гипопункции щитовидной железы [52, 68, 91, 100, 101].

Недостаточность поступления йода в организм приводит к разрыву цепи последовательных приспособительных процессов, направленных на поддержание нормального синтеза и секреции гормонов щитовидной железы. Однако если дефицит этих гормонов сохраняется достаточно долго, то происходит срыв механизмов адаптации с последующим снижением синтеза тиреоидных гормонов и развитием заболеваний, обусловленных дефицитом йода [20, 21, 91, 93, 94, 97]. Таким образом, адекватное поступление йода является необходимым этапом физиологического синтеза и секреции гормонов ЩЖ, которые влияют на энергетический, углеводный, жировой обмен, иммунные механизмы, рост, психическое, половое развитие, адаптацию, словом, на качество жизни человека [20, 21, 27, 78, 103].

Недостаточный синтез тиреоидных гормонов, вызванный дефицитом йода у плода и в раннем детском возрасте, может привести к необратимому снижению умственного развития, слуха, зрительной памяти. У женщин нарушается репродуктивная функция, увеличивается количество выкидышей и мертворожденных, повышается перинатальная и детская смертность [78, 85, 106, 120]. На стадии формирования головного мозга и становления его функций дефицит йода влияет на развивающийся мозг плода и ребенка, дифференцировку тканей, особенно ЦНС, и приводит к врожденному дизонтогенезу высших психических функций [85, 120].

К наиболее известным нозологическим единицам, связанным с йоддефицитом, относят раннюю и врожденную форму гипотиреоза с выраженным нарушением психоинтеллектуального развития – кретинизм и позднюю форму приобретенного гипотиреоза у подростков и взрослых – микседему. Многие случаи приобретенной микседемы имеют аутоиммунный характер [60, 78, 103].

Считается, что не менее 90 % случаев приобретенного гипотиреоза начинаются с явного или субклинического аутоиммунного хронического тиреоидита Хашимото. Наиболее характерная иммунопатологическая находка при данной форме тиреоидита – аутоантитела к тиреоидной пероксидазе. Их титр коррелирует с тяжестью заболевания и нарушением гормональных функций железы [105, 107, 115].

По данным Эндокринологического научного центра, распространенность эндемического зоба у детей и подростков в центральной части России составляет 15–20 %, по отдельным регионам – значительно выше [28]. Выраженный дефицит йода обнаружен на Урале, в Сибири, на Дальнем Востоке, распространенность зоба среди детей в Красноярском крае достигла 69 %, в республике Тува – 45–80 %, в Ханты-Мансийском округе – 37–39 %, в Удмуртии – 30 %, в Дагестане – 29–83 %, в Хабаровске – 57 %, в Кыргызстане от 20 до 70 % [9, 22, 28, 31, 34, 51].

Гиперплазия паренхимы щитовидной железы (зобная трансформация), начинается как компенсаторная реакция организма в ответ на недостаточное снабжение его тироксином, а при присоединении иммунопатологических процессов и нарушении морфофункциональной структуры приобретает зависимость от внешних факторов, и зоб становится постоянно прогрессирующим [6, 9, 11, 34, 65, 97].

У иммунокомпromетированных больных под действием струмогенных факторов возможно раннее присоединение патологии щитовидной железы и формирование более глубоких структурных изменений [8, 10, 80].

Зобная эндемия в современных условиях характеризуется значительной распространенностью во всех возрастных группах населения, сглаживанием половых различий, увеличением в детской популяции гипотиреоза, ухудшением показателей гомеостаза у новорожденных детей [22, 33, 28, 90, 122].

Возникающая патология широкого спектра вследствие недостаточного потребления йода вынудила с 1981 г. отказаться от термина «зоб», и было введено понятие «йоддефицитные заболевания». В настоящее время для обобщения всего спектра ЙДЗ пользуются классификацией Б. Хетцеля (Hetzal) 1983 г. с дополнениями [20, 21, 78, 103].

Работы последних 15–20 лет подтвердили, что даже начальные стадии заболеваний ЩЖ без явного нарушения её функции или с субклиническим гипотиреозом (диффузный нетоксический зоб, ювенильный зоб, эутиреоидная гиперплазия щитовидной железы) способны существенно влиять на общее состояние здоровья детей. Так, установлено, что у детей с увеличением щитовидной железы с нормальной или пониженной функцией достоверно чаще развиваются острые и хронические болезни органов дыхания, системы кровообращения, костно-мышечной системы, иммунодефицитные состояния и аутоиммунные заболевания, неврологические и психические расстройства [19, 25, 76, 125]. По данным различных авторов, среди детей с начальными стадиями заболеваний ЩЖ, которые можно в целом охарактери-

зовать термином «препатология» (особенно сопровождающиеся скрытым гипотиреозом), значительно чаще встречаются случаи замедленного интеллектуального, физического и полового развития, дисгармоничного развития [43, 52, 68, 87, 90].

Негативные медико-социальные последствия йодного дефицита не ограничиваются ростом соматической заболеваемости и нарушением физического развития. Проведенные исследования свидетельствуют о выраженной тенденции к узлообразованию в щитовидной железе на фоне йодной недостаточности. Серьезность изменений в щитовидной железе на фоне йодного дефицита логично подтверждается данными статистики о заболеваемости детей раком щитовидной железы. Установлено, что заболеваемость раком щитовидной железы на территориях зобной эндемии у детей встречается чаще, чем в среднем по России. Особенностораживают поздняя его диагностика и высокая доля низкодифференцированных злокачественных новообразований. Важно также отметить, что у 25 % пациентов рак развивается на фоне гипофункционального состояния щитовидной железы при наличии сформировавшейся тиреоидной патологии [95, 96, 112, 114, 117, 122].

Кроме того, в последние годы в условиях зобной эндемии у детей пубертатного возраста появилась устойчивая тенденция к росту аутоиммунного тиреоидита [2, 16, 28, 35, 64].

Влияние неблагоприятных санитарно-гигиенических факторов среды обитания на организм ребёнка многообразно и связано с развитием как ближайших, так и отдалённых последствий. Наравне с иммунной эндокринная система является наиболее чувствительной к влиянию промышленных экотоксикантов. Формирующиеся у населения на территории санитарно-гигиенического неблагополучия болезни – не новая патология, а известные ранее заболевания, провоцируемые длительно воздействующими неблагоприятными внешнесредовыми факторами [24, 26, 30, 37, 82].

В работах многих исследователей установлено, что антропогенная нагрузка ведёт к угрозе репродукции человека, снижению интеллектуального потенциала населения, угнетению иммунобиологической реактивности, росту частоты аллергических заболеваний, хронических воспалительных процессов, аутоиммунной патологии, повышению онкогенного риска, снижению продолжительности жизни людей и в целом угрозе выживания человечества [1, 30, 37, 53, 67].

В структуре эндокринной патологии, обусловленной длительной экспозицией промышленных токсикантов, приоритетное первое место занимает па-

тология щитовидной железы. Неблагоприятное воздействие техногенных факторов может наслаиваться на имеющийся на большинстве территорий Российской Федерации природный дефицит йода, при этом промышленные токсикианты – тяжелые металлы могут избирательно накапливаться в щитовидной железе, замещая недостаток йода [8, 56, 98].

При высокой техногенной нагрузке среды обитания зобная эндемия приобретает специфические черты [25, 41]. В условиях, когда организм подвергается воздействию преимущественно природного йодного дефицита без участия техногенных экотоксикантов, зобная трансформация формируется на фоне повышенной выработки тиреотропного гормона в гипофизе. Он стимулирует рост щитовидной железы за счет увеличения размеров и числа тиреоцитов, следствием чего является увеличение размеров щитовидной железы – зоб [100, 109, 110, 118, 123, 126].

На территориях сочетанного природно-техногенного воздействия формирование эндемического зоба обусловлено не только недостатком йода в окружающей среде, но и избытком/недостатком различных микроэлементов и антропогенным воздействием химических техногенных факторов органического и неорганического происхождения [8, 15, 40, 41, 42, 63, 67, 98].

Для территорий с техногенным загрязнением среды обитания характерны более высокая распространенность тиреоидной патологии не только среди школьников, но и среди детей раннего и дошкольного возраста, сглаживание половых различий (индекс Ленца – Бауэра не превышает 1:1,7) и значительная частота субклинического гипотиреоза [52, 68].

По данным из литературы целый ряд химических веществ и микроэлементов оказывает влияние на состояние тиреоидного гомеостаза: тяжелые металлы (хром, свинец, ртуть, марганец, ванадий), фенол, диоксины, токсические радикалы кислорода, серы, азота, селен, аммиак [8, 48, 56, 69, 98]. По данным научных исследований существует коррелятивная зависимость между распространением тиреоидной патологии и аномалиями содержания в окружающей среде фтора, брома, кальция, марганца, кобальта, стронция, цинка, меди, хрома, ртути, молибдена [15, 25, 40, 42, 62]. Находит подтверждение гипотеза о связи заболеваний щитовидной железы с дисбалансом металлов в почве, вызванным интенсивной техногенной нагрузкой [40, 42].

Работами Н.В. Зайцевой и М.А. Земляновой (2007 г.) доказано, что струмогенными факторами на йоддефицитных территориях, поддерживающими и усугубляющими степень выраженности зобной эндемии, является превышение содержания в организме выше референтных значений свинца,

хрома, марганца, никеля (1,5–5,0 раз), бензола, толуола, метанола, ацетона, ксилола (2–4 раза), при существующем дефиците эссенциальных микроэлементов (меди и цинка). Чувствительность к химическим факторам тем выше, чем меньше возраст ребенка. Сочетание абсолютного йодного дефицита с йодной недостаточностью обуславливает низкую эффективность принятых в настоящее время массовых стандартных методов йодной профилактики [25, 57, 61, 66, 89].

В исследованиях Н.В. Зайцевой, К.П. Лужецкого (2010 г.) установлено, что антропогенное загрязнение и кумуляция в организме микроэлементов и промышленных токсикантов оказывают возможное прямое или опосредованное влияние на формирование особенностей йоддефицитных состояний и связанных с ними многочисленных соматических заболеваний у детей. Проведенная оценка динамики распространенности эндемического зоба на примере Пермского региона свидетельствует об удвоении частоты встречаемости эндемического зоба среди школьников-подростков за последние 20 лет и значительном возрастании процента эндемического зоба II и III степени. В ходе обследования детей допубертатного возраста увеличение щитовидной железы установлено у 46 % обследованных и субклинический гипотиреоз – у 10,2 % из них [42].

На территориях с комплексным воздействием стромогенных факторов к настоящему времени сложился блок медико-социальных последствий, связанных с ростом ассоциированной с зобом и гипотиреозом заболеваемости у детей, дисгармоничности физического развития, снижения интеллектуального уровня школьников, увеличением распространенности зоба у беременных, ухудшением состояния репродуктивного здоровья подростков и женщин репродуктивного возраста [9, 33, 68, 85, 120].

В исследованиях Н.В. Зайцевой, К.П. Лужецкого (2009 и 2010 гг.), проведенных в ФГУН «ФНЦ МПТ УРЗН Роспотребнадзора», на примере Пермского края доказано влияние характера антропогенной нагрузки на степень йодурии, отражающую тяжесть йоддефицитного состояния у детей. Так, территории с высокой аэротехногенной нагрузкой, обусловленной объектами нефтедобычи, нефтеперерабатывающей, химической промышленности являлись приоритетными по тяжести йоддефицитного состояния. Медиана йодурии у детей, проживающих на данных территориях, составляла 40,1 мкг/дм³, при этом у 25 % показатель снижался менее 20,0 мкг/дм³, что соответствовало средней тяжести йодного дефицита. Проживание на территориях с развитой нефтедобывающей, нефтеперерабатывающей и химиче-

ской промышленностью (приложение, табл.1) обуславливало повышенные концентрации в биосредах организма ряда органических соединений, таких как бензол (с кратностью превышения референтных пределов в крови от 14,2 до 254 раз; в моче – от 2,6 до 19,5 раза); формальдегида (кратность превышения концентрации в крови по отношению к фоновому контролю 1,8–5,0 раз); ацетальдегида до 5,3 раза; были идентифицированы бутиловые спирты, о-, м-, п-ксилолы, не определяемые на территориях с отсутствием воздействия химических техногенных факторов [41, 42].

На территориях преимущественного размещения объектов металлургического производства экскреция йода с мочой составляла 72,5–60,4 мкг/дм³ соответственно, при этом выявлялось до 25 % детей с гиперплазией ЩЖ, что свидетельствует о наличии дополнительных факторов риска формирования тиреоидной патологии, в том числе за счет антропогенных химических токсикантов. В биосредах детей выявлялись повышенные уровни токсичных металлов (хром и свинец) и потенциально токсичных (марганец и никель) соединений на фоне дисбаланса эссенциальных микроэлементов (дефицит цинка и на отдельных территориях – меди) (приложение, табл. 2). Кратность превышения концентрации свинца по сравнению с референтным уровнем составляла 2,5 раза (1,1–6,1), хрома – 2,7 раза (1,1–7,4), никеля – 2,0 раза (1,0–4,9) раза, марганца – 1,3 раза (1,1–2,4), дефицит цинка по сравнению с физиологической нормой в среднем – 1,3 раза (1,1–1,6) (приложение, табл. 3, 4). В исследованиях М.А. Земляновой (2007 г.) установлено, что йоддефицит и контаминация биосред часто сочетались с дефицитом цинка. Среднегрупповые концентрации в крови данного эссенциального металла составляли 7,0 мкг/см³, что было в 1,7 раза ниже референтных значений [73].

Следует отметить, что на территориях с достаточным йодным обеспечением (медиана йодурии – 234,0 мкг/дм³) и стабильно высоким уровнем техногенного загрязнения среды обитания также диагностировались гиперплазия ЩЖ, но значительно реже (10 %). В крови детей регистрировались меньшие уровни и более однообразный спектр токсичных металлов. Кратность превышения фонового уровня по среднегрупповым концентрациям свинца в среднем составляла 1,65 раза (приложение, табл. 4).

Математическое моделирование закономерностей территориального распределения степени йодного дефицита, уровня техногенной нагрузки и распространенности заболеваний щитовидной железы позволяет рандомизировать 3 кластерные группы. Целесообразность выделения данных кла-

стерных территорий была обусловлена необходимостью разработки дифференцированного подхода к проведению диагностики и профилактики йодобусловленных заболеваний в детском возрасте [57, 61, 66, 88, 89]. Научно-методическое обоснование кластеризации территорий позволяет интерполировать данный метод для применения на территориях РФ с сочетанным неблагоприятным воздействием геотехногенных факторов.

В зависимости от степени йодного дефицита, выраженности морфофункциональных признаков поражения щитовидной железы и уровня промышленного загрязнения территории ранжируются на кластеры:

–кластер I – повышенная техногенная нагрузка с нормальным йодным обеспечением: медиана йодурии – 234 мкг/дм³, уровень контаминации биосред (свинец, хром, никель, марганец) в 5–10 раз превышает референтный предел, частота зоба и повышенный уровень ТТГ в крови – 12–13 %;

–кластер II – отсутствие техногенной нагрузки и легкий йодный дефицит: медиана йодурии – 58,7 мкг/дм³; уровень контаминации биосред соответствует референтному пределу, частота зоба и повышенного уровня ТТГ в крови – 6,3–6,5 %;

–кластер III – высокая техногенная нагрузка и умеренный йодный дефицит: медиана йодурии – 42,1 мкг/дм³; уровень контаминации биосред превышает референтный предел более чем в 10 раз. На данных территориях отмечается высокий уровень распространенности патологии щитовидной железы (до 32,14 %) с максимальными показателями среди детей в возрасте 10–14 и 15–17 лет. В общей структуре распространенности йоддефицитных заболеваний щитовидной железы первые ранговые места занимают диффузный и многоузловой эндемический зоб (36 и 29 % соответственно), и на их долю приходится до 2/3 всей тиреоидной патологии. В то же время для детского населения приоритетным является диффузный эндемический зоб – 73 %, заметно опережающий по частоте встречаемости состояния, связанные с гипопункцией щитовидной железы (в том числе субклинический гипотиреоз) – 17 %, и тиреоидит – 7 %.

В исследованиях, проведенных в ФГУН «ФНЦ МПТ УРЗН Роспотребнадзора», определена комплексная гигиеническая оценка территорий повышенного риска формирования йоддефицитных заболеваний, обусловленных сочетанным воздействием природных и техногенных факторов (III кластер).

Данные территории характеризуются развитой промышленностью преимущественно металлургического профиля, с высоким уровнем загрязнения атмосферного воздуха не только выбросами промышленных пред-

приятый, но и автомобильным транспортом, доля которого составляет 28 % от общего выброса загрязняющих веществ. Валовый выброс загрязняющих веществ (более 80 наименований) в атмосферу от стационарных источников промышленных предприятий достигает в год до 25 тыс. т, в том числе I–II классов опасности (чрезвычайно и высокоопасные примеси) – соединения свинца, ванадия, хрома⁶⁺, марганца, алюминия, меди, бензол, толуол, этилбензол, бенз(а)пирен и др. Отмечаются превышения максимальной разовой ПДК по взвешенным веществам: пыли (5 ПДК); фториду водорода (1,5 ПДК); фенолу (3,8 ПДК); этилбензолу (2 ПДК); формальдегиду (1,1 ПДК); ксилолу (1,2 ПДК); толуолу (1,2 ПДК), среднесуточных ПДК по ванадию (1,5–13,0 раза), максимально разовых ПДК по марганцу (1,2–1,5 раза). Уровень загрязнения атмосферного воздуха соответствовал по стандартному индексу (взвешенные вещества) 3,6, ИЗА – 4,48.

При проведении натурных исследований работниками ФГУН «ФНЦ МПТ УРЗН» выявлено превышения ПДК_{м.р.} по оксиду углерода до 1,9 раза, диоксиду азота – до 4,8 раза, фенолу – до 2,6 раза, фториду водорода – до 1,5 раза, формальдегиду – до 2,7 раза. В осенний период в атмосферном воздухе зарегистрировано превышение ПДК_{м.р.}: до 23 раз этилбензола, до 1,5 раза – ксилолов и толуола. Среднегодовые концентрации (мг/м³) в атмосферном воздухе составляли: марганца и его соединений – 0,0009±0,0001, никеля – 0,0005±0,00007, свинца – 0,0003±0,00001, оксида хрома – 0,0007±0,00009, бензола – 0,05±0,009, толуола – 0,01±0,002, о-, м-, п-ксилолов – 0,15±0,01, формальдегида – 0,002±0,0007. Техногенная нагрузка по ряду тяжелых металлов (ванадия пятиоксида, марганцу и др.) достигала до 0,19 т/год на 1 км² и до 0,62 кг/год/чел.

На территориях высокого риска формирования йоддефицитных заболеваний при сочетанном воздействии геотехногенных факторов отмечалось неудовлетворительное качество воды хозяйственно-бытового водоснабжения за счет увеличения повторяемости числа случаев превышения ПДК азота нитритного и кратности превышения ПДК соединений марганца (критический показатель загрязнения). Среднегодовые концентрации, превышающие ПДК, определены по железу – до 3 ПДК, марганцу – до 11 ПДК.

Вода, прошедшая предварительную подготовку и поступающая в разводящую сеть, по микробиологическому составу в ряде проб (8,7 %) не соответствовала СанПиН 2.1.4.559-96 «Питьевая вода». Анализ содержания химических компонентов позволил выявить наличие в питьевой воде ванадия (0,00055–0,005 мг/дм³), хрома (0,0008–0,0093 мг/дм³), марганца (0,01–

0,03 мг/дм³), молибдена (0,003 мг/дм³) и других компонентов, концентрации которых ни в одной из исследованных проб не превышали ПДК.

При проведении комплексной гигиенической оценки качества среды обитания и идентификации опасности исследователями ФГУН ФНЦ МПТ УРЗН был установлен перечень химических веществ, представляющих опасность развития односторонних неблагоприятных эффектов со стороны тиреоидной системы при комбинированном и многосредовом поступлении в организм детей: хром⁶⁺, ванадий, свинец, марганец, медь, бензол, толуол, ксилол, этилбензол, фенол, метанол, формальдегид, ацетальдегид, фтористые соединения. При этом ингаляционный путь поступления загрязняющих веществ в организм являлся приоритетным.

Согласно литературным данным хром, обладая алергизирующим и иммунодепрессивным воздействием, способен влиять на метаболизм тиреоидных гормонов, замещая йод и потенцируя дефицит цинка [56, 126, 127].

Свинец имеет выраженные общетоксические эффекты, а также способность негативно влиять на все звенья тиреоидного обмена: от прямого воздействия на клетки щитовидной железы и синтез тиреоидных гормонов до непосредственно гипоталамо-гипофизарных отношений [48, 56, 69, 128, 129].

Никель относится к группе металлов-аллергенов, оказывает цитотоксическое действие на тиреоциты и снижает йоднакопительную функцию щитовидной железы [48, 56, 69].

Марганец при избыточном поступлении в организм депонирует в тканях щитовидной железы и тем самым вытесняет из неё эндогенный йод.

В то же время дефицит цинка может способствовать накоплению металлов-токсикантов: кадмия, свинца, ртути, что негативно влияет на тиреоидный статус [48, 56, 69].

Дисбаланс меди в организме оказывает патогенное действие, модулируя аутоиммунные процессы, потенцирует активность гистаминазы, влияет на систему комплемента и реакцию гаптен-антитела, связывание иммунных комплексов с нейтрофилами, темпы фагоцитоза, миграцию и активность макрофагов [48, 56, 69].

Большинство экотоксикантов органической природы относятся к токсичным соединениям 1–2-го класса опасности. Контаминанты органической природы, такие как ароматические углеводороды, полициклические хлорсодержащие соединения, альдегиды, кетоны и спирты, обладают иммуно- и тиреотоксическим, сенсibiliзирующим действием, угнетают SH-энзимы,

блокируют органификацию йода в щитовидной железе, нарушают гипоталамическую регуляцию, способствуют аутоиммунным сдвигам в организме, нарушают функцию органов детоксикации [48, 56, 69].

Проживание детей с ЙДЗ на территориях, соответствующих III кластеру, способствовало кумуляции химических веществ в организме, патогномичных для патологии щитовидной железы. Контаминация биосред у детей с ЙДЗ характеризовалась превышением фоновых и референтных показателей содержания хрома⁶⁺, свинца, никеля, марганца до 5 раз ($p \leq 0,01-0,001$), ароматических углеводородов (бензол, толуол), алифатических спиртов (метиловый спирт), альдегидов (ацетальдегид), фенолов – до 6,3 раза ($p \leq 0,01-0,0005$), происходящих на фоне дисбаланса эссенциальных микроэлементов (цинка и меди).

Увеличение концентрации хрома в крови и в моче обнаружено более чем у половины детей с ЙДЗ, проживающих на территориях с неблагоприятными геотехногенными факторами (у 60,6 % – в крови, у 68,4 % – в моче) до $0,022 \pm 0,002$ и $0,020 \pm 0,0010$ мг/дм³ соответственно, с кратностью превышения к уровню детей, проживающих в относительно благополучных санитарно-гигиенических условиях (группа 2), в 1,4 и 1,6 раза соответственно (табл. 5.1.1).

Таблица 5.1.1

Содержание основных контаминантов (металлов) в биосредах детей, проживающих в условиях геотехногенной нагрузки

Токсикант	Группа 1 ($M+m$), мг/дм ³	Фоновый уровень ($M+m$), мг/дм ³	Референтный предел, мг/дм ³ (Н. Тиц, 2003)	% детей с показателем выше фонового/референт- ного уровня
<i>Кровь</i>				
Хром	$0,022 \pm 0,002^*$	$0,016 \pm 0,002$	$0,014 \pm 0,0008$	60,6
Свинец	$0,121 \pm 0,004^*$	$0,11 \pm 0,012$	0,1	56,0
Никель	$0,170 \pm 0,014^*$	$0,23 \pm 0,02$	0,08–0,12	98,0
Марганец	$0,034 \pm 0,002^*$	$0,019 \pm 0,001$	$0,0109 \pm 0,0006$	68,5
<i>Моча</i>				
Хром	$0,020 \pm 0,001^*$	$0,013 \pm 0,002$	–	68,4
Свинец	$0,174 \pm 0,01^*$	$0,110 \pm 0,014$	–	64,2
Никель	$0,287 \pm 0,027^*$	$0,160 \pm 0,013$	–	73,3
Марганец	$0,030 \pm 0,005^*$	$0,016 \pm 0,003$	–	68,7

Примечание: * $p < 0,05$

Высокие показатели содержания свинца установлены в 56 % проб крови и в 64,2 % проб мочи, достигая значений $0,121 \pm 0,004$ и $0,174 \pm 0,01$ мг/дм³ соответственно ($p < 0,05$), кратность превышения по сравнению с детьми с ЙДЗ, проживающих на территориях без воздействия геотехногенных факторов, при этом достигала 1,2 и 1,6 раза соответственно.

Фактически у всех детей с ЙДЗ содержание никеля в крови (у 98 % детей) и моче (в 73,3 % случаев) было выше референсного показателя в 6,0 и 1,8 раза соответственно, и установлено на уровне $0,170 \pm 0,01$ и $0,287 \pm 0,03$ мг/дм³ ($p < 0,05$) соответственно.

Аналогично повышалась концентрация марганца в крови и моче (у 68,5 и 68,7 % детей с ЙДЗ, проживающих на территории с высокой техногенной нагрузкой и природным дефицитом йода), регистрируемые уровни составили $0,034 \pm 0,002$ и $0,023 \pm 0,005$ мг/дм³ соответственно, и в 1,5 и 1,8 раза превышали показатели у детей, проживающих на территориях относительного санитарно-гигиенического благополучия.

Кумуляция в биосредах промышленных токсикантов сочеталась с дефицитом эссенциальных микроэлементов – цинка и меди ($4,495 \pm 0,169$ и $0,823 \pm 0,033$ мг/дм³ ($p < 0,05$)), что ниже референсного показателя в 1,6 и 1,5 раза ($p < 0,05$). При этом регистрировалась усиленная элиминация этих жизненно необходимых микроэлементов с мочой ($0,564 \pm 0,118$ и $0,041 \pm 0,003$ мг/дм³ соответственно, $p < 0,05$), а кратность превышения уровня цинка и меди в моче составила 1,5 и 1,3 раза (табл. 5.1.2).

Таблица 5.1.2

Содержание основных эссенциальных микроэлементов в биосредах детей, проживающих в условиях геотехногенной нагрузки

Микроэлемент	Группа 1 ($M+m$), мг/дм ³	Фоновый уровень ($M+m$), мг/дм ³	Референтный пре- дел, мг/дм ³ (Н. Тиц, 2003)	% с показателем ниже фонового/референт- ного уровня
<i>Кровь</i>				
Цинк	$4,495 \pm 0,169^*$	$4,52 \pm 0,13$	7,00 (8,0–12,0)	100**
Медь	$0,823 \pm 0,033^*$	$1,06 \pm 0,03$	0,9–1,5	95,0**
<i>Моча</i>				
Цинк	$0,564 \pm 0,118^*$	$0,440 \pm 0,04$	–	42,6**
Медь	$0,041 \pm 0,003^*$	$0,038 \pm 0,003$	–	43,8**

Примечание: * $p < 0,05$

Среди группы химических соединений, относящихся к альдегидам жирного ряда, наиболее токсичными и сенсibiliзирующими свойствами обладает формальдегид, среднее значение которого в крови у детей с ЙДЗ,

проживающих в условиях санитарно-гигиенического неблагополучия, достигало $0,037 \pm 0,005$ мг/дм³, в моче – $0,012 \pm 0,005$ мг/дм³ ($p < 0,05$) (в 81,5 и 44,9 % случаев соответственно), при этом концентрации этого соединения в 6,3 и 2,9 раза превышали референтный уровень соответственно (табл. 5.1.3).

Высокие значения содержания ацетальдегида у детей с ЙДЗ определялась в крови в 8,5 %, в моче в 19,5 % случаев, в количестве $0,035 \pm 0,004$ и $0,055 \pm 0,009$ мг/дм³ соответственно. Кроме того, в отличие от детей, проживающих на территории с удовлетворительным санитарно-гигиеническим состоянием среды обитания и отсутствием природного дефицита йода, идентифицировались масляный, пропионовый альдегиды, п-, м- ксилолы ($p < 0,05$).

Таблица 5.1.3

**Содержание основных контаминантов (органических соединений)
в биосредах детей, проживающих в условиях геотехногенной нагрузки**

Токсикант	Группа 1, ($M+m$), мг/дм ³	Фоновый уровень ($M+m$), мг/дм ³	Достоверность различий (p)	% детей с показателем выше фонового уровня
Кровь				
Ацетальдегид	$0,035 \pm 0,004$	$0,078 \pm 0,009$	0,000	8,5
Масляный альдегид	$0,00 \pm 0,00$	$0,00 \pm 0,00$		
Пропионовый альдегид	$0,00 \pm 0,00$	$0,00 \pm 0,00$	0,195	1,2
П-, м- ксилол	$0,00 \pm 0,00$	$0,00 \pm 0,00$		
Ацетон	$0,0273 \pm 0,005$	$0,0370 \pm 0,007$	0,021	15,3
Бензол	$0,0006 \pm 0,0002$	$0,00 \pm 0,00$	0,000	17,3
Метиловый спирт	$0,872 \pm 0,157$	$0,369 \pm 0,117$	0,000	67,8
Толуол	$0,0013 \pm 0,0003$	$0,00 \pm 0,00$	0,000	31,0
Формальдегид	$0,037 \pm 0,005$	$0,006 \pm 0,001$	0,001	81,5
Моча				
Ацетальдегид	$0,0548 \pm 0,009$	$0,068 \pm 0,009$	0,028	19,5
Масляный альдегид	$0,00 \pm 0,00$	$0,00 \pm 0,00$	0,032	2,0
Пропионовый альдегид	$0,0004 \pm 0,0001$	$0,00 \pm 0,00$	0,000	19,5
П-, м- ксилол	$0,002 \pm 0,001$	$0,00 \pm 0,00$	0,004	4,1
Ацетон	$0,144 \pm 0,052$	$0,055 \pm 0,01$	0,001	41,4
Бензол	$0,0067 \pm 0,0009$	$0,00 \pm 0,00$	0,000	66,8
Метиловый спирт	$3,317 \pm 0,629$	$1,252 \pm 0,2933$	0,000	67,4
Толуол	$0,0042 \pm 0,001$	$0,00 \pm 0,00$	0,000	36,2
Формальдегид	$0,0123 \pm 0,005$	$0,004 \pm 0,009$	0,000	44,9
Фенол	$0,56 \pm 0,09$	$0,280 \pm 0,146$	0,001	35,4
Фторид ион	$0,313 \pm 0,037$	$0,415 \pm 0,087$	0,024	12,8

Установлено достоверное увеличение содержания ацетона в биосредах (в крови у 15,3 %, в моче у 41,4 %) детей с ЙДЗ, проживающих на территориях III кластера, при этом среднегрупповая концентрация токсиканта в моче составила $0,144 \pm 0,052$ мг/дм³ ($p < 0,05$) с кратностью превышения фонового уровня в 2,6 раза.

Метиловый спирт в концентрациях, превышающих фоновый уровень, обнаружен у 67,8 % детей в крови и у 67,4 % в моче при среднегрупповом значении $0,872 \pm 0,157$ и $3,317 \pm 0,629$ мг/дм³, с кратностью превышения 2,4 и 2,6 раза соответственно. Отмечалось увеличение содержания в крови и моче ряда органических соединений – бензола, толуола ($0,0006 \pm 0,0002$ и $0,007 \pm 0,0009$ мг/дм³; $0,002 \pm 0,0003$ и $0,004 \pm 0,001$ мг/дм³ ($p < 0,05$) соответственно) в 17,3 и 66,8 %; 31 и 36,2 % случаев соответственно.

Изучение содержания биосред детей с ЙДЗ на территориях сочетанного геотехногенного воздействия выявило достоверное увеличение содержания фенола в моче в 35,4 % случаев, при этом среднегрупповая концентрация токсиканта в моче составила $0,561 \pm 0,09$ мг/дм³ ($p < 0,05$) с кратностью превышения 2,0 раза.

Таким образом, проведенные Н.В. Зайцевой с соавт. (2007, 2009 гг.) [25, 41, 42, 71] исследования установили, что у детей с ЙДЗ маркером техногенной нагрузки в условиях природного йоддефицита является контаминация биосред с превышениями показателей фоновых и референтных пределов по содержанию хрома⁶⁺, свинца, никеля, марганца до 5 раз ($p \leq 0,01 - 0,001$), ароматических углеводородов (бензол, толуол), алифатических спиртов (метиловый спирт), альдегидов (формальдегид), фенолов – до 6,3 раза ($p \leq 0,01 - 0,0005$), на фоне снижения эссенциальных микроэлементов (цинка до 1,6 и меди до 1,9 раза, $p \leq 0,01$).

Проведенные Н.В. Зайцевой, М.А. Земляновой, К.П. Лужецким углубленные клинические, лабораторные, функциональные исследования детей с йоддефицитными заболеваниями (ЙДЗ), проживающих на территориях с сочетанным неблагоприятным воздействием геотехногенных факторов (группа 1), позволили установить особенности структуры патологии щитовидной железы, патогенеза и патоморфоза ЙДЗ, клинического соматического статуса, которые формировались на фоне контаминации биосред промышленными токсикантами [25, 36, 41, 42, 71].

В условиях контаминации биосред происходит ряд патохимических и патофизиологических реакций, меняется гомеостаз организма, происходят функциональные и патоморфологические нарушения функций органов и сис-

тем, участвующих как в метаболизме и элиминации химических веществ, так и обеспечивающих процессы адаптации к неблагоприятным факторам среды обитания. Длительная экспозиция химических веществ приводит к изменению темпов роста и развития, является причиной появления специфической клинической симптоматики, характерных гомеостатических сдвигов и функциональных нарушений.

Для большинства детей с ЙДЗ и контаминацией биосред химическими веществами промышленного происхождения характерны короткий нозологический анамнез (от 1 до 4 лет), полисимптомность и полиорганность поражения: в анамнезе у 16,6 % имеется указание на дисбиоз кишечника, у 8,3 % детей – на гастроэнтеропатию, у 12,4 % – на гипохромную анемию, у 17,4 % – на инфекционные заболевания желудочно-кишечного тракта, у 83,0 % детей – на частые простудные заболевания.

Дети предъявляли жалобы на сухость кожных покровов, шелушение, высыпания на коже, зуд (8,3 %), у половины из них процесс находился в фазе умеренного и выраженного обострения. Около 2/3 детей часто болели частыми простудными заболеваниями с затяжным характером течения, нередким возникновением осложнений (рецидивирующие отиты, трахеобронхиты, бронхопневмонии). У 52,9 % основными жалобами были длительная заложенность носа, явления ринита, гнусавость, шумное носовое дыхание во сне. У половины детей имели место жалобы астеновегетативного характера (слабость, зябкость, быстрая утомляемость, расторможенность, головные боли, головокружение, нарушение сна, психоэмоциональная лабильность), у 5 % – периодические колющие боли в области сердца. У 36 % детей имелись жалобы на желудочно-кишечный тракт (снижение аппетита, боли в правом подреберье или эпигастрии, склонность к запорам, неустойчивый стул, тошнота, периодическая рвота, отрыжка, изжога).

Значимая часть детей (56,6 %) данной группы обследования родилась от матерей с отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом.

При анализе амбулаторных карт установлено, что практически все дети на первом году жизни имели те или иные фоновые заболевания: анемию, рахит, паратрофию, гипотрофию, аллергический дерматит, дисбактериоз кишечника.

У 30 % в анамнезе имелись сведения о сенсibilизации к пищевым (сладкое, шоколад, цитрусовые, молоко, рыба и т.д.), растительным (пыльца растений, трав), бытовым (шерсть кошек, собак, домашняя пыль и т.д.) или лекарственным аллергенам. 21,6 % детей имели отягощенный анамнез по

аллергопатологии у родственников 1-й и 2-й линии (бронхиальная астма, atopический дерматит, экзема). У 16 % детей 1-й группы диагностировалась аллергообусловленная патология.

У детей с ЙДЗ, проживающих на территориях с сочетанным воздействием геотехногенных факторов, мезосоматический тип наблюдался лишь у 46,5 %, в то время как макросоматотип и микросоматотип встречались одинаково часто (28,8 и 24,7 %). Дисгармоничное развитие отмечалось нечасто (7,4 %). В то же время на территориях с низкой интенсивностью хронического воздействия химических токсикантов при отсутствии природного йоддефицита число детей с замедленным темпом физического развития было в 2 раза меньше. Необходимо отметить, что среди детей, проживающих в условиях природного йоддефицита и санитарно-гигиенического неблагополучия среды обитания, дисгармоничное развитие наиболее часто регистрировалось у детей дошкольного возраста (у 60 %).

При объективном осмотре у 31,6 % детей выявлены бледность и мраморность, сухость и шелушение кожных покровов; у 14,1 % – элементы atopического дерматита, дискретно расположенные по всему телу, следы расчесов; у 19,1 % – микрополиаденит, периорбитальные тени, у 5,81 % – лихенизация в локтевых и подколенных сгибах. Гипертрофия небных миндалин I–III ст. имела место у 39,8 % детей. 8,3 % детей нуждались в санации полости рта стоматологом. У 37,5 % детей выявлены нарушения осанки, чаще всего в виде сутулости и асимметрии, начальные признаки формирования сколиоза.

В 25,8 % случаев выявлено затруднение носового дыхания. При аускультации легких у 9,13 % детей дыхание было жестким, при этом во время перкуссии над всей поверхностью легких выслушивался ясный легочной звук.

При аускультативном исследовании сердца у 38,7 % детей были выявлены признаки функциональной кардиопатии: непостоянный систолический шум на верхушке, вариабельность сердечного ритма, приглушение сердечных тонов, непостоянные шумы вдоль левого края грудины или на верхушке.

При обследовании органов желудочно-кишечного тракта у 55,8 % детей язык был обложен серо-белым налетом. Боли в животе, снижение аппетита, периодическая тошнота, неустойчивый стул выявлены у 19,1 % детей. При пальпации живота болезненность в правом подреберье определялась у 10,8 % детей, увеличение размеров печени (до 0,5–1,0 см ниже края реберной дуги) – у 7,5 %. Склонность к запорам и периодические боли в животе без четкой локализации отмечались у 13,3 % детей.

Почти у половины детей визуализировалась щитовидная железа, в то время как пальпаторно тиреомегалия 1-й и 2-й степени диагностировалась значительно чаще (до 61 %).

Таким образом, проведенные исследования показали, что у детей с ЙДЗ, проживающих в условиях воздействия техногенных химических факторов среды обитания и сниженного йодного обеспечения, доминирующей патологией выступают заболевания органов дыхания на фоне сниженного уровня иммунной защиты организма. В ходе клинического обследования на первый план выходят признаки эндогенной интоксикации в виде сухости кожи, утомляемости, вегетативных дисфункций в виде зябкости, головокружений, головных болей в височной области головы, поражения верхних отделов респираторного тракта (затруднения носового дыхания, гипертрофия небных миндалин), нарушения в работе сердечно-сосудистой системы (покалывающие боли в области сердца, приглушенность сердечных тонов, систолический шум на верхушке), иммунологических расстройств (уплотнение и увеличение регионарных лимфатических узлов), сенсibilизации организма (ирритация кожных покровов) без четкой идентификации причинного фактора.

Проживание в условиях неблагоприятной геотехногенной нагрузки способствовало напряжению систем неспецифической защиты организма: уровень содержания лейкоцитов был повышен у 31,5 % детей с ЙДЗ, у 11,2 % регистрировался сегментоядерный нейтрофильный сдвиг, у 12,6 % детей отмечались лимфоцитопения и моноцитоз. Обращали на себя внимание высокий уровень сенсibilизации ($p < 0,05$), абсолютная и относительная эозинофилия у 23,3 и 37,8 % детей соответственно, возрастание эозинофильно-лимфоцитарного индекса у 79 %, повышенный уровень IgE ($216,9 \pm 23,7$ МЕ/мл) у 60,6 % детей ($p < 0,01$). Длительная экспозиция промышленными токсикантами способствовала увеличению активности АсАТ и щелочной фосфатазы у 12,1 и у 11,4 % детей с ЙДЗ соответственно; повышению концентрации прямого и общего билирубина у 28,4 и 9,3 % детей, снижению уровня глюкозы у 15,6 %. Данные изменения свидетельствовали о ранних признаках формирования гепатобилирных дисфункций и нарушений обмена веществ у детей с гиперплазией щитовидной железы, проживающих в неблагоприятных геотехногенных условиях среды обитания.

Активация мембранодеструктивных процессов, в основе которых лежит пероксидация фосфолипидов мембран, неизбежно приводит к напряжению окислительно-восстановительного гомеостаза. У 2/3 детей с патоло-

гией щитовидной железы, проживающих на йоддефицитных территориях с высокой техногенной нагрузкой, диагностированы разнонаправленные нарушения в работе антиоксидантной защиты организма, зависящие от степени адаптивных нарушений – снижение антиоксидантной активности у 47,4 % и её компенсаторное повышение у 41,6 % при среднегрупповом уровне $37,4 \pm 0,79$ % мкмоль/см³. На этом фоне у 33,3 % детей установлено интенсивное накопление недоокисленных продуктов перекисидации – малонового диальдегида плазмы (до $2,57 \pm 0,06$ мкмоль/см³), угнетающего регенерационные свойства ткани ($p < 0,02$).

Дети с высоким риском формирования йоддефицитных заболеваний на территориях санитарно-гигиенического неблагополучия в 35,6 % случаев имели признаки интоксикационного синдрома в виде увеличения содержания в моче дельта-аминолевулиновой кислоты – одного из продуктов метаболических реакций при воздействии ароматических углеводородов и свинца.

Исследования показали, что у детей, проживающих в условиях геотехногенного неблагополучия, формирование патологии щитовидной железы сопровождается развитием иммуносупрессивного синдрома: достоверным снижением ($p < 0,05$) функциональной активности Т- и В-лимфоцитарного звена иммунного ответа на фоне значимой активации пролиферативных процессов иммунокомпетентных клеток. Установлено достоверное снижение относительного содержания лимфоцитов (у 22,2 % детей), абсолютного содержания теофиллин-чувствительных Т-лимфоцитов (у 57,1 %), Ем-РОЛ В-лимфоцитов (у 11,8 %), фагоцитарного числа (у 32,2 %), процента фагоцитоза (у 9,2 %), содержания секреторного IgA (у 30,1 %) на фоне повышения в периферическом русле относительного (у 82,4 %) и абсолютного (у 70,6 %) количества нулевых лимфоцитов ($p < 0,05-0,01$). У 82,4 % детей был повышен уровень циркулирующих иммунных комплексов. В 30,5 % случаев был зарегистрирован стрессовый тип реакции по содержанию онкомаркера – карцино-эмбрионального антигена в сыворотке крови, при этом среднегрупповая концентрация превышала физиологический уровень в 1,2 раза.

Диагностическими критериями поражения щитовидной железы у детей с комплексным воздействием техногенных факторов и природного йоддефицита являлись характерные клинико-лабораторные и ультразвуковые показатели. Формирование йоддефицитных заболеваний сочеталось с патогномичными гормональными нарушениями в виде гипотиреозидного состояния (снижение содержания $T_{4\text{своб}}$ в сыворотке крови и подъем уровня ТТГ). Характерны нарушения гипоталамической регуляции: повышение со-

держания ЛГ, ФСГ и кортизола. Отмечалось увеличение тиреоидного объема, соответствующее диффузному эндемическому зобу (ООЩЖ 1,0–1,6).

Таким образом, проведенная исследователями ФГУН ФНЦ МПТ УРЗН оценка изменений клинико-лабораторных показателей у детей с ЙДЗ при повышенной контаминации биосред и сниженном йодном обеспечении выявила умеренную активизацию воспалительных реакций с тенденцией к хронизации воспалительного процесса, нарушение антиоксидантной защиты организма в ответ на повышенное образование недоокисленных продуктов процесса пероксидации, развитие выраженного интоксикационного синдрома, характеризующегося накоплением продуктов метаболизма, участием в воспалении специфических реактиновых клеточных форм и белков с развитием дефицита активности фагоцитарного звена иммунитета и признаками иммунодепрессивного синдрома.

Несомненно, при анализе механизмов формирования патологии щитовидной железы на территориях йодного дефицита и санитарно-гигиенического неблагополучия закономерно возникает вопрос о значении процессов адаптации и дезадаптации в патогенезе йоддефицитных заболеваний, так как щитовидная железа принимает непосредственное участие в защитных приспособительно-компенсаторных реакциях организма. Кроме того, данный вопрос касается и проблем ранней донозологической диагностики состояний, угрожаемых по развитию йоддефицитных заболеваний. Первыми донозологическими проявлениями, возникающими при воздействии многокомпонентной низкоуровневой нагрузки, могут являться нарушения в работе системы адаптации.

По данным большинства исследователей [72, 102, 104], в условиях экологического неблагополучия раньше других систем реагируют иммунная, эндокринная и центральная нервная системы, вызывая широкий спектр функциональных расстройств. Затем появляются нарушения обмена веществ и запускаются механизмы формирования экзависимого патологического процесса. Согласованность работы вышеуказанных систем определяет способность человека приспосабливаться к непрерывно изменяющимся условиям окружающей среды. В то же время угнетение функций одной из них приводит к снижению общего адаптационного потенциала (АП) человека, развитию синдрома экологической дезадаптации.

Путем оценки адаптационных процессов с применением метода «РОФЭС-диагностики» у детей, проживающих в разных санитарно-гигиенических условиях, установлены существенные отличия уровня адаптационно-компенсаторного резерва в зависимости от характеристик среды обитания.

К.П. Лужецким и соавт.(2009 г.) данные закономерности представлены на примере трех территорий, характеризующихся по качественному составу промышленных токсикантов, загрязняющих окружающую среду:

- I территория – марганец, ванадий, никель, хром, свинец, медь, железо, окислы азота, аммиак, фенол, формальдегид (превышение ПДК в 1,2–1,8 раза);

- II территория – метан, ванадия пятиокись, марганец и его соединения, аммиак, хлористый водород, сернистый ангидрид, бутан, ксилол, этилбензол (превышение ПДК в 2,2–3,8 раза).

- III территория определена как относительно «чистая» .

В биосредах детей, проживающих на территории III, превышение референсных значений по свинцу, хрому, органическим соединениям: ацетальдегиду, бензолу не установлено.

Для детей, проживающих на территории I, было характерно значимое превышение референсных значений по уровню антропогенных контаминантов: марганца в крови – до 5,68 раза, в моче – в 5,95 раза, хрома в моче – в 1,21 раза, свинца в крови – в 1,6 раза, в моче – в 1,11 раза. Выявлен пропионовый альдегид с кратность превышения фонового уровня в крови до 1,21 раза.

Дети, проживающие на территории II, имели высокое содержание свинца в крови и в моче до 1,85 и 1,45 раза соответственно, марганца и хрома в моче – в 1,23 и 1,55 раза соответственно. Кроме того, в биосредах идентифицировался ряд органических соединений: бензол (средняя концентрация в крови превышала фоновый уровень в 22,22 раза), ацетальдегид (в 2,57 раза), формальдегид (в 1,7 раза).

О характере адаптационно-компенсаторных процессов у детей с ЙДЗ судили по интегральным показателям адаптационной способности, таким как функциональное состояние, психоэмоциональный статус и вегетозэмоциональный тонус. Максимально высокие показатели адаптационных резервов определялись у детей, проживающих на территории III (рис. 5.1.4).

При этом их функциональное состояние расценивалось как преимущественно хорошее (25 %) и удовлетворительное (75 %), в то время как функциональное состояние большинства детей, проживающих на территориях I и II, требовало восстановления (70,83 и 75,0 % соответственно) (рис. 5.1.1).

Таблица 5.1.4

Характеристика адаптационно-компенсаторных реакций у детей на территориях сравнения

Район проживания Характеристика		III	I	II
		Количество детей, %		
Вегето-эмоциональный тонус	Средний	12,50	10,42	15,00
	Средний, ближе к пониженному	25,00	33,33	15,00
	Пониженный	62,50	56,25	70,00
Психо-эмоциональный статус	Относительное равновесие	0,00	2,10	5,00
	Пограничное состояние, близкое к напряжению компенсаторных сил	12,50	0,00	0,00
	Напряжение компенсаторных сил организма	62,50	29,20	30,00
	Сильное эмоциональное напряжение	25,00	58,30	40,00
	Дистресс	0,00	10,40	20,00
	Определение статуса невозможно	0,00	0,00	5,00
Функциональное состояние	Хорошее	25,00	0,00	0,00
	Удовлетворительное	75,00	29,17	25,00
	Требуется восстановление	0,00	70,83	75,00
Адаптационный потенциал		32,00	10,00	11,00

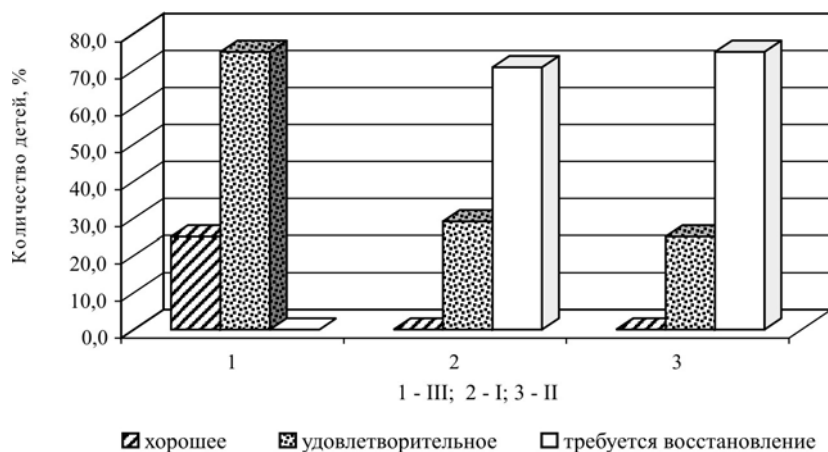


Рис. 5.1.1. Функциональное состояние детей, проживающих в разных санитарно-гигиенических условиях

Выявлены различия психоэмоционального статуса детей, проживающих в условиях йодного дефицита и различного уровня химического техногенного загрязнения среды обитания. У детей на территории III преобладающим являлось напряжение компенсаторных возможностей (62,5 %), для детей с контаминацией биосред, проживающих в условиях йодного дефицита (I и II), характерно выраженное эмоциональное напряжение (58,3 и 40,0 % соответственно). При этом в состоянии дистресса (эмоционального опустошения) находилось у 10,4 % детей на территории I и у 20 % детей на территории II (рис. 5.1.2).

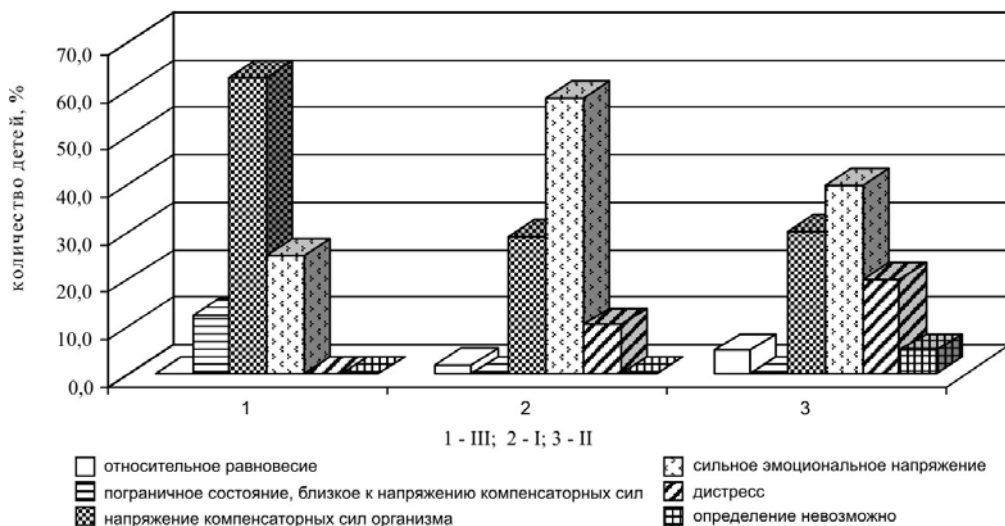


Рис. 5.1.2. Психоэмоциональный статус детей, проживающих в разных санитарно-гигиенических условиях

Метод кардиоинтервалографии обладает более широкими возможностями для уточнения характера нарушения адаптационно-компенсаторных систем организма и степени напряжения различных звеньев вегетативной нервной системы.

Так, у детей с высоким уровнем контаминации биосред (группа 1) (превышение референсных значений свинца, марганца, хрома от 1,2 до 3,4 раза), в отличие от детей, содержание токсикантов в биосредах которых было в пределах референсных уровней (группа 2), в 2 раза чаще верифицирована исходная гиперсимпатикотония (30 и 15 % случаев, соответственно ($p < 0,05$)), а ваготония в покое – в 1,8 раза реже (у 11 и 20 % соответственно) (табл. 5.1.5). Меньше детей в ортостазе продемонстрировали нормальную вегетативную реактивность (26 и 40 %, $p < 0,05$), так как у подавляющего большинства из них зарегистрировано перенапряжение систем регуляции (гиперсимпатикотоническая реакция у 70 % против 55 %, $p < 0,05$) (табл. 5.1.6).

Таблица 5.1.5

Показатели исходного вегетативного тонуса, %

Показатели ИВТ \ № группы	№ 1	№ 2	Достоверность различий (p)
	Количество детей, %		
Эйтония	41	40	>0,05
Ваготония	11	20	<0,05
Симпатикотония	19	25	<0,05
Гиперсимпатикотония	30	15	<0,05

Таблица 5.1.6

Показатели вегетативной реактивности, %

Показатели ВР \ № группы	№ 1	№ 2	Достоверность различий (p)
	Количество детей, %		
Асимпатикотоническая	4	5	>0,05
Гиперсимпатикотоническая	70	55	<0,05
Нормальная	26	40	<0,05

У детей, проживающих в условиях санитарно-гигиенического неблагополучия среды обитания и природного йоддефицита, происходящие в организме гомеостатические сдвиги являются «маркерами эффекта» в ответ на воздействие «маркеров экспозиции» (экзогенно поступающих химических веществ). Так, установлено иммунодепрессивное действие повышенных концентраций свинца, марганца, никеля, ацетальдегида, толуола в биосредах детей, на гуморальное звено иммунитета (приложение, табл. 5). Зафиксирован достоверный риск снижения уровней иммуноглобулинов А, М, G на фоне воздействия факторов среды обитания. Отмечается тенденция к снижению показателей неспецифической иммунной защиты – секреторных иммуноглобулинов А, определённых в слюне детей, проживающих на территориях экологического неблагополучия. В результате воздействия свинца, марганца, толуола, бензола, ацетальдегида, ацетона, формальдегида риск ослабления барьерных функций имел тенденцию к росту. Вероятность снижения показателей иммунитета в системе фагоцитоза повышается на фоне контаминации биосред детей (никель, марганец, ацетальдегид) и характеризуется нарушением абсолютного фагоцитоза и фагоцитарного индекса, снижением функциональной способности фагоцитирующих клеток. Находит подтверждение гипотеза негативного влияния токсикантов: марганца, хрома, никеля, толуола, ацетальдегида, формальдегида, обнаруженных в биосредах детей, на уровень основных защитных клеток системы иммуните-

та – лимфоцитов, что способствует повышению риска развития лимфоцитопении. Достоверные модели супрессивного воздействия факторов среды обитания на клеточное звено иммунной защиты (В-лимфоциты Ем-РОЛ абсолютные, Т-лимфоциты Е-РОЛ общие абсолютные/относительные, Т-лимфоциты ранние Е-РОК абсолютные/относительные, Т-лимфоциты ТФР абсолютные, Т-лимфоциты ТФЧ относительные) реализованы при нарастании концентраций свинца, хрома, никеля, толуола, ацетальдегида (рис. 5.1.3–5.8).

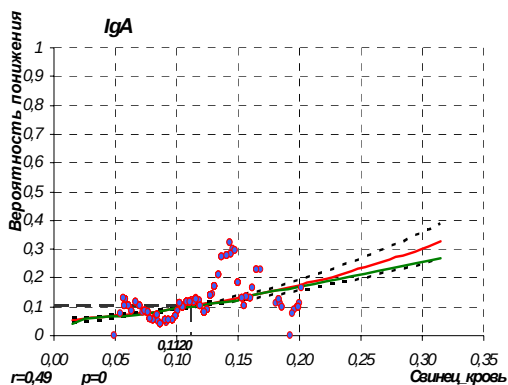


Рис. 5.1.3. Модель зависимости вероятности понижения уровня IgA от концентрации свинца в крови

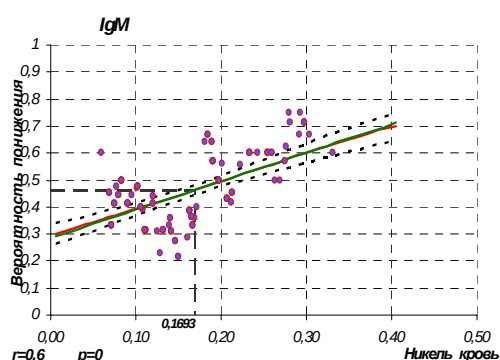


Рис. 5.1.4. Модель зависимости вероятности понижения уровня IgM от концентрации никеля в крови

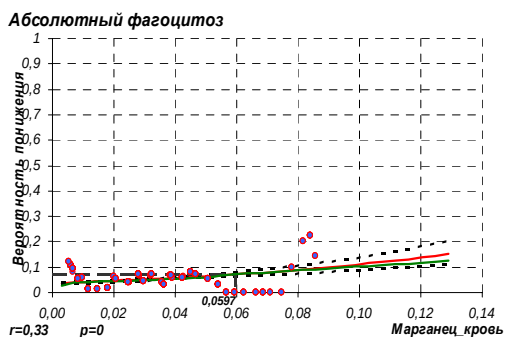


Рис. 5.1.5. Модель зависимости вероятности понижения абсолютного фагоцитоза от концентрации марганца в крови

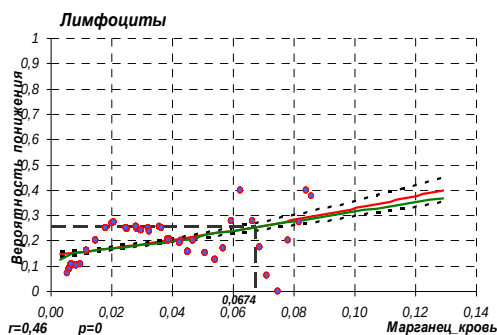


Рис. 5.1.6. Модель зависимости вероятности понижения уровня лимфоцитов от концентрации марганца в крови

В-лимфоциты Ем-РОЛ абсол.

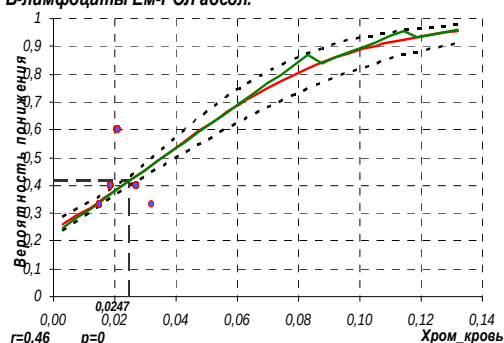


Рис. 5.1.7. Модель зависимости вероятности понижения В-лимфоцитов от концентрации хрома в крови

s-IgA ИАК

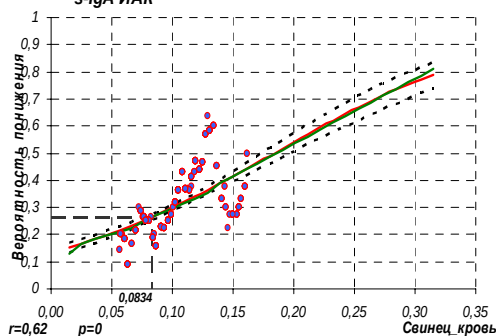


Рис. 5.1.8. Модель зависимости вероятности понижения секреторного IgA от концентрации хрома в крови

Риск нарушения процессов перекисного окисления липидов повышается на фоне контаминации биосред (марганец, хром, бензол, толуол, ацетон, этилбензол, формальдегид) и проявляется снижением уровня антиоксидантной активности сыворотки и увеличением малонового диальдегида плазмы и, как следствие, нарушением работы антиокислительной защиты организма. В биосредах детей с гиперплазией щитовидной железы вероятность повышения значений дельта-аминолевулиновой кислоты увеличивается с повышением уровня токсикантов в крови (свинца, хрома, бензола, этилбензола), что свидетельствует о наличии химического прессинга (рис. 5.1.9–5.1.12).

Антиоксидантная активность плазмы

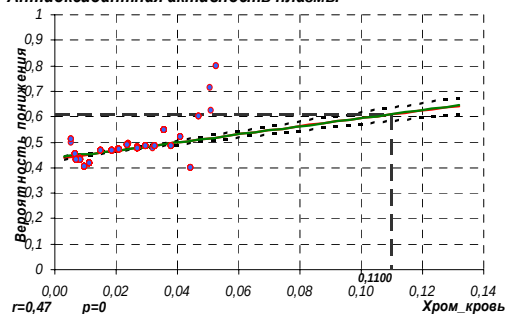


Рис. 5.1.9. Модель зависимости вероятности понижения уровня АОА от концентрации хрома в крови

Малоновый диальдегид плазмы

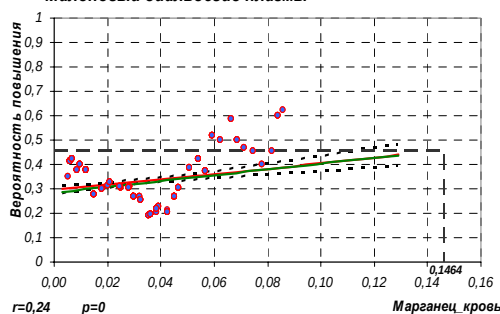


Рис. 5.1.10. Модель зависимости вероятности повышения уровня МДП от концентрации марганца в крови

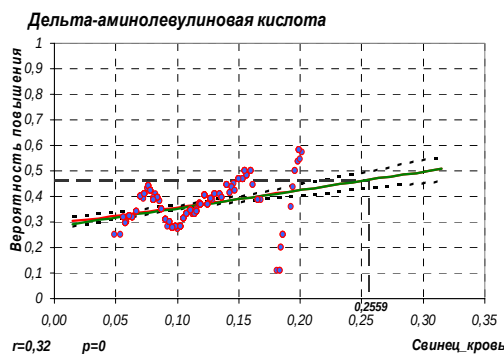


Рис. 5.1.11. Модель зависимости вероятности повышения ДАЛК от концентрации свинца в крови

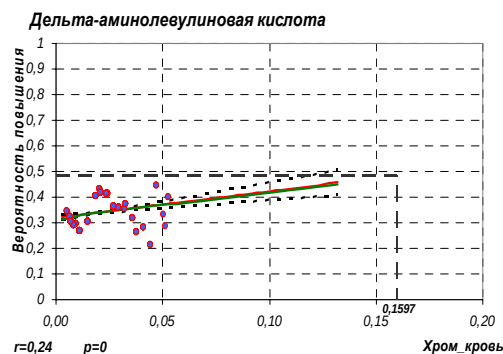


Рис. 5.1.12. Модель зависимости вероятности повышения ДАЛК от концентрации хрома в крови

Аналогичные тенденции токсического воздействия факторов среды обитания выявляются при анализе изменения показателей тиреоидного гормоногенеза. Вероятность снижения уровня гормона щитовидной железы ($T_{4\text{своб}}$) и повышения тиреотропного гормона (ТТГ) возрастает на фоне нарастания уровня антропогенных струмогенов в биосредах (хром, никель, марганец, формальдегид, метиловый/этиловый спирт, ацетон, бензол). При этом в присутствии повышенных концентраций металлов (свинец, никель, марганец) и органических соединений (ацетальдегид, ацетон, толуол, формальдегид) повышается риск увеличения антител к тиреопероксидазе (рис. 5.1.13–5.1.16).

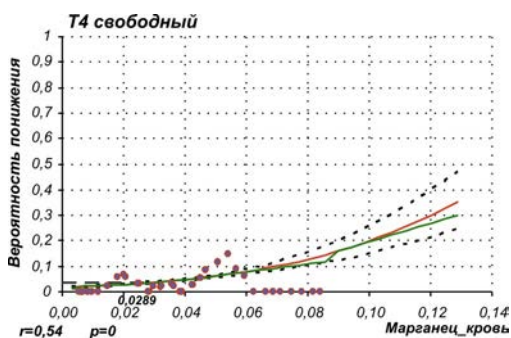


Рис. 5.1.13. Модель зависимости вероятности понижения уровня $T_{4\text{своб}}$ от концентрации марганца в крови

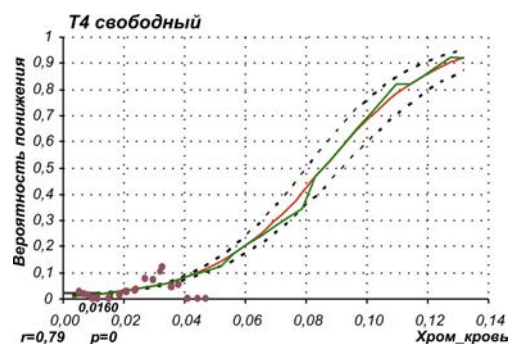


Рис. 5.1.14. Модель зависимости вероятности понижения уровня $T_{4\text{своб}}$ от концентрации хрома в крови

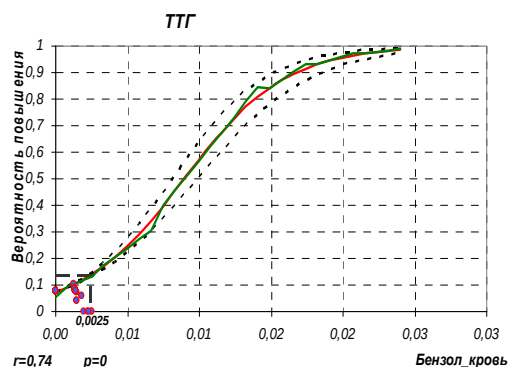


Рис. 5.1.15. Модель зависимости вероятности повышения ТТГ от концентрации бензола в крови

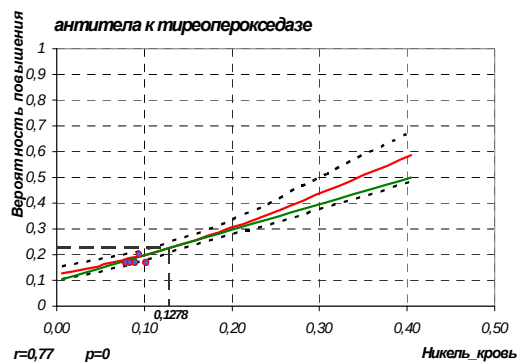


Рис. 5.1.16. Модель зависимости вероятности повышения антител к ТПО от концентрации никеля в крови

Выявлена достоверная ($p < 0,05$) вероятность увеличения тиреоидного объема на фоне воздействия факторов среды обитания. Установлено строгое воздействие повышенных концентраций свинца, хрома, марганца, ацетона, бензола, ацетальдегида, толуола, формальдегида в биосредах (кровь, моча) детей и причинной взаимосвязи этих показателей с параметрами объема щитовидной железы (рис. 5.1.17–5.1.20).

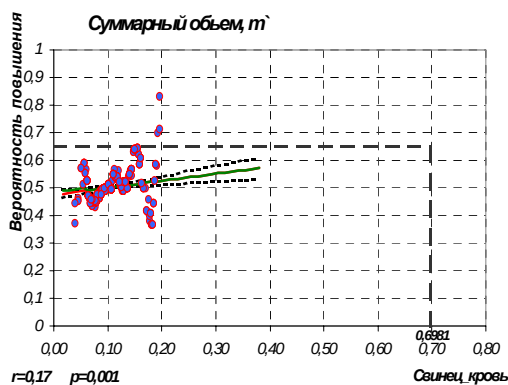


Рис. 5.1.17. Модель зависимости вероятности повышения объема щитовидной железы от концентрации свинца в крови

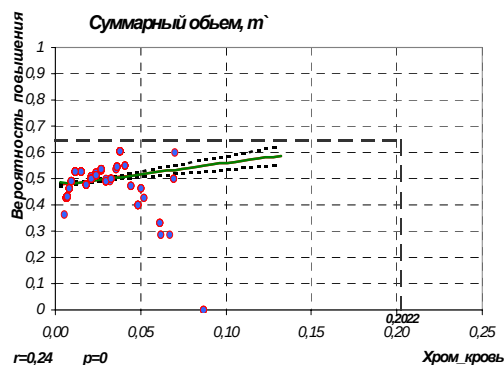


Рис. 5.1.18. Модель зависимости вероятности повышения объема щитовидной железы от концентрации хрома в крови

Параметризованные статистические закономерности изменения активности маркеров тиреоидного гомеостаза с наличием в крови токсикантов, превышающих по среднегрупповым значениям фоновые и референтные уровни, характеризуются наличием причинно-следственных отношений

между параметрами увеличения объема щитовидной железы, повышения уровней ТТГ и антител к ТПО, снижения T_4 свободного и адаптационного потенциала и содержанием в биосредах (кровь) детей ацетальдегида, бензола, толуола, метилового спирта, формальдегида, свинца, хрома, марганца (приложение, табл. 6).

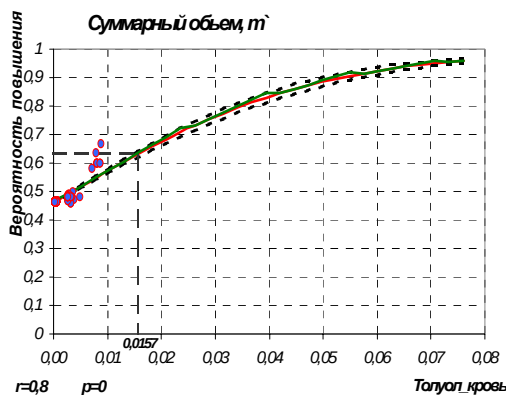


Рис. 5.1.19. Модель зависимости вероятности повышения объема щитовидной железы от концентрации толуола в крови

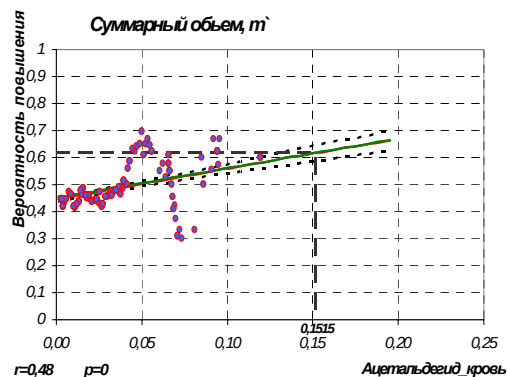


Рис. 5.1.20. Модель зависимости вероятности повышения объема щитовидной железы от концентрации ацетальдегида в крови

Таким образом, антропогенные загрязнители способны потенцировать нарушения тиреоидного гормоногенеза, изменять показатели гормонального профиля у детей, способствуя присоединению к абсолютному йодному дефициту относительной йодной недостаточности. При этом такие токсичные компоненты, как марганец, хром, никель, ацетальдегид и метиловый/этиловый спирты, преимущественно оказывают прямое влияние на синтез гормона T_4 в организме (содержание уменьшается) и обратное (никель, бензол, ацетон, формальдегид и метиловый/этиловый спирты) – на синтез гормона ТТГ (содержание увеличивается).

Параметризованная пространственная модель зависимости морфофункциональных характеристик щитовидной железы от уровня контаминации биосред, уровня эссенциальных микроэлементов и йодного обеспечения достоверно доказывает роль сочетанных неблагоприятных техногенных факторов и природного йодного дефицита в патогенезе заболеваний щитовидной железы (приложение, табл. 7). Модель зависимости тиреоидного объема от йодурии и фактора среды обитания (свинца), корреляционные отношения описываются формулой:

$$K_{\text{ООЩЖ}} = 0,8993 + 2,4725x - 0,0017y - 2,7925x^2 + 0,0011xy + 3,8399 \cdot 10^{-7}y^2.$$

Графическая интерпретация модели представлена на рис. 5.1.21.

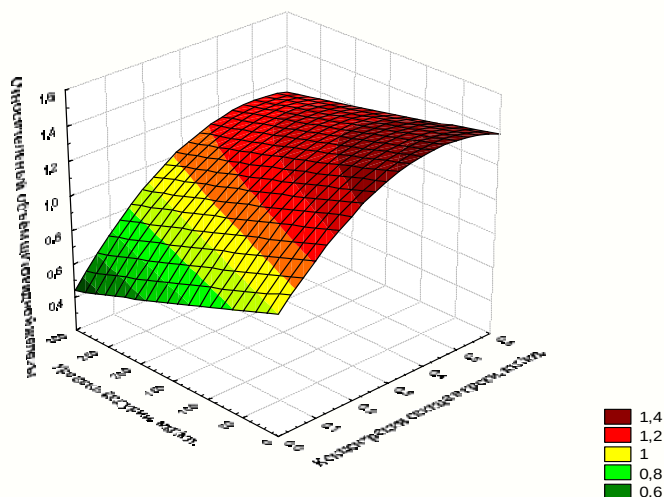


Рис. 5.1.21. Модель зависимости ООЩЖ от йодурии и концентрации свинца в крови

При нормальной йодурии и отсутствии воздействия фактора среды обитания (свинец в крови) наблюдается соответствие объема щитовидной железы нормативным значениям, при низком выведении йода и нарастании содержания ксенобиотика обнаруживается увеличение щитовидного объема. Таким образом, для сохранения нормального тиреоидного объема в условиях сочетанного йоддефицитного и токсикантного воздействия и повышенной концентрации свинца в крови требуются заметно более высокое йодное обеспечение детского организма и модифицирование схем йодной профилактики за счет компонентов медико-экологической реабилитации.

Следует отметить, что сильная корреляционная связь выявлена у обследованных детей, не подверженных воздействию антропогенных токсикантов (концентрация свинца в крови ниже регионального фоновых контроля – менее $0,13 \text{ мкг/см}^3$), при этом корреляционное отношение $\rho=0,27$ ($p<0,09$), а уравнение имеет вид: $y=-0,002x+1,167$ (рис. 5.1.22).

У детей с ЙДЗ с уровнем свинца в крови выше регионального фоновых контроля (концентрация более $0,13 \text{ мкг/см}^3$) прямая зависимость объема щитовидной железы от йодурии снижается, при этом корреляционное отношение $\rho=0,09$ ($p<0,05$), а уравнение имеет вид $y=-0,001x+1,434$. При уровне йодурии от 40 до 185 мкг/дм^3 данные процессы протекают самостоятельно-

но и зависимость тиреоидного объема от наличия фактора среды обитания (свинец в крови) является достоверной. В условиях среднетяжелого и тяжелого йодного дефицита, сочетанного с токсикантной нагрузкой (йодурия от 20 до 49 мкг/дм³ и от 0 до 20 мкг/дм³ соответственно), фактор недостатка природного микроэлемента является доминирующим, в условиях легкого йоддефицита (йодурия от 50 до 100 мкг/дм³) возникает необходимость учитывать дополнительные струмогенные факторы. При отсутствии влияния факторов среды обитания нормализации тиреоидного объема удаётся достигнуть при уровне йодурии более 70 мкг/дм³. В условиях сочетанного струмогенного воздействия (концентрация свинца в крови более 0,13 мкг/см³) щитовидный объем достигает физиологических показателей при концентрации йода в моче выше 200 мкг/дм³. Более сильная корреляционная связь обнаруживается у детей, не подверженных воздействию марганца (концентрация антропогенного токсиканта в крови ниже регионального фонового контроля – менее 0,036 мкг/см³), при этом корреляционное отношение $\rho=0,02$ ($p<0,33$), а уравнение имеет вид $y=-0,001x+1,060$.

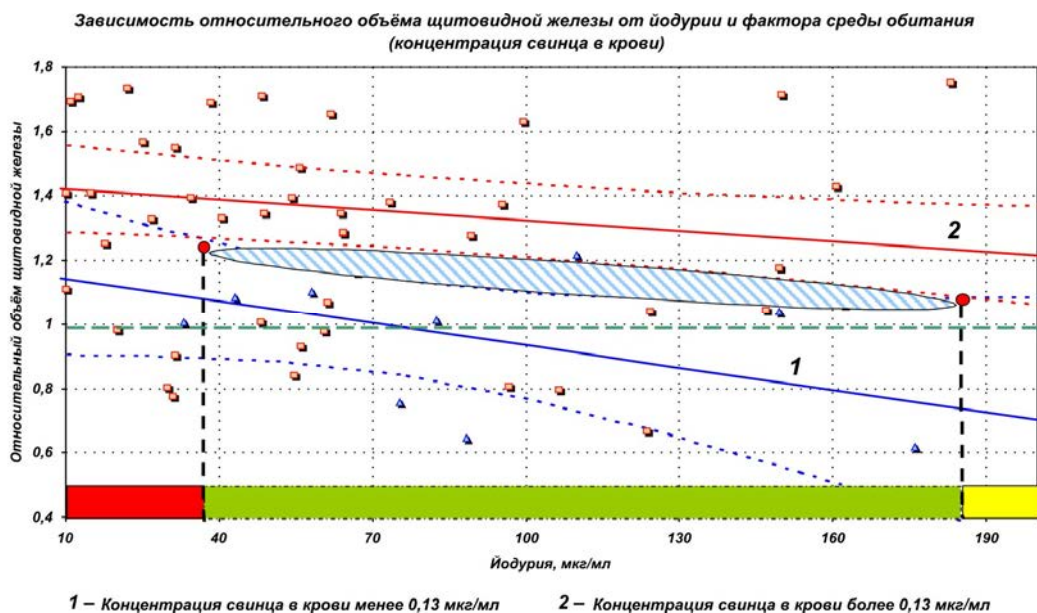


Рис. 5.1.22. Модель зависимости ООЩЖ от концентрации свинца в крови и уровня йодурии

При уровне марганца в крови выше регионального фонового контроля (концентрация более 0,038 мкг/см³) прямая зависимость объема щитовидной железы от йодурии снижается, при этом корреляционное отношение

$\rho=0,16$ ($p<0,05$), а уравнение имеет вид $y=-0,001x+1,314$. При сравнении полученных корреляционных отношений отмечается, что при уровне йодурии от 10 до 105 мкг/дм³ данные процессы протекают самостоятельно и зависимость тиреоидного объема от наличия фактора среды обитания (марганец в крови) является достоверной. В условиях тяжелого йодного дефицита, сочетанного с токсикантной нагрузкой (йодурия от 0 до 20 мкг/дм³), фактор недостатка природного микроэлемента является доминирующим, в условиях среднетяжелого и легкого йоддефицита (йодурия от 20 до 49 мкг/дм³ и от 50 до 100 мкг/дм³ соответственно) возникает необходимость учитывать дополнительные струмогенные факторы.

В отсутствие влияния факторов среды обитания нормализации тиреоидного объема удаётся достигнуть при уровне йодурии более 70 мкг/дм³. В условиях сочетанного струмогенного воздействия (концентрация марганца в крови более 0,038 мкг/см³) щитовидный объём достигает физиологических показателей при концентрации йода в моче выше 200 мкг/дм³ (рис. 5.1.23).

Зависимость относительного объема щитовидной железы от йодурии и фактора среды обитания (концентрация марганца в крови)

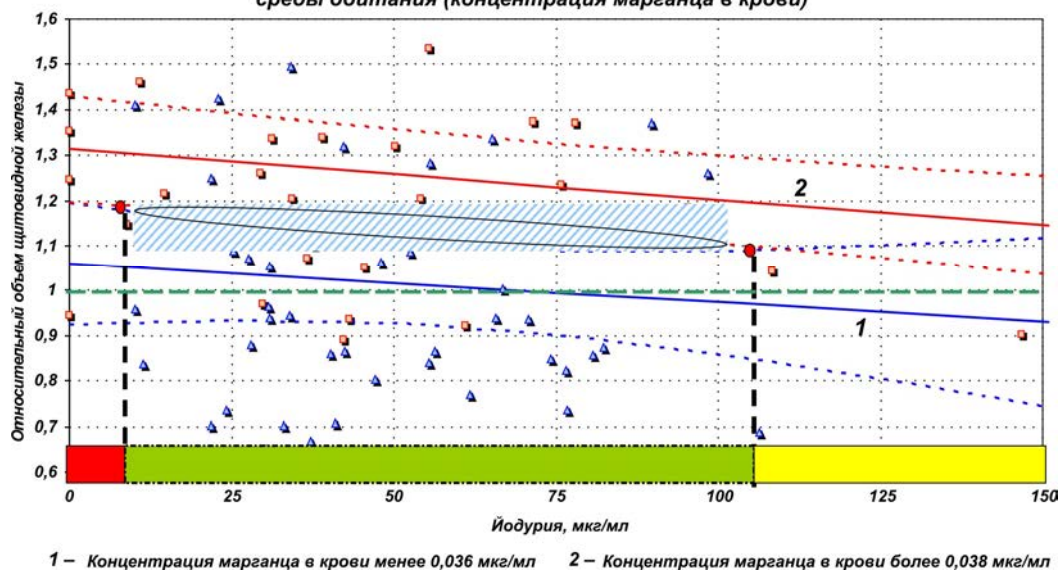


Рис. 5.1.23. Модель зависимости ООЩЖ от концентрации марганца в крови и уровня йодурии

Более значимая корреляция у детей, не подверженных воздействию хрома (концентрация антропогенного токсиканта в крови ниже регионального фонового контроля – менее 0,2 мкг/см³), при этом корреляционное от-

ношение $\rho=0,01$ ($p<0,52$), а уравнение имеет вид $y=-0,001x+1,032$. У детей с уровнем хрома в крови выше регионального фонового контроля (концентрация более $0,2 \text{ мкг/см}^3$) прямая зависимость объёма щитовидной железы от йодурии снижается, при этом корреляционное отношение $\rho=0,14$ ($p<0,3$), а уравнение имеет вид $y=-0,001x+1,364$. При уровне йодурии от 25 до 110 мкг/дм^3 данные процессы протекают самостоятельно и зависимость тиреоидного объёма от наличия фактора среды обитания (марганец в крови) является достоверной.

В условиях тяжелого йодного дефицита, сочетанного с токсикантной нагрузкой (йодурия от 0 до 20 мкг/дм^3), фактор недостатка природного микроэлемента является доминирующим, в условиях среднетяжелого и легкого йоддефицита (йодурия от 20 до 49 мкг/дм^3 и от 50 до 100 мкг/дм^3 соответственно) возникает необходимость учитывать дополнительные стромогенные факторы. Нормализации тиреоидного объёма удаётся достигнуть при уровне йодурии более 50 мкг/дм^3 . В условиях сочетанного стромогенного воздействия (концентрация хрома в крови более $0,2 \text{ мкг/см}^3$) щитовидный объём достигает физиологических показателей при концентрации йода в моче выше 200 мкг/дм^3 (рис. 5.1.24).

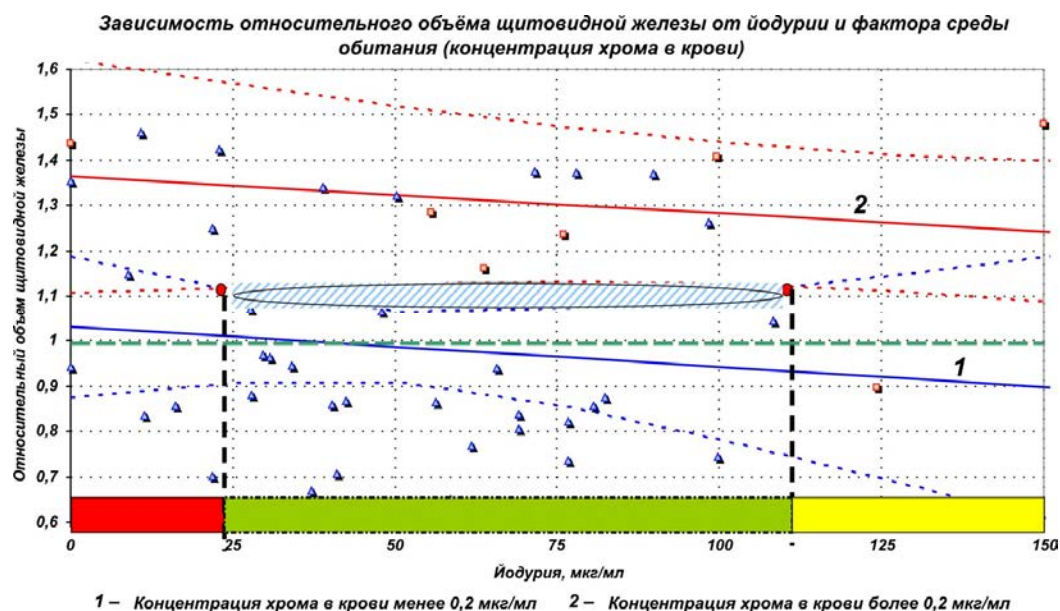


Рис. 5.1.24. Модель зависимости ООЩЖ от концентрации хрома в крови и уровня йодурии

У детей с достаточным обеспечением цинком (концентрация цинка в крови выше регионального фонового контроля – более 6 мкг/см³), при этом корреляционное отношение $\rho=0,14$ ($p<0,05$), а уравнение имеет вид $y=-0,004x+1,459$. У детей с недостаточным содержанием цинка в крови, ниже физиологического уровня и регионального фонового контроля (концентрация менее 6 мкг/см³), прямая зависимость объема щитовидной железы от йодурии снижается, при этом корреляционное отношение $\rho=0,02$ ($p<0,19$), а уравнение имеет вид $y=-0,001x+1,138$ (рис. 5.1.25).

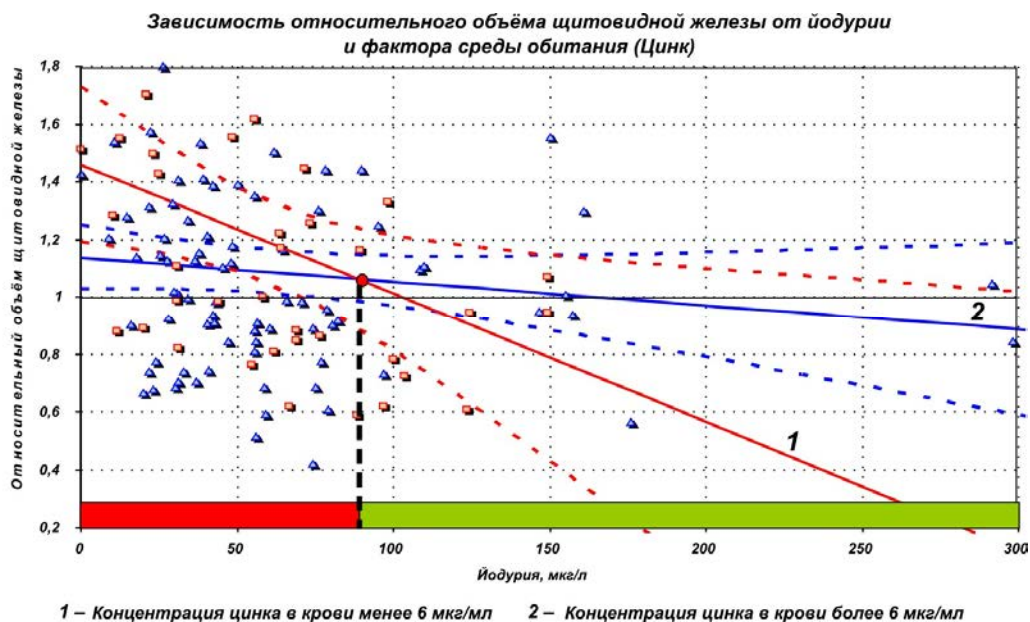


Рис. 5.1.25. Модель зависимости ООЩЖ от концентрации цинка в крови и уровня йодурии

При уровне йодурии до 90 мкг/дм³ данные процессы не имеют значимых отличий, протекают по общим закономерностям, зависимость тиреоидного объема от наличия фактора среды обитания (цинк в крови) является неподтвержденной. В условиях йодного дефицита различной степени тяжести, сочетанного с микроэлементной недостаточностью (йодурия от 0 до 100 мкг/дм³), фактор недостатка йода является доминирующим. В условиях нормального йодного насыщения (йодурия более 100 мкг/дм³) недостаточное поступление эссенциальных микроэлементов (цинк) влечет за собой нарушения биотрансформации йода, выступает в качестве дополнительного струмогенного компонента, препятствует нормализации тиреоидного объе-

ма. При достаточном поступлении в организм комплекса микроэлементов (цинка), нормализация объёма щитовидной железы достигается при уровне йодурии более 100 мкг/дм^3 , в условиях дефицита цинка тиреоидный объём достигает физиологических показателей при концентрации йода в моче выше 170 мкг/дм^3 .

Достоверную корреляционную связь имеют дети с достаточным обеспечением медью (концентрация меди в крови выше регионального фонового контроля – более $0,96 \text{ мкг/см}^3$), при этом корреляционное отношение $\rho=0,28$ ($p<0,05$), а уравнение имеет вид $y=-0,006x+1,435$ (рис. 5.1.26).

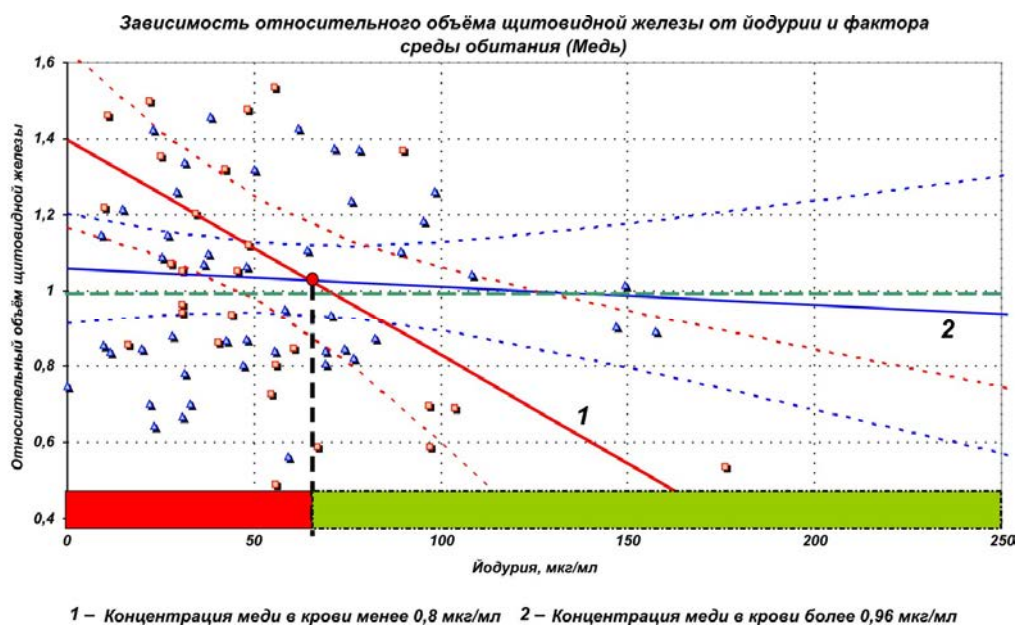


Рис. 5.1.26. Модель зависимости ООЩЖ от концентрации меди в крови и уровня йодурии

У детей с недостаточным содержанием меди в крови, ниже физиологического уровня и регионального фонового контроля (концентрация менее $0,8 \text{ мкг/см}^3$), прямая зависимость объёма щитовидной железы от йодурии снижается, при этом корреляционное отношение $\rho=0,01$ ($p<0,6$), а уравнение имеет вид $y=-0,001x+1,058$. При уровне йодурии до 60 мкг/дм^3 данные процессы не имеют значимых отличий, протекают по общим закономерностям, зависимость тиреоидного объёма от наличия фактора среды обитания (медь в крови) является неподтвержденной. В условиях йодного дефицита различной степени тяжести, сочетанного с микроэлементной недостаточно-

стью (йодурия от 0 до 70 мкг/дм³), фактор недостатка йода является доминирующим. В условиях нормального йодного насыщения и легкого йоддефицита (йодурия более 70 мкг/дм³) недостаточное поступление эссенциальных микроэлементов (медь) влечет за собой нарушения биотрансформации йода, выступает в качестве дополнительного струмогенного компонента, препятствует нормализации тиреоидного объёма. При достаточном поступлении в организм комплекса микроэлементов (медь) нормализация объёма щитовидной железы достигается при уровне йодурии более 80 мкг/дм³, в условиях дефицита меди тиреоидный объём достигает физиологических показателей при концентрации йода в моче выше 130 мкг/дм³.

Метод моделирования отношений между уровнем контаминации биосред и показателями адаптационного потенциала также убедительно доказывает участие внешнесредовых факторов в формировании дезадаптационных процессов у детей с ЙДЗ, проживающих в условиях сочетанного неблагоприятного влияния высоких техногенных нагрузок и природного йоддефицита.

Линейный анализ указывает на наличие достоверной устойчивой обратной зависимости с коэффициентом корреляции $r = -0,603$ ($P < 0,01$) (рис. 5.1.27).

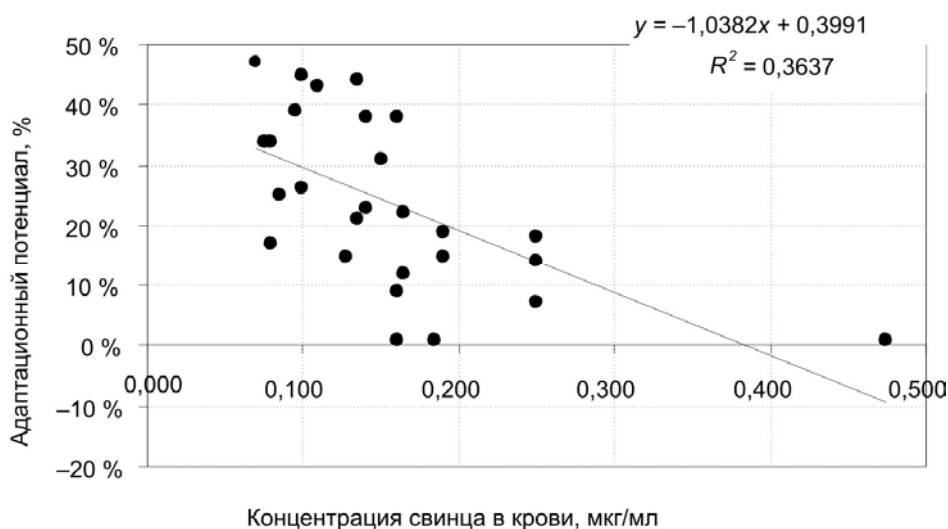


Рис. 5.1.27. Зависимость уровня адаптационного потенциала от концентрации свинца в крови (линейный регрессионный анализ)

В то же время зависимость адаптационного потенциала от концентрации свинца в крови точнее описывается с помощью экспоненциальной модели $y = 0,642e^{-8,6776x}$, при этом корреляционное отношение $\rho = -0,634$ ($P < 0,01$) (рис. 5.1.28).

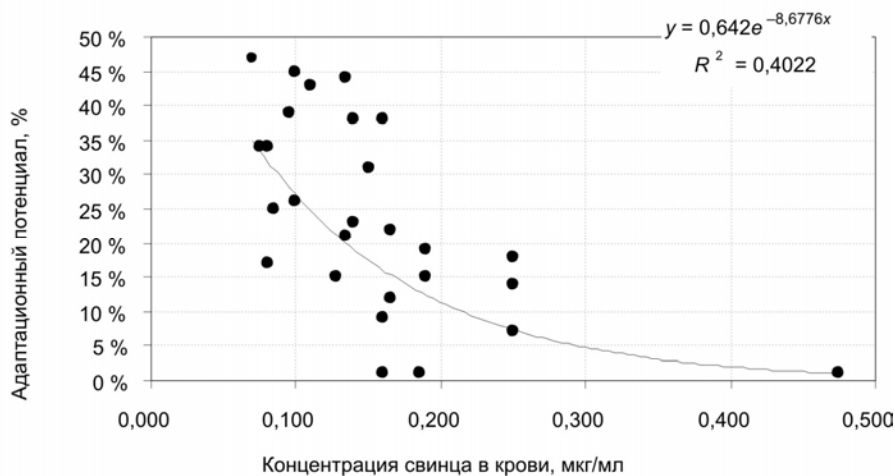


Рис. 5.1.28. Зависимость уровня адаптационного потенциала от концентрации свинца в крови (экспоненциальный анализ)

Установлена зависимость адаптационного потенциала у детей с различным уровнем содержания свинца в крови – в группе 1 с концентрацией свинца в крови меньше $0,1 \text{ мкг/см}^3$ (минимально недействующий уровень), в группе 2 с концентрацией свинца в крови больше $0,1 \text{ мкг/см}^3$. Для каждой группы строили функции плотности распределения адаптационного потенциала. Анализ распределений показал наличие достоверных различий показателей адаптации у детей при различном содержании свинца в крови. Это позволило предположить, что тип и степень напряженности адаптационной реакции у ребенка зависят в том числе и от уровня свинца в крови.

Для определения границ адаптационного потенциала для каждого типа реакций определяли 5 и 95 % квантили (K_v) распределений в обеих группах, при котором плотность распределения в группах одинаковая ($АП_0$) (табл. 5.1.7).

Таблица 5.1.7

**Методические подходы определения границ
адаптационного потенциала**

Тип адаптационной реакции	Нижняя граница диапазона	Верхняя граница диапазона
I. Стресс	K_v_0	$K_v_{0,05} (i)$
II. Тренировка	$K_v_{0,05} (i)$	$АП_0$
III. Спокойная активация	$АП_0$	$K_v_{0,95} (ii)$
IV. Повышенная активация	$K_v_{0,95} (ii)$	$K_v_{0,95} (i)$
V. Переактивация	$K_v_{0,95} (i)$	K_v_{100}

Использование данных подходов позволяет определить критерии адаптационных реакций у детей по сигнальному показателю и частотное распределение детей по каждому типу реакций (рис. 5.1.29).

В состоянии повышено-активационной реактивности, которое является наиболее близким к физиологической норме – «практически здоровые», находится только 3 % детей от числа обследованных. В состоянии стресса и переактивации, характерных для стойких патологических изменений при систематическом действии токсической нагрузки, – «в стадии болезни» находятся 30 % детей. Тип адаптационных реакций остальных детей (67 %) определяется как тренировка или спокойная активация, что соответствует стадии предболезни или ремиссии имеющегося заболевания (табл. 5.1.8).

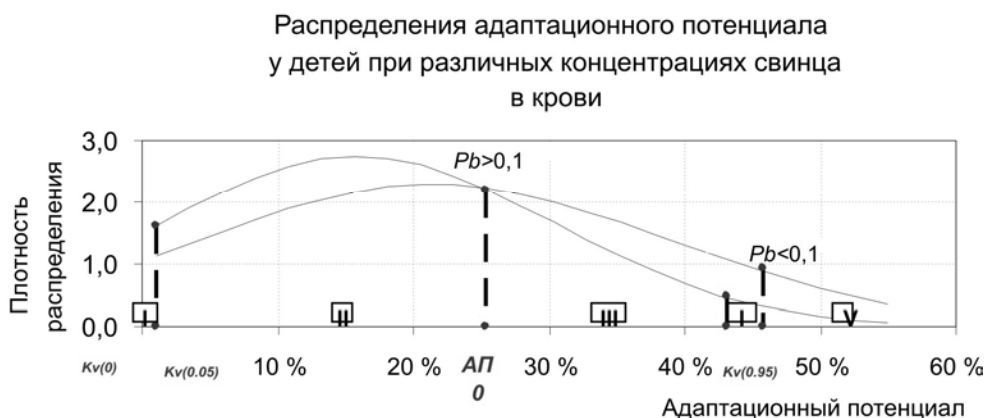


Рис. 5.1.29. Распределение адаптационного потенциала у детей при различных уровнях концентрациях свинца в крови

Таблица 5.1.8

Критерии адаптационных реакций по адаптационному потенциалу у детей

Тип адаптационной реакции	Границы диапазона, %	Частотное распределение детей, %
I. Стресс	0–1	26
II. Тренировка	1–25	47
III. Спокойная активация	25–43	20
IV. Повышенная активация	43–46	3
V. Переактивация	46–100	4

С учетом комбинированного, многокомпонентного воздействия антропогенных экотоксикантов в условиях сочетанного природного и техногенного йоддефицита на показатели здоровья и адаптации большого внимания заслуживает исследование взаимосвязи уровня адаптационного потенциала и концентрации экскретируемого с мочой йода. Имеет место достоверная устойчивая зависимость, которая адекватно описывается экспоненциальным уравнением вида: $y = 0,1565e^{0,0777x}$, при этом корреляционное отношение $\rho = 0,447$ ($P < 0,05$) (рис. 5.1.30).

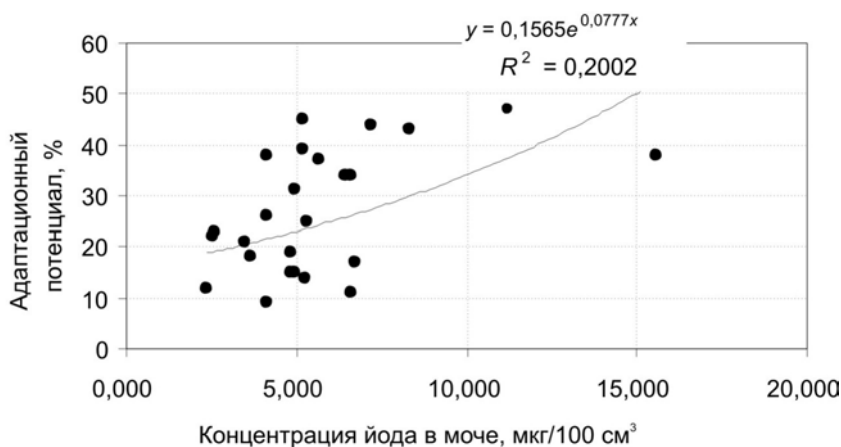


Рис. 5.1.30 Зависимость уровня адаптационного потенциала от концентрации йода в моче (экспоненциальный анализ)

Таким образом, можно с уверенностью говорить о прямой и достаточно высокой зависимости адаптационного потенциала от концентрации йода в моче (коэффициент корреляции $r = 0,503$, $P < 0,01$). Это свидетельствует о том, что недостаточное йодное обеспечение в условиях высокой антропогенной нагрузки приводит к снижению адаптационных процессов в организме детей.

Аналогично установлена причинно-следственная связь уровня адаптации от степени дефицита цинка. Подтверждена достоверно значимая прямая зависимость величины АП от концентрации эссенциального металла в крови с коэффициентом корреляции $r = 0,547$ ($P < 0,01$) (рис. 5.1.31).

Необходимо отметить, что зависимость адаптационного потенциала от концентрации цинка в крови точнее описывается с помощью экспоненциальной модели $y = 0,0505e^{0,306x}$ ($p < 0,01$), при этом корреляционное отношение $\rho = 0,516$ ($p < 0,01$) (рис. 5.1.32).

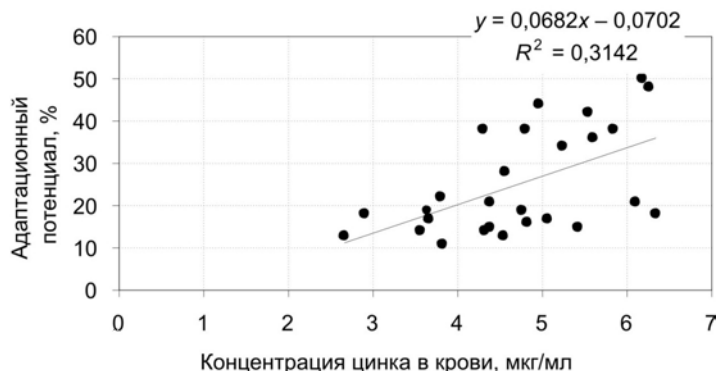


Рис. 5.1.31. Зависимость уровня адаптационного потенциала от концентрации цинка в крови (линейный регрессионный анализ)

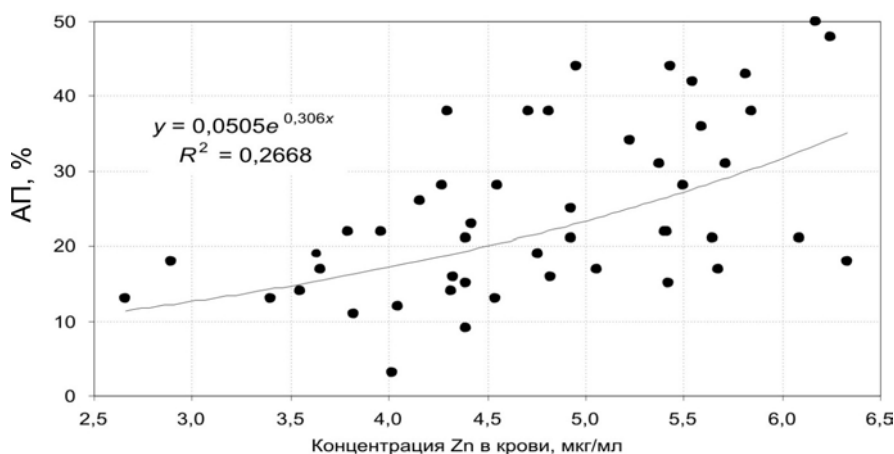


Рис. 5.1.32. Зависимость уровня адаптационного потенциала от концентрации цинка в крови (экспоненциальный анализ)

В целом у детей с ЙДЗ выявлены высокие и достоверно значимые корреляционные связи между концентрацией металлов и органических соединений в биосредах и концентрацией эссенциальных микроэлементов в крови, уровнем йодного обеспечения и АП. Зависимость АП от концентрации свинца в крови описывается с помощью экспоненциальной модели $y = 0,642e^{-8,6776x}$, при этом корреляционное отношение $\rho = -0,634$ ($p < 0,01$); от концентрации цинка – $y = 0,0505e^{0,306x}$ ($p < 0,01$), $\rho = 0,516$ ($p < 0,01$); от уровня йодурии – $y = 0,1565e^{0,0777x}$, $\rho = 0,447$ ($p < 0,05$) соответственно.

Таким образом, на территориях с легким и средним йоддефицитом и неблагоприятным санитарно-гигиеническим состоянием среды обитания

темпы роста общей и впервые диагностированной патологии до 5 раз превышают аналогичные показатели районов с низким уровнем геотехногенного воздействия, а распространенность ЙДЗ в 2,5 раза выше текущих и в 2,9 раза выше прогнозных значений. Перечень химических веществ, представляющих опасность развития односторонних неблагоприятных эффектов со стороны тиреоидной системы при комбинированном струмогенном воздействии и поступлении в организм включает ароматические (бензол, толуол, фенол) и кислородсодержащих (ацетальдегид) углеводороды, алифатические спирты (метанол), металлы (свинец, марганец, хром), при снижении эссенциальных микроэлементов (цинка).

Устойчивый рост тиреоидной патологии начинается в младшем и дошкольном возрасте и совпадает с периодом активного роста и нервно-психического развития ребенка. Максимальный уровень болезней ЩЖ у детей регистрируется в 10–14 и 15–17 лет (9,71 и 14,7 ‰) соответственно, а минимальный уровень характерен в возрасте до 4 лет (0,99 ‰). Для взрослого населения рост йоддефицитной патологии отмечается в возрастной период 25–29 лет, достигая максимума к 60 годам (28,64 ‰).

В общей структуре распространенности йоддефицитных заболеваний ЩЖ диффузный зоб и многоузловой эндемический зоб занимают первые ранговые места (36 и 29 % соответственно), и на их долю приходится до 2/3 всей тиреоидной патологии. Для детей приоритетной йоддефицитной патологией является диффузный эндемический зоб (доля в структуре – 73 %), заметно опережающий состояния, связанные с гипотфункцией ЩЖ, в том числе субклинический гипотиреоз (17 %) и тиреоидит (7 %). На долю многоузлового эндемического зоба приходится лишь 2 % всех случаев тиреоидной патологии. Для взрослого населения характер структуры тиреоидной патологии соответствует данным, полученным по Пермскому краю для всех возрастов в целом.

При формировании доказательной базы наличия экологической составляющей в развитии йоддефицитной тиреоидной патологии у детей в условиях загрязнения среды обитания и йодного дефицита установлено, что основными контаминантами биосред являются соединения тяжелых металлов (марганца, хрома, свинца, никеля), органических ароматических (бензол, толуол, фенол) и кислородсодержащих (ацетальдегид) соединений, алифатических спиртов (метиловый спирт) и неорганических фторсодержащих соединений, повышенные уровни которых формируются на фоне дефицита жизненно важных микроэлементов (цинка). При этом в крови детей с ЙДЗ в условиях сочетанного геотехногенного воздействия химиче-

ских факторов идентифицируются бензол и толуол, являющиеся истинными ксенобиотиками; содержание исследуемых металлов в крови превышает в 1,3–6,0 раза фоновые и референтные уровни, фенола в моче – в 2,0 раза; дефицит цинка составляет 1,6 раза по сравнению с физиологической нормой.

Клинической особенностью ЙДЗ у детей с контаминацией биосред являются изменения адаптационно-компенсаторного гомеостаза с развитием субклинического гипотиреоидного состояния, формированием интоксикационного, иммунодефицитного и дисметаболического синдромов, детерминирующих патоморфоз зубной трансформации.

Выявленные связи и направленность нарушений клинико-лабораторных показателей и токсикантной нагрузки организма у детей адекватно отражают воздействие контаминантов на патогенез зубной трансформации, обуславливающее модификацию развития и течения патологического процесса.

В основе механизма зубной трансформации в условиях комбинированного воздействия геотехногенных факторов среды обитания лежат нарушения адаптационного гомеостаза с вовлечением основных компонентов эндокринной, иммунной, антиоксидантной и метаболических систем.

Выявленные в результате исследования отклонения в процессах адаптации могут отражать влияние экотоксикантной нагрузки, являться маркером запущенных патологических процессов, свидетельствовать о необходимости проведения ранних и своевременных мероприятий по коррекции состояния здоровья у детей из районов йоддефицита с повышенной антропогенной нагрузкой.

В целях совершенствования санитарно-гигиенической безопасности населения, предотвращения текущих и отдаленных социально-экономических потерь, обусловленных патологией ЩЖ у детей, проживающих в условиях воздействия геотехногенных факторов, система социально-гигиенического мониторинга должна быть адекватна факторам техногенного химического риска и включать элементы биомониторинга.

Полученные данные необходимо учитывать при обосновании выбора приоритетных контролируемых элементов в объектах среды обитания и анализе причинно-следственных связей в системе социально-гигиенического мониторинга. Общепринятый учёт химических факторов риска, основанный на общих рекомендациях, не соответствует современным научным требованиям и не позволяет осуществлять эффективные управленческие решения, направленные на снижение антропогенной нагрузки и профилактику дальнейшего роста йоддефицитной патологии у детей.

5.2. Особенности формирования и ранней диагностики аутоиммунного тиреоидита у детей в условиях повышенной антропогенной нагрузки

Установлено, что факторы окружающей среды могут иметь многообразные прямые или опосредованные связи с нарушениями состояния здоровья человека: являться причиной заболевания; могут выступать в роли предрасполагающих, реализующих ответ факторов; служить триггерным механизмом развития заболевания наряду с множеством других равнозначных причин [4, 40, 49, 51, 70, 71].

Ведущая роль в поддержании динамической адаптации растущего организма ребенка к действию внешнесредовых факторов принадлежит эндокринной системе и, в частности, щитовидной железе [42]. Вместе с тем повышение концентрации в окружающей среде различных химических агентов вызывает нарушение микроэлементного обмена, а также оказывает прямое токсическое действие на организм ребенка и его щитовидную железу [56, 98]. Сочетание неблагоприятной экологической обстановки даже с незначительным дефицитом йода в биосфере ведет к усугублению тяжести зобной эндемии.

Сочетанное природно-техногенное воздействие способствует повышению удельного веса в структуре зоба у детей аутоиммунной тиреоидной патологии. В экологически неблагоприятных регионах России отмечается рост заболеваемости аутоиммунным тиреоидитом (АИТ), частота которого в детской популяции достигает 3–5 %. Сведения о частоте АИТ как у взрослых, так и у детей весьма противоречивы и зависят, в первую очередь, от диагностических возможностей конкретной клиники. По данным диспансерного учета в Москве за 1991–1995 гг. АИТ выявлялся у 7 % детей с тиреоидной патологией. Среди детей и подростков европейской части России, имеющих диффузный нетоксический зоб (ДНЗ), сведения о распространенности АИТ очень разноречивы и составляют от 10 до 65 % случаев [3, 32, 35, 50, 79, 130]. В Пермском регионе по результатам исследования Н.В. Картышовой [32], аутоиммунный тиреоидит в детской популяции диагностируется у каждого пятого ребенка с зобом. В настоящее время хроническое антропогенное воздействие усугубляет природный йодный дефицит, который приводит к модификации патогенеза йоддефицитных заболеваний.

Выраженная ферментативная блокада синтеза тироксина и преобразования его в трийодтиронин не позволяет гиперплазированной щитовидной железе установить устойчивую функциональную стабильность. Как следствие – прогрессирующая зубная трансформация, что приводит к диспропорции между интенсивным приростом паренхимы и отстающей реакцией со стороны грубоволокнистой внутриорганной стромы. Прогрессирующая гиперплазия щитовидной железы становится причиной несоответствия между интенсивностью пролиферации фолликулярного эпителия и способностью стромы обеспечить этот процесс. В железе образуются участки с несостоятельной иннервацией и кровообращением, тиреоциты начинают погибать, формируя так называемые «холодные» зоны. Все это приводит к очаговому склерозу и многим другим изменениям стромы и поражению гистогематологического барьера (В.С. Прокопчук, 1977). Постепенная убыль гормонопродуцирующих клеток усугубляет и пролонгирует транзиторный гипотиреоз. Длительная тиреоидная стимуляция тиреотропным гормоном, в свою очередь, вызывает гиперплазию локальных участков щитовидной железы (с сохраненной функцией стромы), приводя к неопластическому формированию фолликулярных кист и узлов. При гибели тиреоцитов в строму железы изливается коллоид. Содержащийся в нем тиреоглобулин обладает выраженными антигенными свойствами и вызывает локальные иммунные конфликты в строме, которые со временем приводят к развитию аутоиммунного тиреоидита [21, 35, 60, 78, 79, 100, 101, 107, 115, 132, 133].

Хроническое функциональное напряжение щитовидной железы способно вызывать как пролиферативные и неопластические процессы (тиреоидная гиперплазия, фолликулярные кисты, узлы), так и процессы аутоиммунизации с формированием аутоиммунного тиреоидита. В таких условиях с особой быстротой развивается морфофункциональная зубная трансформация у детей с генетической и приобретенной предрасположенностью к иммунным нарушениям, а также в периоды физиологического струмогенного риска, во время которых организм испытывает повышенную потребность в тиреоидных гормонах (у детей это периоды вытяжения, пубертатный возраст). По мнению многих авторов, выраженные изменения экстроструктуры щитовидной железы, определяемые ультрасонографически, особенно при обнаружении неопластических процессов (узлы, фолликулярные кисты), могут быть начальными проявлениями субклинического, или «минимального» аутоиммунного тиреоидита [12, 23, 75].

Несмотря на прогресс в исследовании влияния факторов внешней среды и воздействия стромогенов, способствующих потенцированию аутоиммунного тиреоидита, остаются до конца неизученными пусковые механизмы и спектр ксенобиотиков, вызывающие иммунопатологические реакции в тиреоидной ткани. Некоторые авторы полагают (О.К. Хмельницкий), что гиперплазия паренхимы щитовидной железы, начинающаяся как компенсаторная реакция организма на недостаточное снабжение его тироксином, затем переходит в патологический процесс. Начиная с определенной стадии развития зоба, особенно когда присоединяются иммунопатологические процессы и нарушения морфофункциональной структуры, тиреомегалия теряет зависимость от внешних факторов, и зоб становится постоянно прогрессирующим. И наоборот, у иммунокомпрометированных больных возможно наиболее раннее присоединение патологии щитовидной железы и формирование более глубоких структурных изменений в ней под действием стромогенных факторов [10, 13, 50, 60, 83, 98].

Иммунная и эндокринная системы являются одними из важнейших гомеостатических систем организма и определяют адаптационные возможности детей и состояние их здоровья. Большинство тяжелых металлов, диоксинов, полихлорированных и полициклических углеводородов оказывают угнетающее влияние на местный и системный иммунитет ребенка. Угнетение иммунологической реактивности и признаки умеренного вторичного иммунодефицита – довольно распространенное явление в зонах экологического неблагополучия. Установлена значительная распространенность иммунодефицитных состояний среди детей, проживающих на техногенных территориях [10, 13, 77, 80]. Многими исследованиями установлено, что тяжелые металлы свинец, ртуть, кадмий, кобальт, таллий, титан, вольфрам и некоторые другие дают выраженный иммуносупрессорный эффект. В крупных городах с металлургической промышленностью у детей отмечено угнетение иммунобиологической реактивности [48, 56, 69].

Иммунная система, являясь одной из важнейших гомеостатических систем, занимает ведущее место в выработке адаптационной реакции на воздействие факторов окружающей среды [13, 80]. Большинство исследователей считают иммунную систему основным органом-мишенью, так как она в первую очередь испытывает на себе воздействие всех экологических факторов [77, 80]. Промышленные химические соединения воздействуют на различные звенья иммунитета: бензопирен подавляет продукцию интерлейкинов и интерферонов, окислы азота и сернистый газ влияют на местный

иммунитет слизистых, тяжелые металлы, хлорированные циклические диоксиды нарушают созревание и пролиферацию тимоцитов, полициклические ароматические углеводороды оказывают значительное иммунодепрессивное действие [42, 54, 73, 102]. По данным Ю.Е. Вельтищева промышленные токсиканты непосредственно контактируют с клетками мишенями (тучными, базофилами), повреждая систему местного иммунитета [10]. Под воздействием неблагоприятных условий внешней среды возможны мутации генов соматических клеток, в том числе лимфоцитов [46, 60, 105].

На основании экспериментальных работ были предложены возможные механизмы действия промышленных токсикантов, индуцирующих иммуннопатологию [77, 80]:

- воздействие на распределение или персистенцию антигена;
- влияние на продукцию и дифференцировку иммунных клеток из предшественников;
- воздействие на миграцию и/или численность индукторных, эффекторных и/или регуляторных клеток иммунной системы;
- изменение процесса индуцированной антигеном и/или ростовыми и дифференцированными факторами активации клеток иммунной системы (например, реакция на цитокины или экспрессия рецепторов);
- воздействие на продукцию, секрецию и/или метаболизм лимфокинов и/или других эндогенных модуляторов иммунной системы;
- влияние на количество, качество и персистенцию эффекторных продуктов клеток иммунной системы (например, антител);
- воздействие на число, миграцию и функциональную способность других клеток (например, тромбоцитов или нейтрофилов) и их медиаторы;
- влияние на регуляторные системы (например, нейроэндокринную регуляцию иммуногенеза).

Возможность непосредственного воздействия химических веществ техногенного происхождения на иммунокомпетентные клетки и их предшественников связана с цитохромом P-450-зависимыми монооксигеназами, которые выполняют функцию окислительной биотрансформации эндобиотиков (стероидов, арахидонов, ретиноидов) и ксенобиотиков [38, 39, 59, 69]. Набор цитохром P-450-зависимых монооксигеназ по разному представлен в нейтрофилах, моноцитах, макрофагах, лимфоцитах и даже среди субпопуляций последних. С одной стороны, это свидетельствует о разной чувствительности к токсическому воздействию представителей врожденного и

адаптивного иммунитета. С другой стороны, учитывая тесную взаимосвязь между цитохром – Р-450-зависимыми монооксигеназами, активацией, пролиферацией и апоптозом этих клеток, факты объясняют избирательность эффектов токсикантов на клетки иммунной системы и их способность индуцировать весь спектр иммунопатологических реакций – от иммунодефицита до аутоиммунного заболевания [7, 10, 13, 20, 80].

К числу важнейших направлений в исследовании адаптационных процессов к воздействию негативных антропогенных факторов относят изучение показателей состояния иммунофизиологических механизмов защиты организма человека. Новое направление, возникшее на стыке иммунологии и экологии, – экологическая иммунология изучает особенности функционирования иммунной системы в условиях изменяющейся окружающей среды, причем изменяющейся в основном под влиянием антропогенных факторов [77, 80]. Иммунная система способна формировать специфический иммунный ответ на промышленные токсиканты с развитием таких феноменов, как сенсibilизация, аутоиммунные и пролиферативные реакции [80].

Иммунная система, являясь одной из главных регуляторных систем, в условиях множественного химического загрязнения окружающей среды как фактора хронического стресса реализует механизмы адаптации и компенсации [48, 56, 69]. С позиции специфичности можно рассматривать характер иммунного ответа на химические вещества, реализуемый последовательно в форме активации иммуннорегуляции (адаптация), функционально-количественного дисбаланса основных звеньев иммунитета (компенсация, декомпенсация) как проявления вторичного иммунодефицита различной степени выраженности [78, 103]. Направленность и глубина изменений иммунной системы в значительной степени определяются структурой и условиями воздействия химических факторов и, в первую очередь, их интенсивностью и комплексностью.

Для изучения иммунитета, отражающего состояние экологических и медико-биологических процессов, очень важным является выбор интегрированного показателя, характеризующего взаимосвязь «окружающая среда – здоровье населения» [37, 40, 62, 70, 71, 104]. Перспективным является изучение роли фагоцитирующих клеток периферической крови, уровня и соотношений маркеров клеточной дифференцировки, факторов межклеточной регуляции и показателей запрограммированной гибели клеток в обеспечении адаптационных возможностей иммунологического гомеостаза в изменяющихся условиях окружающей среды [13]. Многие исследователи относят

изучение влияния факторов среды на события апоптоза к числу определяющих в реализации взаимодействия в системе «факторы окружающей среды – иммунитет». Апоптоз – программированная клеточная гибель, энергетически зависимый, генетически контролируемый процесс, который запускается специфическими сигналами и избавляет организм от ослабленных, ненужных или повреждённых клеток, защищая его от персистенции клеток, которые могут оказаться потенциально опасными для многоклеточного организма. В развитии нарушенной иммунологической реактивности ведущую роль играет дисбаланс в процессах программированной клеточной смерти, который может быть вызван действием внешних факторов [80].

Взаимосвязь между цитохром-Р-450-зависимыми монооксигеназами и апоптозом клеток объясняет избирательное влияние химических веществ на клетки иммунной системы и их способность индуцировать весь спектр иммунопатологических реакций – от иммунодефицита до аутоиммунных заболеваний [58, 77]. Роль апоптоза в этиопатогенезе аутоиммунных заболеваний, вероятно, связана с гибелью аутореактивных Т-клеток [80, 84].

Важная роль в формировании апоптоза принадлежит тироксину (Т₄). При недостатке этого гормона щитовидной железы происходит подавление апоптоза. Тироксин регулирует функционирование протеиновой тирозинкиназы, важного элемента реализации апоптоза [21, 78, 103].

Несмотря на прогресс в изучении негативного влияния факторов природно-техногенного генеза и воздействия струмогенов на тиреоидный обмен и иммунную систему, которые находятся в тесной взаимной связи между собой, остаются до конца неизученными пусковые механизмы и влияние промышленных токсикантов, вызывающих иммунопатологические реакции в тиреоидной ткани. Особенно необходим анализ влияния химических веществ техногенного происхождения на иммунные механизмы и тиреоидный гомеостаз у детей, так как аутоиммунный тиреоидит и возникающий на его фоне гипотиреоз представляют серьезную опасность для роста, развития, соматического и интеллектуального здоровья подрастающего поколения. Изучение воздействия струмогенов на возникновение аутоиммунного тиреоидита может способствовать пониманию патогенетических механизмов этого заболевания.

Согласно литературным данным в основе аутоиммунного заболевания щитовидной железы лежит антигенспецифический дефект функции супрессорных Т-лимфоцитов, которые слабее активируются соответствующим антигеном. Но сам дефект недостаточен для индукции аутоиммунного заболевания. Для этого требуются дополнительные неблагоприятные влияния внешней среды на иммунную систему, которые снижают активность регуляторных клеток, и это снижение накладывается на генетически обусловленную дисфункцию специфических Т-супрессоров [80]. Дисфункция клеток связана со специфическим нарушением презентации определенного антигена, которое может отражать дефект генов, кодирующих молекулы, ответственные за эту презентацию. Такие нарушения должны приводить к активации хелперных и эффекторных Т-клеток, которые стимулируют соответствующие В-лимфоциты и одновременно продуцируют цитокины. Все это приводит к изменению функции клеток-мишеней, которые усиливают иммунную реакцию [10, 13, 77, 80]. Генетически детерминированное нарушение презентации антигена, которое приводит к недостаточной активации регуляторных клеток под воздействием факторов внешней среды на иммунную систему, индуцирует аутоиммунный процесс в тиреоидной ткани.

Ранняя диагностика аутоиммунного тиреоидита у детей является принципиально необходимой, так как последствия снижения функционального состояния щитовидной железы в детском возрасте представляют особую опасность. Дети в фазе даже незначительного снижения функции в 1,5–2 раза чаще сверстников имеют различные хронические соматические заболевания [50]. Девочки пубертатного возраста, больные АИТ, в 30 % случаев имеют различные нарушения полового созревания: либо отставание в половом развитии и запаздывание менархе, либо нарушения овариально-менструального цикла по типу гипоменструального синдрома, вторичной аменореи [74]. В процессе формирования организма гипотироксинемия может пагубно отразиться на интеллектуальном, половом и физическом развитии ребенка (приложение В).

Диагностика аутоиммунного тиреоидита у детей, несмотря на комплексный подход и существенное повышение информативности диагностических методов: усовершенствование ультразвуковой техники, повышение качества лабораторной диагностики в результате применения более чувствительной методики выявления антител к тиреоидной пероксидазе [29, 55,

45], имеет очевидные сложности. На ранних стадиях развития аутоиммунного процесса в щитовидной железе у детей его сложно дифференцировать с диффузным нетоксическим зобом, особенно на йоддефицитных территориях, так как отсутствует типичная клиника заболевания, высокий процент эутиреоидных состояний и наличие серонегативных случаев (отсутствие повышенного уровня антитиреоидных антител) [29, 58, 45]. Существенные диагностические трудности возникают при начальных проявлениях патологического процесса, когда морфо-функциональные изменения еще не выражены.

В 80-е гг. прошлого века окончательная диагностика аутоиммунного тиреоидита у детей базировалась на морфологической верификации – по результатам пункционной биопсии и дальнейшего цитологического исследования [17, 18, 83, 84, 91].

Большинство авторов выделяют две формы АИТ: гипертрофическую – зоб или тиреоидит Хасимото и атрофическую – первичную микседему, а также различные формы хронического лимфоцитарного тиреоидита. Независимо от того, предлагается ли выделить среди АИТ только тиреоидит Хасимото с его разными вариантами и стадиями, либо различные формы АИТ, включая тиреоидит Хасимото, по сути, речь идет о разграничении гиперпластических, атрофических тиреоидитов и их переходных форм (стадий) [17, 18, 83, 84].

В ряде работ выделяются различные формы или варианты тиреоидита Хасимото: с выраженной клеточной инфильтрацией (оксифильный вариант – с наличием клеток Ашкинази–Гюртля, базофильный вариант – с их отсутствием или минимальным их количеством) и с фиброзирующей формой. Клетки Ашкинази–Гюртля, увеличенные в объеме, имеющие уродливые гигантские ядра и образующиеся при трансформации фолликулярного эпителия считают характерным гистологическим признаком АИТ [75, 237].

Выделяют 4 гистологических варианта:

1) классический вариант – характеризуется обильным клеточным пунктатом практически без примеси коллоида, представленным лимфоидными элементами различной степени зрелости с примесью лимфобластов, иммунобластов, плазматических клеток, макрофагов и разнообразным, чаще небольшим количеством тироцитов, основную массу которых могут составлять клетки Ашкенази. При данном варианте всегда имеет место преобладание лимфоидного компонента над эпителиальным;

2) хронический лимфоматозный тиреоидит – характеризуется менее выраженной, чем при первом варианте, лимфоидной инфильтрацией, равномерным склерозом трабекул. Пунктат более скудный, в нем встречаются глыбки плохо окрашивающегося коллоида;

3) фиброзный вариант – характеризуется массивным развитием фиброзной стромы;

4) хронический лимфоматозный струмит (вариант АИТ, возникший на фоне предшествующего зоба) – характеризуется преобладанием над лимфоидным и стромальным компонентом паренхиматозного.

Информативность результатов пункционной биопсии при АИТ в детском и подростковом возрасте достигает 92,1 % [83]. Вместе с тем данный метод диагностики имеет ряд негативных факторов. Цитологическое исследование требует достаточного количества пункционного материала и высокой квалификации морфолога [18, 91]. Кроме того, метод является инвазивным, что затрудняет широкое использование в детской тиреодологии.

В дальнейшем, с усовершенствованием ультразвуковой аппаратуры и благодаря накопленному опыту в ультразвуковой диагностике патологии щитовидной железы, а также лабораторной диагностике оценка органспецифических маркеров, подход к верификации диагноза изменились. Показания к пункционной биопсии были максимально сокращены.

Некоторые авторы [23, 75, 86, 99], сопоставляя данные эхографической картины и цитологического исследования щитовидной железы у детей, предполагают, что ультразвуковые изменения отражают стадии патологического процесса и соответствуют последовательной смене фаз (этапов) аутоиммунного поражения. Считают, что ультразвуковые изменения при АИТ являются визуальным эквивалентом динамики основного заболевания, чем свидетельством разнообразия его форм.

После активного обсуждения вопросов диагностики и лечения заболеваний щитовидной железы в детском и подростковом возрасте [7, 34, 65, 124] был принят консенсус по эндемическому зобу (приложение Б) [171]. В последующем разработаны клинические рекомендации по диагностике и лечению АИТ у детей (приложение В) [170]. Диагностическими критериями АИТ (гипертрофическая форма АИТ, зоб Хасимото) у детей и подростков следует считать совокупное наличие следующих признаков:

–увеличение объёма щитовидной железы более 97 перцентили нормативных значений для данного пола (по нормативам ВОЗ, 2001 г);

- наличие высокого уровня антител к тиреоидной пероксидазе (АТ-ТПО);
- наличие характерных ультразвуковых изменений структуры щитовидной железы (диффузная гетерогенность и сниженная эхогенность).

Диагноз носит вероятностный характер у пациентов, имеющих:

- увеличение щитовидной железы и характерное изменение её структуры по данным УЗИ при отсутствии АТ-ТПО;

- увеличение щитовидной железы и наличие АТ-ТПО при отсутствии характерных изменений эхоструктуры тиреоидной ткани по данным УЗИ;

- увеличение щитовидной железы при отсутствии характерных изменений при УЗИ и высокого уровня антитиреоидных антител в случаях повышенного индивидуального риска АИТ (наличие у ребенка аутоиммунных заболеваний эндокринного и неэндокринного характера, наличие у ближайших родственников аутоиммунных заболеваний щитовидной железы).

В этих случаях для верификации диагноза возможно проведение тонкоигльной пункционной биопсии зоба.

Суммируя данные авторов [3, 16, 27, 32, 74, 79, 130], можно сделать вывод о следующих особенностях АИТ в детском возрасте: отсутствие типичной клиники заболевания, высокий процент эутиреоидных больных, более частая регистрация фазы тиреотоксикоза (до 60 %), редкое развитие клинически выраженного гипотиреоза, частое формирование субклинического гипотиреоза, наличие серонегативных случаев (отсутствие повышенного уровня антитиреоидных антител). Клинически АИТ характеризуется нарушением роста, умственного и физического развития, полового созревания.

В практической деятельности важным является постановка правильного диагноза на начальных стадиях заболевания. Учитывая особенности течения и проявления АИТ в дебюте заболевания, дифференциальная диагностика его с эндемическим и дисгормональным зобом проблематична. Эти заболевания, как и АИТ, длительное время протекают на фоне эутиреоидного состояния без явных клинических проявлений.

Общепризнанно, что ультразвуковое исследование является наиболее оптимальным неинвазивным методом диагностики заболеваний щитовидной железы у детей. По данным авторов, при диффузных заболеваниях щитовидной железы чувствительность метода достигает 82,5–93,2 %, а специфичность – 94,2 % [55].

В работах Г.А. Рюмина [238, 239] приводятся особенности эхографической картины при заболеваниях щитовидной железы в детском и подро-

стковом возрасте, в том числе и при АИТ. Проведенное исследование показывает наличие трех типов эхографических изменений при АИТ от минимальных изменений (мелкие гипоэхогенные фокусы на изоэхогенном фоне) через более выраженные (аналогичные очаги на гипоэхогенном фоне) до «классической» ультразвуковой картины АИТ. Автор отмечает, что первые два типа изменений встречаются чаще (50 и 29 % соответственно). Характерными признаками АИТ считает: снижение эхоплотности тиреоидной ткани; повышение скорости кровотока в тиреоидных артериях. Дополнительным признаком аутоиммунного процесса в щитовидной железе является диффузное повышение васкуляризации, которая выявляется при применении ЦДК [12, 35, 55].

Использование УЗИ с применением доплерометрии существенно расширяет возможности диагностики аутоиммунного тиреоидита у детей, но имеет недостаточно объективных параметров, позволяющих на ранних стадиях развития болезни дифференцировать его с эндемическим и дисгормональным зобом, что диктует необходимость вести научный поиск новых диагностических критериев.

Интерес к изучению факторов формирования аутоиммунных тиреоидитов, в том числе в детском возрасте, в отечественной и зарубежной науке в последние годы значительно возрос [2, 3, 16, 27, 32, 60, 74].

В ФГУН ФНЦ МПТ УРЗН с 2000 по 2009 г. проведены крупномасштабные (более 1500 детей) исследования по оценке роли сочетанного воздействия геотехногенных факторов на процессы формирования аутоиммунного тиреоидита. В работах Н.В. Зайцевой, О.В. Возгомент (2007 г.) показана зависимость структуры патологии щитовидной железы от уровня техногенного загрязнения окружающей среды и степени тяжести природного йоддефицита на территориях 3 зон: I – с высоким уровнем техногенной нагрузки в сочетании с легкой и средней степенью йодного дефицита (количество наиболее опасных загрязнителей составляло в среднем 121 элемент, индекс загрязнения атмосферы (ИЗА) соответствовал наиболее высокому значению – от 7 до 13); II – с минимальной антропогенной нагрузкой и легким дефицитом природного йодного обеспечения (суммарное содержание промышленных токсикантов высокого и умеренного классов опасности составило в среднем 24 элемента, ИЗА соответствовал 3); III – с высокой антропогенной нагрузкой с легкой степенью йоддефицита (общее количество химических веществ составляло 108, ИЗА – 5–8).

Анализ внешнесредовых факторов показал, что территории с высоким риском формирования тиреоидной патологии на фоне природного йоддефицита (I и III) относились к числу промышленно-развитых регионов с многоотраслевым промышленным производством, представленным в основном топливно-энергетическим, машиностроительным, химическим и нефтехимическим, металлургическим, лесопромышленным и целлюлозно-бумажным комплексами, кроме того, на этих территории в атмосферном воздухе были идентифицированы наиболее значимые зобогенные экотоксиканты, такие как никель, хром, свинец, марганец, бензол, формальдегид в концентрациях, превышающих ПДК.

Наибольший процент детей с гиперплазией ЩЖ (34,2 %) выявлялся на территориях высокой техногенной нагрузки среды обитания в сочетании с йодным дефицитом (I тип) ($p < 0,001$), в то время как на территориях II типа увеличенный тиреоидный объем верифицирован в 1,4–1,7 раза реже (рис.5.2.1). Среди детей, проживающих в условиях высокой техногенной нагрузки без природного йодного дефицита, гиперплазия щитовидной железы определялась достоверно чаще (у 25 % детей), чем при монофакторном геотехногенном воздействии (у 21 % детей).

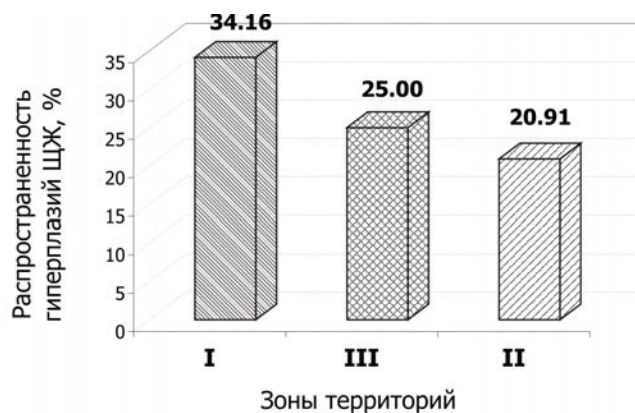


Рис. 5.2.1. Распространенность гиперплазии ЩЖ у детей и подростков, проживающих на территориях с различным уровнем геотехногенной нагрузки

Кроме того, в условиях комплексного влияния геохимических факторов отмечалась ранняя манифестация тиреоидной патологии в возрасте 2–4 лет почти у каждого пятого ребенка (рис. 5.2.2). С возрастом частота встречаемости гиперплазий ЩЖ увеличивалась и регистрировалась у детей в младшем школьном возрасте (6–10 лет) в 30–40,3 % случаев, достигая максимума в пре- и пубертате.

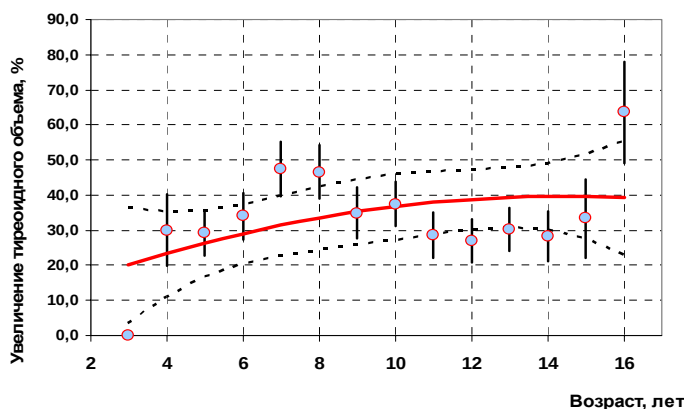


Рис. 5.2.2. Динамика частоты гиперплазий ЩЖ у детей I зоны в возрастном аспекте

На территориях с монофакторным йодным дефицитом гиперплазия ЩЖ у детей в возрасте 2–4 лет выявлялась в 2 раза реже (в 10 % случаев), в младшем школьном возрасте (6–10 лет) — только у 25–32 % больных (рис. 5.2.3) с последующим снижением данного показателя в постпубертатном периоде.

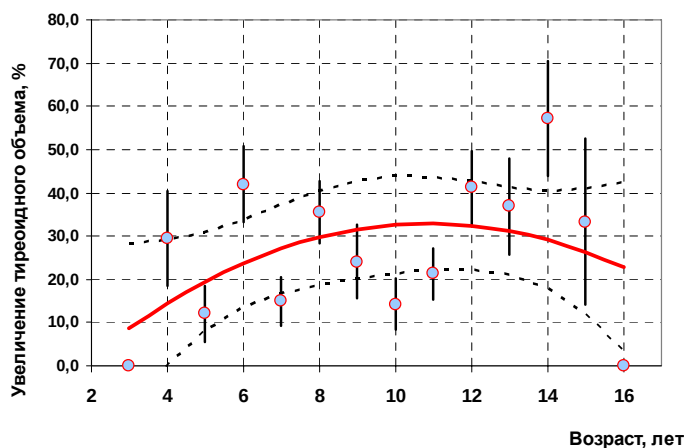


Рис. 5.2.3. Динамика частоты гиперплазий ЩЖ у детей II зоны в возрастном аспекте

Таким образом, сочетанное влияние природно-техногенных факторов способствует увеличению распространенности тиромегалий на территориях санитарно-гигиенического неблагополучия в определенные периоды роста и развития: достоверный рост гиперплазий наблюдается у детей возрастной группы 6–9 лет. Возможно, увеличение тиромегалий в этом возрасте на тер-

риториях с антропогенной нагрузкой в сочетании с йодным дефицитом, связано со стрессорным фактором – началом обучения в школе. В результате напряженные адаптивные процессы в условиях абсолютной и относительной йодной недостаточности при возросшей потребности в тиреоидных гормонах ведут к дополнительному адаптивному увеличению объема железы для поддержания эутиреоза и гистотканевого гомеостаза.

Как известно, для здоровой щитовидной железы и при начальных стадиях диффузного эутиреоидного зоба неиммунного генеза (спорадического или эндемического) характерна однородность эхоструктуры. Нарушение эхоструктуры является признаком более выраженных морфологических изменений в ткани, которые подразделяются на три типа:

1) малоизмененная ткань – множественные мелкие разнокалиберные гипоехогенные включения округлой формы с четкими контурами, без капсулы и «гало» (несосудистого генеза) по периферии, не превышающие размер 2–4 мм, на фоне нормальной изоэхогенной окружающей ткани;

2) измененная ткань – множественные мелкие гипоехогенные включения до 2–4 мм на фоне тиреоидной ткани пониженной эхогенности;

3) резко измененная ткань – гиперэхогенные включения на фоне общего снижения эхогенности и очагов еще более низкой эхогенности различной величины и формы без четких контуров.

Изменение эхоструктуры по типу «малоизмененная ткань» цитологически представлено очагами лимфоцитарной инфильтрации, или кистозно-расширенными фолликулами щитовидной железы, либо может быть проявлением гиперплазии этого органа, при которой мелкие гипоехогенные включения – это пролифераты и незрелые безкапсульные фолликулы.

Согласно литературным данным для хронического аутоиммунного тиреоидита характерно изменение эхоструктуры по 2-му и 3-му типу [18, 84, 130]. Неоднородность эхоструктуры по типу измененной и резкоизмененной тиреоидной ткани обусловлена лимфоидно-плазмоцитарной инфильтрацией и образованием лимфоидных фолликулов со светлыми центрами размножения [84].

Как было представлено в работах Н.В. Зайцевой, О.В. Возгомент (2007 г.), на территориях с легкой и средней степенью тяжести йодного дефицита при углубленной гистоморфологической оценке характера изменений в ЩЖ почти у половины верифицировались признаки аутоиммунного тиреоидита. Цитограммы соответствовали классической гистологической картине аутоиммунного тиреоидита: содержали многочисленные лимфоциты разной степени зрелости,

плазматические клетки, реже нейтрофильные лейкоциты и гистиоциты, укрупненные и полиморфные клетки Гюртля, в некоторых мазках – макрофаги и гигантские многоядерные клетки по типу клеток инородных тел. Зависимость формирования данной патологии от санитарно-гигиенических условий среды обитания прослеживалась наиболее четко [12, 17].

В 28,8 % случаев имели место начальные проявления АИТ, цитограмма мазков пунктата ЩЖ не исключала наличия аутоиммунного тиреоидита, но достоверно не соответствовала классическому описанию цитологических вариантов патологического процесса (рис. 5.2.18). В мазках этих детей содержались: небольшие комплексы фолликулярного эпителия с признаками пролиферации, единичные клетки лимфатического ряда разной степени зрелости, иногда встречались иммунобласты и макрофаги. Заключение цитолога носило вероятностный характер АИТ и было расценено как цитограмма с начальными проявлениями аутоиммунного воспаления в тиреоидной ткани.

У каждого пятого ребенка (21,5 %) с ультразвуковыми критериями морфоструктурных изменений ЩЖ верифицированы признаки коллоидного или клеточного зоба. Результаты цитологического исследования у них подтверждали неоспоримое наличие эндемического коллоидного или клеточного зоба. В цитограмме определялись скопления фолликулярных клеток с мелкими ядрами или выявлялось большое количество коллоида на фоне низкой клеточности мазка (рис. 5.2.4).

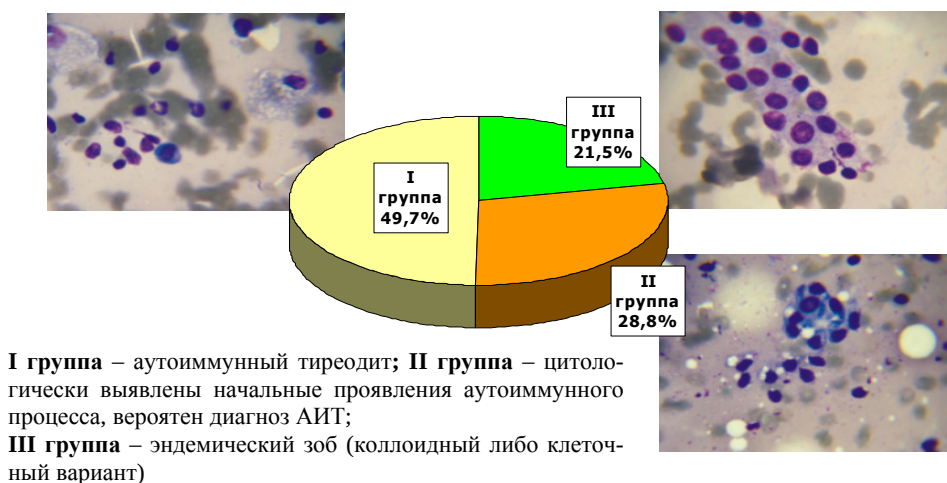


Рис. 5.2.4. Цитограммы детей и подростков с экоструктурой щитовидной железы по типу «малоизмененная ткань»

Распространенность морфоструктурных изменений ЩЖ на территориях с сочетанным геотехногенным воздействием и монофакторной техногенной нагрузкой изменения экоструктуры ЩЖ была намного выше, чем в среднем по всем территориям (13,8 и 12,5 % соответственно), и почти в 1,5–2 раза превышала показатели ($p < 0,01$) на территориях с изолированным йодным дефицитом (7,6 %) (рис. 5.2.5).

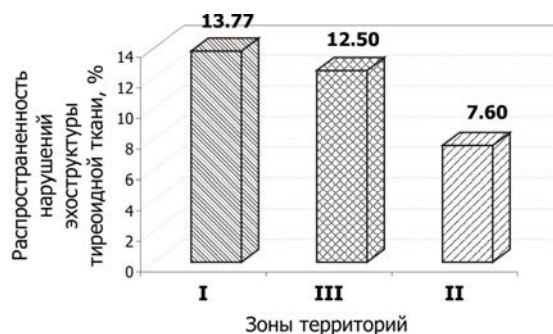


Рис. 5.2.5. Распространенность нарушений экоструктуры ЩЖ у детей и подростков, проживающих на территориях с различным уровнем геотехногенной нагрузки

При этом в условиях санитарно-гигиенического неблагополучия и природного йоддефицита, по сравнению с территориями II зоны, нарушения структуры формировались уже в младшем школьном возрасте (рис. 5.2.6–5.2.7) и далее выявлялись в 1,5 раза чаще в каждом возрастном периоде, достигая максимума в 14–16 лет (25 %, $p < 0,05$). На территориях с относительно благоприятным санитарно-гигиеническим состоянием среды обитания достоверный рост регистрируемых структурных изменений ЩЖ наблюдался в более позднем возрастном периоде – в 13–16 лет (19 %, $p < 0,05$).

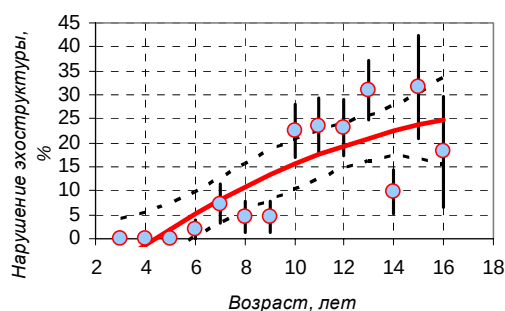


Рис. 5.2.6. Динамика нарушений экоструктуры ЩЖ в возрастном аспекте на территориях I зоны

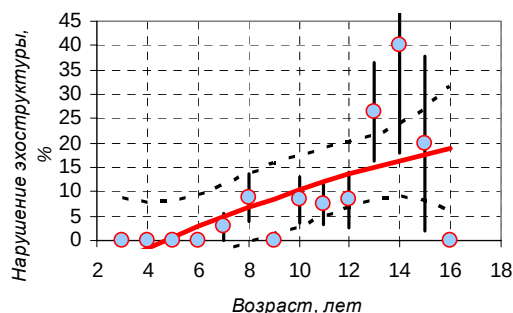


Рис. 5.2.7. Динамика нарушений экоструктуры ЩЖ в возрастном аспекте на территориях II зоны

Структурные нарушения, верифицируемые с использованием методов визуализации, формирующиеся на территориях с сочетанным геотехногенным воздействием, могут привести к развитию нодозной гиперплазии ткани щитовидной железы. Морфологическим субстратом подобных изменений, явно не свойственных здоровой щитовидной железе, является коллоиднокистозная дегенерация ткани с расширением просвета и перерастяжением стенок фолликулов за счет избыточного накопления их секрета – коллоида. На эхограмме в этом случае возникает изменение эхоструктуры по типу «малоизмененная ткань» – визуализируется крупночешуйчатый рисунок в виде мелких множественных гипоэхогенных включений диаметром от 2 до 4 мм. Но аналогично в виде гипоэхогенных включений в щитовидной железе могут визуализироваться и не связанные с йодной недостаточностью воспалительные фокусы на самых начальных стадиях формирования аутоиммунного процесса: их субстратом служат очаги лимфоплазмоцитарной инфильтрации и отека тиреоидной ткани.

В соответствии с клиническими рекомендациями по диагностике и лечению АИТ у детей [170] диагностическими критериями АИТ у детей является совокупность признаков:

- увеличение объёма щитовидной железы более 97 перцентилей нормативных значений для данного пола (по нормативам ВОЗ, 2001 г.);
- наличие высокого уровня антител к тиреоидной пероксидазе (АТ-ТПО);
- наличие характерных ультразвуковых изменений структуры щитовидной железы (диффузная гетерогенность и сниженная эхогенность).

По-видимому, любое изменение эхоструктуры тиреоидной ткани, связанное либо с нодозной гиперплазией, либо с проявлением аутоиммунного тиреоидита, сопровождается увеличением тиреоидного объема при классическом развитии тиреоидной патологии.

Данная зависимость подтверждается анализом достоверности различий среднего относительного отклонения суммарного тиреоидного объема от максимальной границы нормы V щитовидной железы у двух групп детей, имеющих однородную и неоднородную эхоструктуру.

Относительное отклонение суммарного тиреоидного объема от максимальной границы нормы для каждого наблюдения определялось по соотношению

$$d_i = \frac{V_i - V_{i\max}}{V_{i\max}},$$

где d_i – относительное отклонение суммарного тиреоидного объема от верхней границы нормы для i -го наблюдения;

V_i – суммарный тиреоидный объем для i -го наблюдения;

$V_{\max}$ – максимальной границы нормы для i -го наблюдения.

В качестве критерия при оценке достоверности различий использовался двухвыборочный критерий Стьюдента [112]:

$$t = \frac{M_1 - M_2}{\sqrt{S_1^2/n_1 + S_2^2/n_2}},$$

где n_1, n_2 – объемы выборок групп с однородной и неоднородной экоструктурой;

M_1, M_2 – выборочные средние случайной величины d для групп с однородной и неоднородной экоструктурой, где

$$M = \frac{1}{n} \sum_i d_i.$$

S_1, S_2 – выборочные стандартные отклонения случайной величины d для групп с однородной и неоднородной экоструктурой, где

$$S = \frac{1}{n-1} \sum_i (d_i - M)^2.$$

Ошибка среднего (m) рассчитывалась по соотношению:

$$m = t_{n-1} S / \sqrt{n},$$

где t_{n-1} – квантиль распределения Стьюдента с $n-1$ степенями свободы и уровнем значимости $\alpha=0,05$.

Установлена достоверная причинно-следственная взаимосвязь – при нарушении экоструктуры нарастает абсолютное значение тиреоидного объема (приложение, табл. 1). На территориях с выраженным техногенным загрязнением в сочетании со среднелегким йодным дефицитом (I зона) и в относительно экологически благополучных районах с легким йодным дефицитом (II зона) при изменении экоструктуры абсолютное значение объема щитовидной железы у детей увеличивается по сравнению с детьми, имеющими однородную структуру. Значение объема щитовидной железы нарастает в большей степени при нарушении экоструктуры на территориях II зоны. В III зоне достоверная зависимость нарастания тиреоидного объема при нарушении экоструктуры ткани ЩЖ отсутствовала.

Как известно, узловатая патология щитовидной железы в детской популяции встречается значительно реже, чем у взрослых. Ее распространенность зависит от целого ряда факторов. Ведущими, наиболее изученными факторами возникновения узловатой тиреоидной патологии являются хроническая йодная недостаточность, малые дозы ионизирующей радиации и неблагоприятная санитарно-гигиеническая обстановка. Распространенность узлов щитовидной железы у детей, по данным различных литературных источников, не превышает 1 %, но имеет колебания в зависимости от факторов внешней среды от 0,8 до 2,3 % (Д.Е. Шилин, 2002 г.). С современных позиций эхографии под узлом щитовидной железы подразумевают очаговое изменение, имеющее размеры более 0,4 см. При использовании высокочастотных ультразвуковых датчиков (от 7,5 до 13 МГц) эхографическое исследование позволяет идентифицировать образование размером от 2–3 мм. По данным О.В. Зайратянц, отдельные крупные фолликулы во взрослой щитовидной железе могут в норме достигать диаметра 0,5 см, однако у детей любое одиночное визуализируемое гипэхогенное образование, размеры которого не превышают 4 мм, было расценено при проведении исследования как кистозно-расширенный фолликул. Вероятно, морфологическое расширение просвета фолликула с растяжением его стенок в щитовидной железе ребенка является результатом избыточного накопления коллоида и последующим дегенеративным изменением.

Согласно исследованиям, проведенным в ФГУН «ФНЦ МПТ УРЗН Роспотребнадзора», узловатая патология была диагностирована только у детей, испытывающих сочетанное геотехногенное воздействие (0,5 %, $p < 0,05$) (рис. 5.2.8). В то же время мелкие очаговые анэхогенные включения размером до 4–5 мм (кистозно-расширенные фолликулы) встречались у детей на всех территориях, но не диагностированы у больных, проживающих в условиях высокой антропогенной нагрузки с достаточным природным йодным обеспечением, что свидетельствует о взаимосвязи данных морфологических изменений щитовидной железы с наличием природного йодного дефицита, независимо от степени промышленного загрязнения окружающей среды.

Таким образом, гиперплазия щитовидной железы и морфоструктурные нарушения тиреоидной ткани достоверно чаще регистрируются на территориях с сочетанным воздействием природного дефицита и техногенной нагрузки. При хроническом воздействии промышленных токсикантов прогностически неблагоприятным признаком является зубчатая трансформация,

манифестирующая в раннем возрасте и характеризующаяся особенно высоким ростом в периоды интенсивной потребности растущего организма в тиреоидных гормонах.

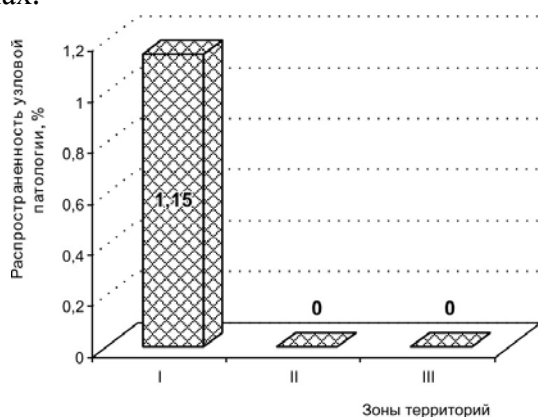


Рис. 5.2.8. Распространенность узловой патологии ЩЖ у детей и подростков, проживающих на исследуемых территориях

Согласно литературным данным экстроструктурные изменения ЩЖ могут быть признаком не только зубной трансформации, но и АИТ. К сожалению, в практическом здравоохранении нарушения экстроструктуры по типу «малоизмененная ткань», возникающие в условиях низкодозового химического воздействия, не вызывают настороженности врачей, так как вопросы о характере морфологических изменений в ЩЖ и их зависимости от континантной нагрузки остаются спорными.

В работах О.В. Возгомент (2007 г.), проведенных в ФГУН «ФНЦ МПТ УРЗН», представлен анализ патогенетических особенностей формирования морфоструктурных изменений ЩЖ на основании оценки взаимосвязей между показателями концентраций химических веществ промышленного происхождения в крови и изменениями иммунологического, метаболического и тиреоидного статусов.

Территории проживания детей с морфоструктурными поражениями щитовидной железы характеризовались высоким уровнем загрязнения среды обитания в сочетании с йоддефицитом легкой и средней степени тяжести.

Установлено, что количество выбрасываемых в атмосферу веществ составляло 121, из них более половины (81) были опасными (1-й, 2-й класс опасности) и 9 – чрезвычайно опасными. Индекс загрязнения атмосферы (ИЗА) территорий соответствовал высокому значению (от 7 до 13). Приоритетными химическими загрязнителями являлись струмогенные токсиканты,

а именно: никель, хром, свинец, бензол, бензапирен, формальдегид. Анализ загрязнения атмосферы веществами, имеющими зобогенное действие, выявил превышение ПДК по марганцу (в 4 раза), бензолу (в 3,3 раза), бензапирену (в 2,4 раза), формальдегиду (в 4,7 раза).

Повышение концентрации хрома в крови и моче обнаружено практически у половины детей с морфоструктурными изменениями щитовидной железы (45 % – в крови, 53 % – в моче), проживающих на территориях санитарно-гигиенического неблагополучия и природного йоддефицита. Увеличение свинца в крови отмечалось у 51 %, а в моче – у 72 % по сравнению с фоновыми значениями, при этом концентрация свинца в крови достоверно ($p < 0,05$) отличалась от фоновых показателей ($0,1631 \pm 0,0126$ мг/дм³).

Для детей с морфоструктурными изменениями щитовидной железы характерны гипокупремия (у 97 %) и гипоцинкемия (89 %). Среднегрупповой показатель содержания меди в крови составил $0,6098 \pm 0,0832$ мг/дм³ против $1,0590 \pm 0,0332$ мг/дм³, определяемого у детей с сохраненной тиреоидной структурой, цинка – $5,16 \pm 0,46$ мг/дм³ против $4,52 \pm 0,13$ мг/дм³.

Содержание никеля выше фонового значения отмечалось у 43 % детей в крови и 72 % в моче, среднегрупповой показатель концентрации никеля в крови и моче был достоверно выше, чем фоновый.

Аналогично изменяется содержание марганца и магния. Повышенный уровень содержания марганца в крови имели 41 % детей, магния – 42 %.

Интересным оказался факт 100%-ного повышения уровня ванадия и кадмия в крови у детей с морфологическими изменениями структуры щитовидной железы. Концентрация ванадия в крови превосходила фоновый ($0,0046 \pm 0,0008$ мг/дм³) и достигала $0,1424 \pm 0,0444$ мг/дм³, уровень кадмия превышал фоновый ($0,10 \pm 0,01$ мг/дм³) и составил $0,17 \pm 0,08$ мг/дм³.

Для детей с морфоструктурными изменениями щитовидной железы характерно увеличение в биосредах содержания ряда органических химических веществ. Так, высокие концентрации ацетальдегида обнаружены в моче в 47 % случаев, абсолютное среднее значение составило $0,1091 \pm 0,0318$ мг/дм³, что достоверно ($p < 0,05$) превышало показатели у детей с сохраненной морфологической структурой ($0,0680 \pm 0,0082$ мг/дм³). У последних не идентифицировались масляный, изомасляный и пропионовый альдегиды, в то время как у детей с патологией щитовидной железы их количество достоверно ($p < 0,05$) повышалось. Среди группы химических соединений, относящихся к альдегидам жирного ряда, наиболее токсичными и сенсibiliзирующими свойствами обладает формальдегид, средний уровень которого в крови

($0,0249 \pm 0,0072$ мг/дм³) и моче ($0,0390 \pm 0,0138$ мг/дм³) у детей с морфологически измененной щитовидной железой был достоверно выше фоновых значений.

Кроме того, определялись высокие концентрации этилового спирта у 52 % детей в крови и у 75 % детей – в моче, бутилового спирта у 100 % детей в моче и у 80 % детей – в крови, наблюдалось статистически значимое увеличение в моче уровня бензола ($0,0036 \pm 0,0020$ мг/дм³). При этом среди детей с сохраненной тиреоидной структурой бензол в биосредах не выявлялся.

Таким образом, при минимальных изменениях ЩЖ на территориях с сочетанным геотехногенным воздействием обнаружены достоверно высокие уровни загрязнителей по сравнению с референсными значениями (фоновыми показателями), в том числе в крови – свинца, никеля, ванадия, ацетальдегида, масляного, изомасляного и пропионового альдегида, формальдегида, этилового и бутилового спирта, бензола; в моче – хрома, свинца, никеля, марганца, кобальта и ряда органических соединений. Контаминация биосред промышленными токсикантами сочеталась с дефицитом жизненно важных эссенциальных микроэлементов – меди и цинка.

Несомненно, загрязняющая нагрузка биосред усугубляет патоморфоз тиреоидной патологии у детей, испытывающих в рационе недостаток йода (приложение, табл. 1), способствует формированию специфической клинической симптоматики у детей с тиреоидной патологией.

При наличии морфоструктурных признаков АИТ более чем в половине случаев (52,6 %) диагностировались патологические аллергические состояния (поражение кожи 30 % и верхних дыхательных путей 70 %), у 36,8 % преобладали расстройства вегетативной нервной системы, у 10,6 % детей имели место признаки хронического гастродуоденита неуточненной этиологии, что также не исключало его аллергической природы (рис. 5.2.9).

Аллергическая патология была представлена заболеваниями дыхательных путей, преимущественно бронхиальной астмой и различными формами респираторных аллергозов, аллергодерматозами, в основном атопическим дерматитом.

Для детей с начальными признаками аутоиммунного патологического процесса в клинической симптоматике были характерны астеноневротические расстройства (у 58,3 % детей), в то время как измененная иммунологическая реактивность выявлялась только в 41,7 % случаев (рис. 5.2.10).

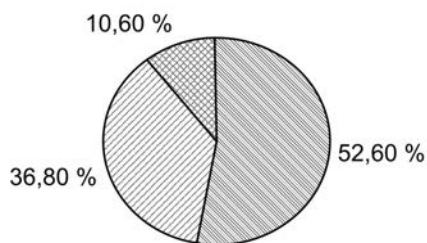


Рис. 5.2.9. Нозологическая структура клинической сопутствующей патологии у детей с АИТ:

- – процент детей с аллергическими заболеваниями;
- ▨ – процент детей с заболеваниями вегетативной нервной системы;
- ▩ – процент детей с гастроэнтерологической патологией

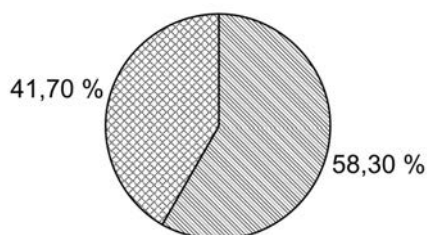


Рис. 5.2.10. Нозологическая структура сопутствующей клинической патологии у детей с начальными проявлениями АИТ по данным цитологии:

- ▨ – процент детей с заболеваниями вегетативной нервной системы;
- ▩ – процент детей с аллергопатологией

При цитоморфологической идентификации коллоидного либо клеточного зоба патологические аллергические состояния встречались значительно реже. Аллергический диагноз был установлен у 25 % детей (с большей долей атопических поражений кожи – 50 %), расстройства вегетативной нервной системы имели 37,5 % детей, у 25 % детей были выявлены нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта, 12,5 % имели хронические заболевания легких неаллергической природы (рис. 5.2.11).

Таким образом, в условиях контаминации биосред промышленными контаминантами наиболее часто аутоиммунный тиреоидит, в том числе при начальных стадиях развития заболевания, сочетался с сопутствующей аллергической патологией в основном верхних дыхательных путей (рис. 5.2.12).

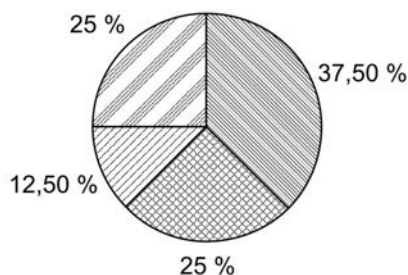


Рис. 5.2.11. Нозологическая структура сопутствующей клинической патологии у детей с эндемическим зобом смешанного генеза:

- ▨ – процент детей с заболеваниями вегетативной нервной системы;
- ▩ – процент детей с аллергическими заболеваниями;
- ▤ – процент детей с хроническими заболеваниями легких неаллергической природы;
- ▦ – процент детей с гастроэнтерологическими заболеваниями

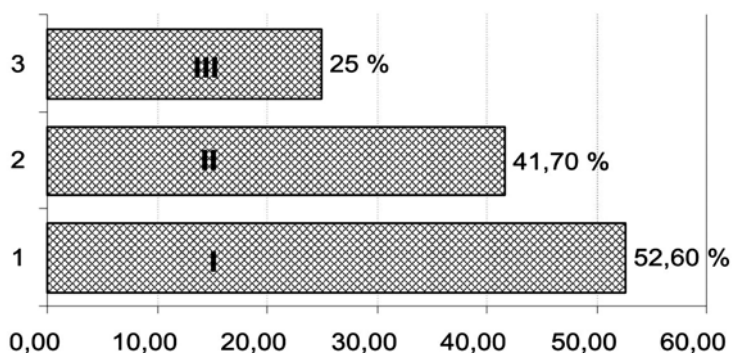


Рис. 5.2.12. Распространенность сопутствующей аллергопатологии в зависимости от характера патологического процесса в ЩЖ (процент аллергопатологии у детей I, II, III групп)

Тиреоидный гормоногенез у детей, проживающих на территориях сочетанного геотехногенного воздействия, зависел от характера морфоструктурных изменений щитовидной железы.

Изменение функционального состояния щитовидной железы у детей может быть результатом различных патологических процессов, развивающихся на фоне повышенной потребности в тиреоидных гормонах, обусловленной постоянно напряженными адаптивными процессами поддержания

внутреннего гомеостаза, следствием микроэлементного дисбаланса, а также возникать на фоне воспалительных и цитотоксических реакций.

Дети с цитоморфологическими признаками аутоиммунного тиреоидита имели отклонения уровня T_3 и T_4 от физиологической нормы в 36,8 и 31,6 % случаев соответственно, при этом снижение их уровня в крови отмечалось в 31,6 и 26,3 % соответственно, а повышение – только у 5,3 % детей. Гиперпродукция тиреоидных гормонов свидетельствовала о тиреоитоксической фазе аутоиммунного тиреоидита.

При начальных стадиях АИТ у подавляющего большинства детей сохранялся эутиреоз, и только у 18,2 % регистрировалось снижение концентрации как T_3 , так и T_4 . Дети с эндемическим зобом не имели отклонений в содержании гормонов щитовидной железы.

Изменение концентрации тиреотропного гормона (ТТГ), являющегося регулятором уровня тиреоидных гормонов в крови, происходило в соответствии с изменением уровня тироксина и трийодтиронина. Так, повышенные показатели содержания ТТГ при развернутой стадии АИТ отмечались в 31,6 %, при начальных признаках – у 9 % детей, при сформированном эндемическом зобе отклонения уровня ТТГ отсутствовали (рис. 5.2.13).

Таким образом, при аутоиммунном тиреоидите и контаминации биосред промышленными токсикантами, в отличие от детей с эндемическим зобом смешанного генеза, достоверно изменялся тиреоидный гормоногенез; наблюдалась отчетливая тенденция отклонения от нормы T_3 , тироксина и тиреотропного гормона ($p=0,05$).

Антитела к тиреоидной пероксидазе являлись маркерами аутоиммунного процесса в щитовидной железе, при этом была установлена прямая корреляционная взаимосвязь с лимфоидной инфильтрацией и степенью повреждения тиреоидной ткани [139].

Согласно исследованиям О.В. Возгомент, высокие титры АТ к ТПО были обнаружены у более чем трети больных с АИТ (36,8 %), почти у каждого второго ребенка с начальными признаками аутоиммунного процесса в щитовидной железе (18,2 %) и не выявлялись ни у одного ребенка с цитоморфологическими параметрами эндемического зоба. Процент детей с повышенным уровнем антител к микросомальной фракции оказался максимальным при АИТ ($p<0,05$) (см. рис. 5.2.13.). Отсутствие иммунологических критериев аутоиммунного процесса в щитовидной железе у 2/3 пациентов с морфологическим подтвержденным АИТ, возможно, свидетельствует о начальных этапах патологического процесса, когда лимфоцитарная инфильт-

рация тиреоидной ткани еще не выражена, а изменения эхоструктуры при ультразвуковом исследовании минимальны.

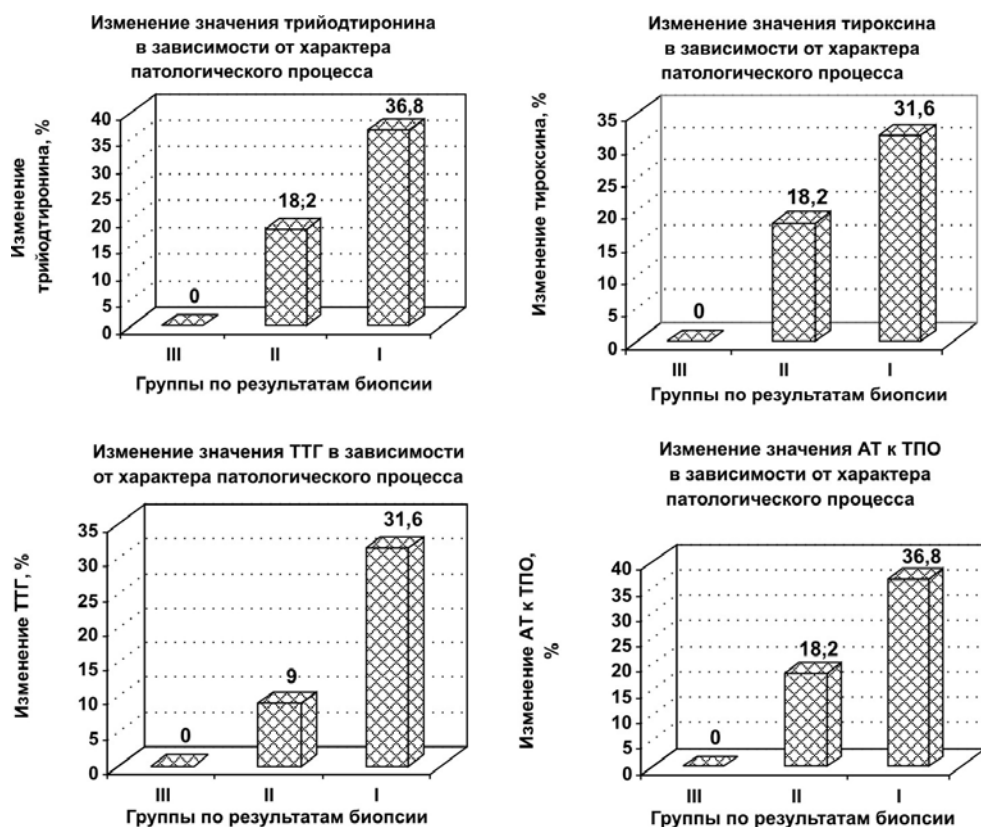


Рис. 5.2.13. Изменения тиреоидных гормонов и антител к ТПО в зависимости от результатов цитоморфологического исследования тиреоидной ткани

Несомненно, особенности морфоструктурных изменений щитовидной железы, тиреоидного гормонального гомеостаза и клинических проявлений тиреоидной патологии свидетельствуют о модификации патогенетических механизмов формирования, происходящих на фоне специфического воздействия химических веществ промышленного происхождения.

Методом построения и анализа вероятностных логистических моделей по оценке риска изменений иммунологических и гормональных лабораторных параметров при повышении минимально действующих концентраций химического вещества в крови у обследуемых детей с наличием эхоструктурных нарушений ЩЖ было показано влияние контаминант на состояние иммунологического и тиреоидного гомеостаза у детей с морфоструктурными изменениями ЩЖ (рис. 5.2.14–5.2.23).

Оказалось, что нарастание концентрации марганца, свинца, хрома и никеля в крови или моче достоверно ухудшает показатели метаболического, иммунологического и тиреоидного гомеостаза.

Так, повышение содержания марганца и свинца в крови увеличивает риск обнаружения в крови дельта-аминолевулиновой кислоты – маркера химической интоксикации. Вероятность экспрессии синтеза антител к ТПО и дефицита тиреоидных гормонов увеличивается при высокой концентрации марганца, свинца и никеля.

Характер нарушений иммунологического и метаболического гомеостазов отражает вероятностная взаимосвязь снижения значений фагоцитарного числа, процента фагоцитоза, антиоксидантной активности плазмы сыворотки у больных при концентрациях хрома, свинца, марганца и никеля в крови выше минимально действующих.

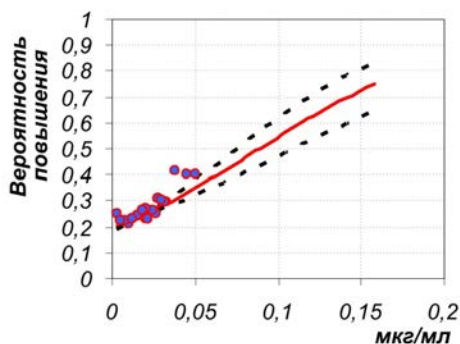


Рис. 5.2.14. Модель зависимости вероятности повышения Δ -АЛК от концентрации Мп в крови

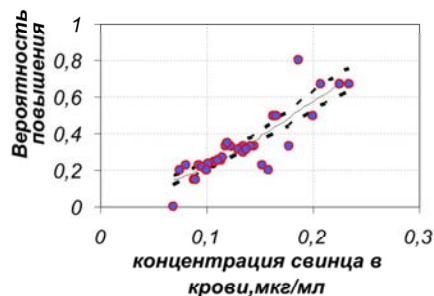


Рис. 5.2.15. Модель зависимости вероятности повышения Δ -АЛК от концентрации свинца в крови

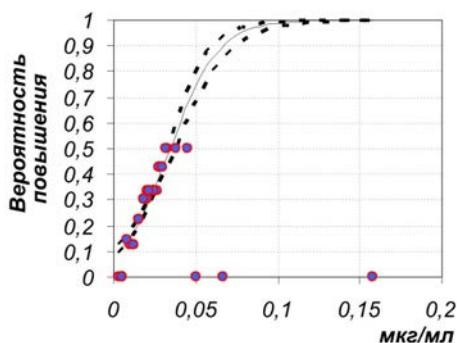


Рис. 5.2.16. Модель зависимости вероятности повышения уровня антител к ТПО от концентрации Мп в крови

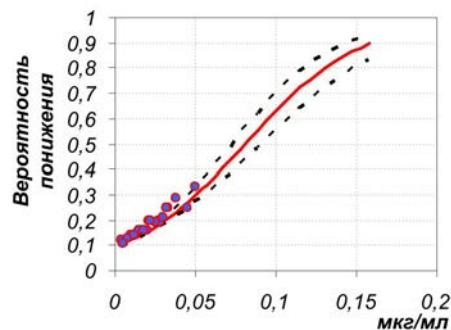


Рис. 5.2.17. Модель зависимости вероятности понижения уровня T_4 от концентрации Мп в крови

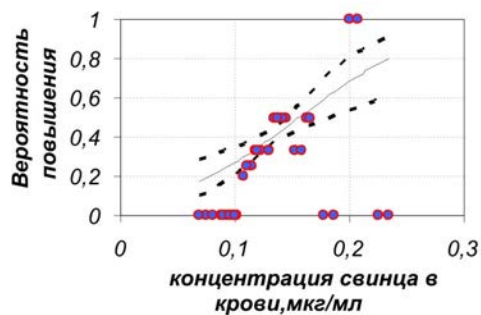


Рис. 5.2.18. Модель зависимости вероятности повышения уровня антител к ТПО от концентрации свинца в крови

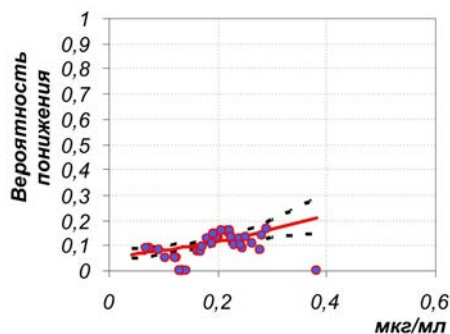


Рис.5.2.19. Модель зависимости вероятности понижения T_3 от концентрации никеля в крови

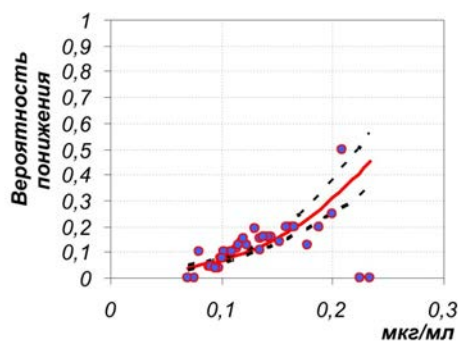


Рис. 5.2.20. Модель зависимости вероятности понижения процента фагоцитоза от концентрации свинца в крови

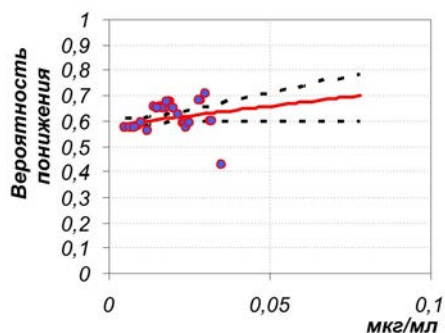


Рис. 5.2.21. Модель зависимости вероятности понижения фагоцитарного числа от концентрации хрома в крови

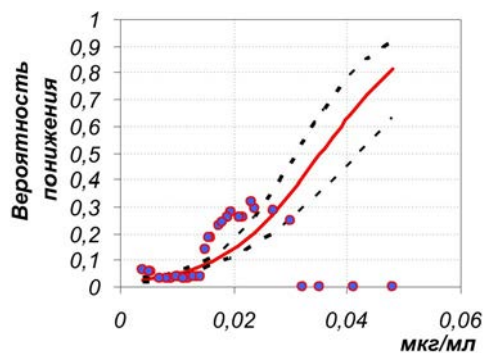


Рис. 5.2.22. Модель зависимости вероятности понижения процента фагоцитоза от концентрации хрома в крови

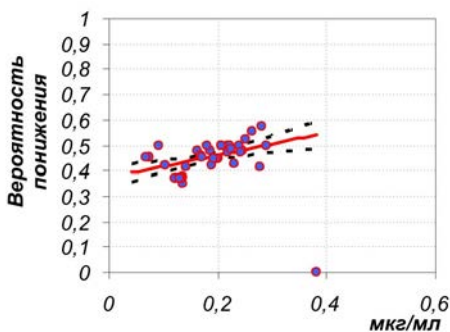


Рис. 5.2.23. Модель зависимости вероятности понижения антиоксидантной активности плазмы от концентрации никеля в крови

Таким образом, изменение экоструктуры тиреоидной ткани у детей и подростков, проживающих на территориях сочетанного геохимического и техногенного воздействия, происходит вследствие иммунопатологических и метаболических нарушений, потенцируемых не только недостаточностью йода, но и контаминацией биосред.

С целью ранней диагностики аутоиммунных поражений ЩЖ были разработаны специфические ультразвуковые критерии, отражающие качественные и количественные характеристики кровотока в мелких артериях тиреоидной ткани, с оценкой систолической и диастолической скорости кровотока, индекса резистентности (ИР) и пульсационного индекса (ИП), с использованием цветового доплеровского картирования (ЦДК).

У детей, с гистоморфологически подтвержденным АИТ и контаминацией биосред, систолическая скорость кровотока в мелких тиреоидных артериях имела достоверно более высокие средние значения – 28,6 см/с, чем у больных с начальными проявлениями аутоиммунного процесса 16,7 см/с ($p < 0,05$) и эндемическим зобом 12,1 см/с ($p < 0,05$) (рис. 5.2.24).

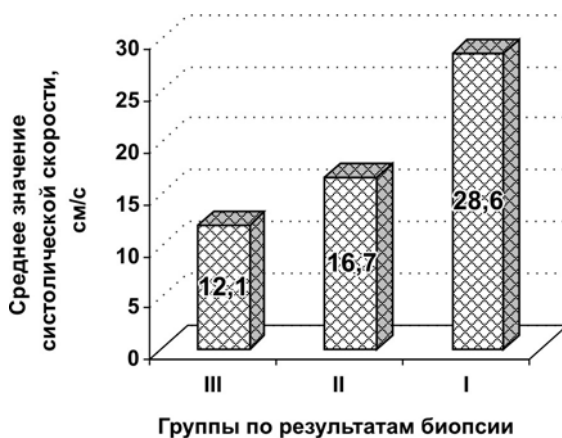


Рис. 5.2.24. Среднее значение систолической скорости кровотока в мелких артериях ЩЖ в зависимости от характера патологического процесса

Диастолическая скорость кровотока также оказалась достоверно выше у детей с морфологически подтвержденным АИТ по сравнению с начальными проявлениями аутоиммунного процесса в ЩЖ и с эндемическим зобом (10,8 см/с против 5,9 и 3,9 см/с соответственно, $p < 0,05$) (рис. 5.2.25).

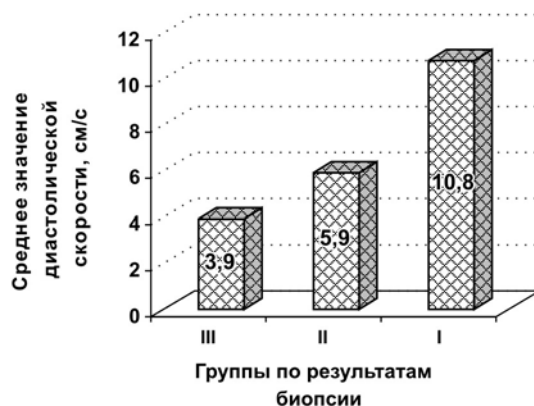


Рис. 5.2.25. Среднее значение диастолической скорости кровотока в мелких артериях ЩЖ в зависимости от характера патологического процесса

Итак, формирование АИТ у детей сопровождается увеличением линейных скоростей кровотока (ЛСК) (систолической и диастолической). Данный показатель может быть использован в ранней диагностике аутоиммунного поражения ЩЖ.

Для установления критериальных значений скоростей, характеризующих аутоиммунный процесс, были построены вероятностные математические модели и доказана диагностическая значимость показателя ЛСК в мелких тиреоидных артериях (рис. 5.2.26–5.2.27), определены его количественные характеристики. Так, систолическая скорость, равная 29 см/с, свидетельствовала об аутоиммунном процессе: в 70 % – о классическом аутоиммунном тиреоидите и в 30 % – о начальных его проявлениях, в связи с чем показатель систолической скорости в диапазоне от 29 до 44 см/с. рекомендован для диагностики начальных стадий аутоиммунного процесса в ЩЖ, а значения выше 44 см/с в 100 % случаев – явно текущего АИТ.

Критическим значением диастолической скорости кровотока в мелких артериях ЩЖ являлась скорость 10,7 см/с, свидетельствующая о наличии классического аутоиммунного тиреоидита (в 51 % случаев) или начальных его проявлениях (в 49 % случаев) (см. рис. 5.2.27). Необходимо отметить, что при такой скорости кровотока в мелких артериях ЩЖ эндемический зоб у детей не наблюдался.

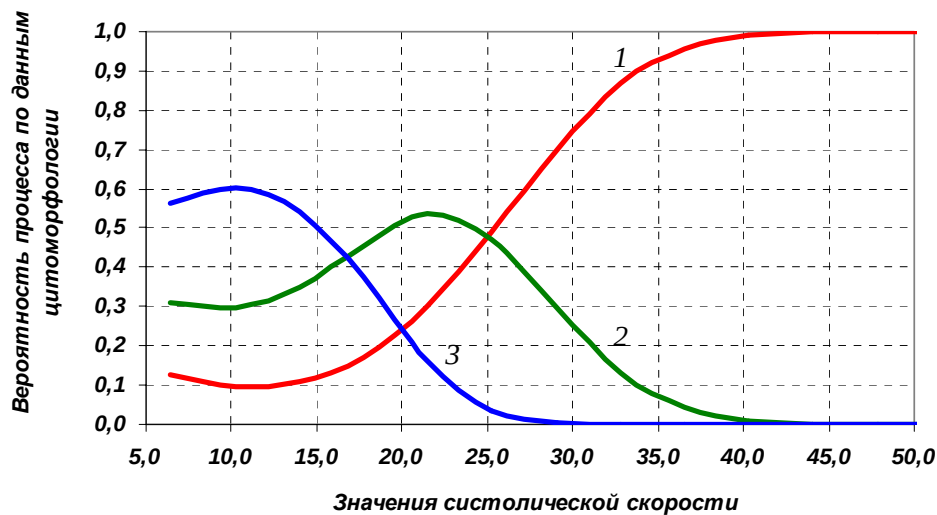


Рис. 5.2.26. Вероятность патологического процесса в тиреоидной ткани в зависимости от значения систолической скорости кровотока в мелких артериях ЩЖ: 1 – аутоиммунный тиреоидит; 2 – начальные проявления АИТ; 3 – коллоидный либо клеточный зоб

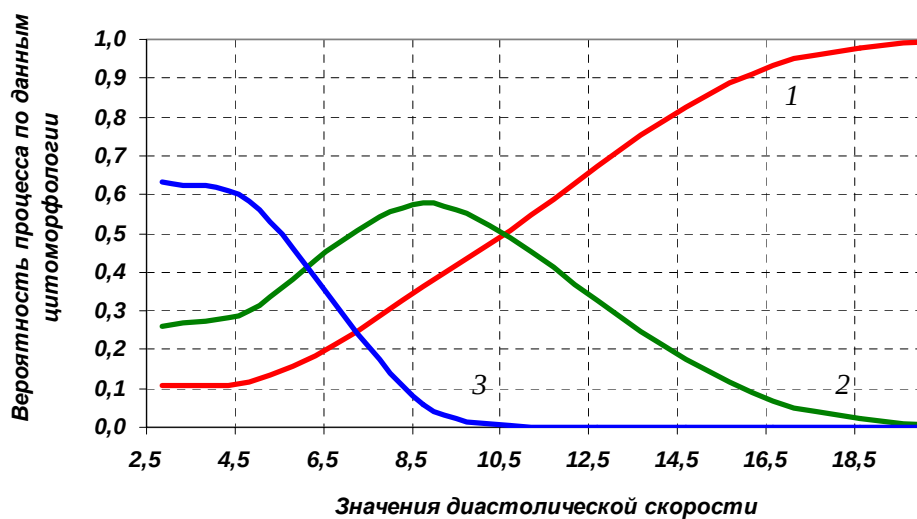


Рис. 5.2.27. Вероятность патологического процесса в тиреоидной ткани в зависимости от значения диастолической скорости кровотока в мелких артериях ЩЖ: 1 – аутоиммунный тиреоидит; 2 – начальные проявления АИТ; 3 – коллоидный либо клеточный зоб

Показатели цветового доплеровского картирования (ЦДК) тиреоидной ткани также предложены для идентификации ранних аутоиммунных процессов в ЩЖ. При доказанном морфогистологическим методом аутоиммунном процессе увеличивается васкуляризация ткани ЩЖ. Соответственно цифровой код, характеризующий интенсивность васкуляризации у детей с текущим АИТ достоверно увеличивается ($p < 0,05$) по сравнению с больными при начальных проявлениях аутоиммунного процесса и эндемическим зобом. Критическим диагностическим значением цифрового кода ЦДК для аутоиммунного процесса является значение 3,25 (рис. 5.2.28).

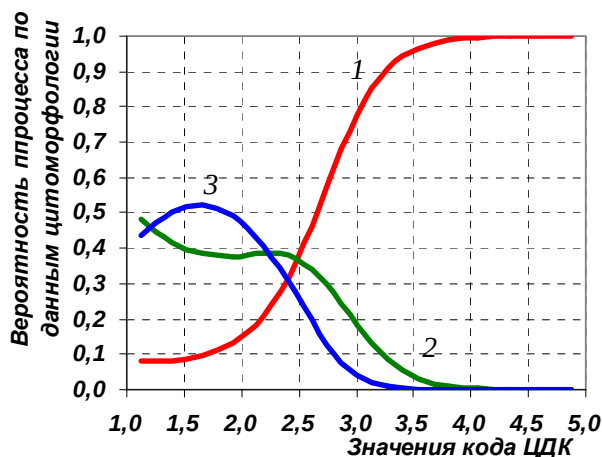


Рис. 5.2.28. Вероятность патологического процесса в тиреоидной ткани в зависимости от значения цифрового кода ЦДК: 1 – аутоиммунный тиреоидит; 2 – начальные проявления АИТ; 3 – коллоидный или клеточный зоб

Кроме того, у подавляющего большинства детей с АИТ выявляется достоверное ($p < 0,05$) понижение индексов периферического сопротивления мелких артерий щитовидной железы, пульсационного индекса (менее 0,7 в 94,7 % случаев), индекса резистентности (меньше 0,5 в 89,5 % случаев) (рис. 5.2.29–5.2.30).

Соответственно, при начальных проявлениях аутоиммунного тиреоидита диагностически значимым является индекс резистентности менее 0,5 и пульсационного индекса менее 0,7 (в 36,4 % случаев). При коллоидном или клеточном зобе все резистивные индексы сохраняются в пределах нормальных значений.



Рис.5.2.29. Снижение значения пульсационного индекса в мелких артериях ЩЖ в зависимости от характера патологического процесса

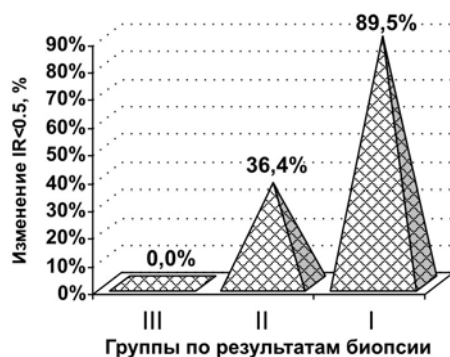


Рис. 5.2.30. Снижение значения индекса резистентности в мелких артериях ЩЖ в зависимости от характера патологического процесса

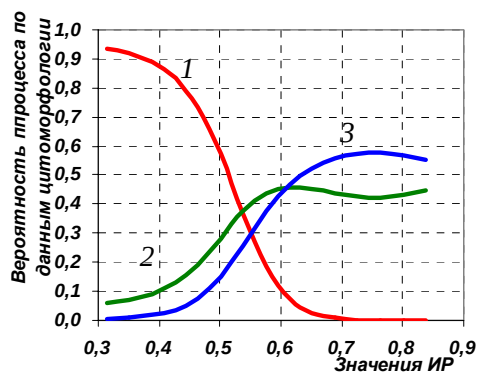


Рис. 5.2.31. Вероятность патологического процесса в тиреоидной ткани в зависимости от значения индекса резистентности: 1 – аутоиммунный тиреоидит; 2 – начальные проявления АИТ по результатам цитоморфологии; 3 – коллоидный или клеточный зоб

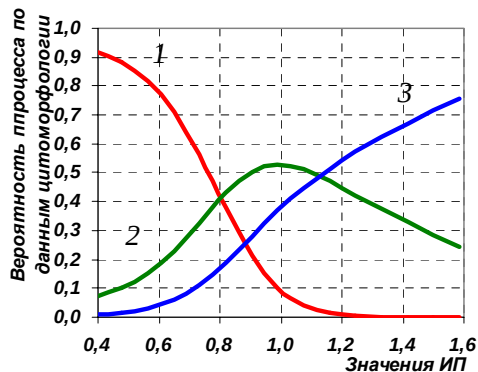


Рис. 5.2.32. Вероятность патологического процесса в тиреоидной ткани в зависимости от значения пульсационного индекса (обозначение см. рис. 5.2.31)

Информативность определения резистивных индексов составила: чувствительность ИР – 89,5 %, ИП-94,7 %; специфичность ИР, ИП – 88,9 %; точность ИР – 89,3 %, ИП – 92,9 % (рис. 5.2.31–5.2.32).

Таким образом, распространенность тиреоидной патологии и характер структурных изменений щитовидной железы зависят от территории проживания детей, что подтверждается более высокой частотой встречаемости

изменений размеров, структуры и кистозно-дегенеративных изменений в зонах сочетанного влияния геотехногенных факторов. Неблагоприятные экологические условия способствуют более раннему в возрастном аспекте формированию и манифестации тиреоидной патологии. Все эти изменения обусловлены кумуляцией промышленных токсикантов в биосредах детей экологически неблагоприятных зон проживания. Особенно это касается таких тяжелых металлов, как свинец, никель, ванадий. Указанные контаминанты оказывают непосредственное и опосредованное влияние на тиреоидный и иммунологический гомеостаз и формируют патогенетически значимые патологические взаимосвязи.

Патоморфоз тиреоидной патологии, сформированный патологическими тиреоидно-иммунологическими взаимосвязями, заключается в ранней трансформации эндемического зоба в аутоиммунный тиреоидит и имеет неблагоприятное прогностическое значение. Все это требует разработки новых подходов к построению лечебно-профилактических мероприятий.

Ультразвуковая доплерометрия сосудов ЩЖ является доступным, неинвазивным, высокоинформативным, скрининговым методом диагностики ранних проявлений аутоиммунного тиреоидита у детей, проживающих на территориях сочетанного геотехногенного химического риска. Информативность определения резистивных индексов при ультразвуковой диагностике аутоиммунного тиреоидита и эндемического клеточного зоба составила: чувствительность ИР – 89,5 %, ИП – 94,7 %; специфичность ИР, ИП – 88,9 %; точность ИР – 89,3 %, ИП – 92,9 %.

Ультразвуковыми дифференциально-диагностическими критериями аутоиммунного тиреоидита у детей являются показатели, характеризующие кровоток в мелких тиреоидных артериях:

- повышение линейной систолической и диастолической скорости кровотока;
- усиление васкуляризации тиреоидной ткани при ЦДК;
- снижение резистивных индексов;
- увеличение тиреоидного объема более чем на 50 % от верхней границы нормы;
- нарушение эхоструктуры тиреоидной ткани.

Особое внимание следует уделить профилактике ранней диагностики аутоиммунного тиреоидита. Необходим скрининг ЩЖ у детей, начиная с преддошкольного и дошкольного возраста в сочетании с медико-биологи-

ческими методами реабилитации и восстановления, а также профилактики (элиминация, энтеросорбция, антиоксиданты, эссенциальные микроэлементы, ЛФК, физиотерапия).

В построении первичной и вторичной профилактики аутоиммунного тиреоидита у детей в условиях воздействия сочетанных геотехногенных факторов для предупреждения неблагоприятных исходов требуется учитывать раннее формирование морфоструктурных изменений ЩЖ, субклиническое течение заболевания, выраженные иммунометаболические и морфофункциональные нарушения гомеостаза. Использование алгоритма ранней диагностики и диспансерного наблюдения при тиреоидной патологии на территориях сочетанного геотехногенного химического риска снизит распространенность сложных форм патологии ЩЖ, в том числе аутоиммунного тиреоидита, предотвратит раннюю инвалидизацию в детском возрасте (рис. 5.2.33).

С целью ранней диагностики тиреоидной патологии у детей необходимо проводить гигиеническую оценку санитарно-эпидемиологического неблагополучия городов и районов проживания, выявлять зобогенные техногенные контаминанты (свинец, хром, никель, марганец) с превышением ПДК от 2 до 4,7 раз и объективно выделять зоны риска по формированию тиреоидной патологии. Детям дошкольного и школьного возраста на территориях с комбинированным влиянием техногенного загрязнения и йодного дефицита рекомендуется использовать скрининговые профилактические ультразвуковые исследования щитовидной железы 1 раз в год с целью предотвращения ранней манифестации тиреоидной патологии, в том числе аутоиммунного тиреоидита. На территориях сочетанного геотехногенного химического риска в комплексное обследование детей с экстроструктурными изменениями ЩЖ необходимо включать химико-аналитические, клинико-биохимические методы исследования (оценка контаминации биосред, состояния иммунного, тиреоидного и метаболического гомеостаза). Детям с изменениями экстроструктуры тиреоидной ткани целесообразно проводить углубленное ультразвуковое исследование с анализом доплерографических параметров кровотока в мелких тиреоидных артериях.

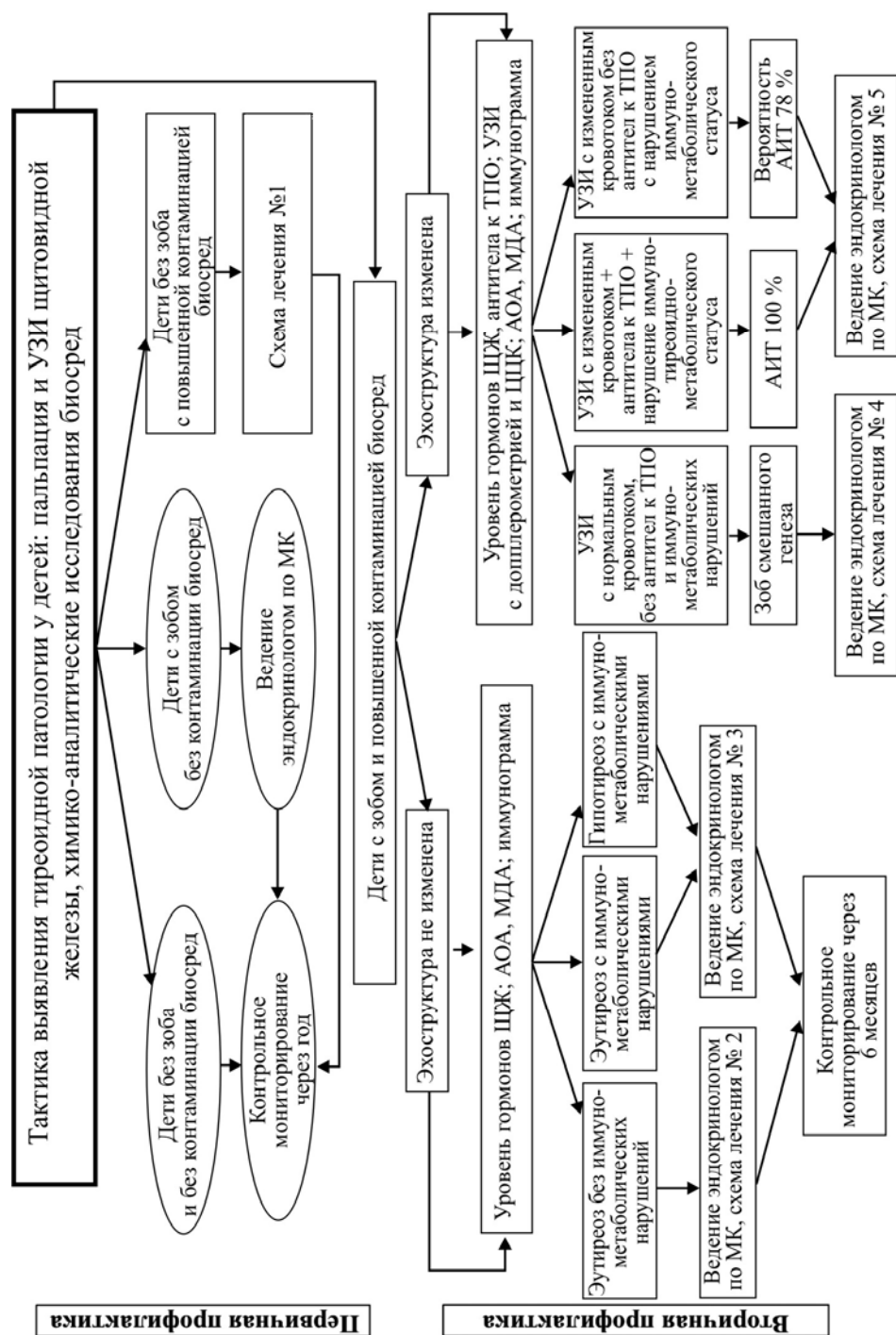


Рис. 5.2.33. Алгоритм наблюдения детей в условиях геотехногенных факторов риска формирования тиреоидной патологии

Приложение к главе 5

Приложение к главе 5.1

Таблица 1

Удельный вес проб воздуха, превышающих ПДК, по данным натурных наблюдений, %

Вещества	2000 г.	2001 г.	2002 г.	2003 г.	2004 г.	2005 г.	2007 г.
Оксид углерода	32,5	2,6	4,9	4,5	0,39	0	2,1
Пыль	51	49,9	33,2	10,3	8,37	30,6	15,1
Ванадий	0	13,1	7,4	—	3,5	4,7	7,2
Свинец	53,1	3,6	5,1	3,0	9,0	6,7	5,9
Кадмий	0	0	0	—	—	—	—
Марганец	0,8	8,3	4,4	4,0	1,7	11,4	8,9
Диоксид серы	0	0	0	—	—	0,5	0,2
Диоксид азота	6,6	3,4	10,8	7,4	2,88	2,6	3,0
Фенол	0	0	—	4,5	—	—	—
Взвешенные вещества	10,0	2,5	5,4	15,7	4,8	3,0	6,5

Таблица 2

Сравнительный анализ достоверности различий между содержанием химических компонентов в организме детей и фоновыми показателями ($p < 0,05$)

Территория	Дети, проживающие в условиях сочетанных геотехногенных факторов (I группа)			Дети, проживающие на сельских территориях (II группа)	Кратность превышения от группы II	Достоверность различий	
	Среднее значение	Станд. отклон.	Ошибка			<i>t</i>	<i>p</i>
Кровь, мкг/см ³							
Ацетальдегид	0,10580	0,05703	0,01026	0,03625	2,92	13,42	0,000
Ацетон	1,30869	1,65926	0,24684	0,43934	2,98	6,95	0,000
Бензол	0,00323	0,01128	0,00097	0,00007	43,51	6,38	0,000
Изомасляный альдегид	0,00064	0,00237	0,00052	0,00000	–	2,46	0,016
Марганец	0,06004	0,08733	0,00662	0,03652	1,64	6,98	0,000
Метиловый спирт	0,03044	0,06876	0,01386	0,01629	1,87	2,03	0,045
Никель	2,06992	10,30100	1,60329	0,25000	8,28	2,24	0,026
О-ксилол	0,00114	0,00824	0,00071	0,00000	–	3,14	0,002
Толуол	0,00290	0,01824	0,00157	0,00000	–	3,62	0,000
Хлороформ	0,01907	0,04038	0,00876	0,00857	2,22	2,38	0,019
Хром	0,29732	0,28665	0,02759	0,04700	6,33	17,83	0,000
Цинк	5,49319	1,26771	0,12203	8,00000*	0,69	–40,38	0,000
Свинец	0,32460	0,18250	0,01547	0,10000*	3,25	28,52	0,000
Четыреххлористый углерод	0,00072	0,00135	0,00029	0,00036	2,01	2,49	0,015

Окончание табл. 2

Территория	Дети, проживающие в условиях сочетанных геотехногенных факторов (I группа)			Дети, проживающие на сельских территориях (II группа)	Кратность превышения от группы II	Достоверность различий	
	Среднее значение	Станд. отклон.	Ошибка			t	p
Моча, мкг/см ³							
Ацетальдегид	0,22347	0,11882	0,02408	0,11579	1,93	8,88	0,000
Ацетон	0,85545	1,28939	0,17374	0,37074	2,31	5,50	0,000
Бензол	0,00402	0,01123	0,00094	0,00127	3,15	5,74	0,000
Гексан	0,00976	0,02901	0,00341	0,00131	7,47	4,89	0,000
Гептан	0,01251	0,06424	0,00579	0,00343	3,64	3,08	0,002
Изобутанол	0,00013	0,00115	0,00013	0,00000	-	1,97	0,049
Марганец	0,01573	0,01614	0,00116	0,01098	1,43	8,04	0,000
Метиловый спирт	0,03730	0,07630	0,01373	0,00709	5,26	4,36	0,000
Никель	0,18607	0,07596	0,00998	0,09900	1,88	17,19	0,000
О-ксилол	0,00044	0,00377	0,00032	0,00000	-	2,71	0,007
Свинец	0,20779	0,81623	0,06561	0,03000*	6,93	5,32	0,000
Толуол	0,00200	0,01160	0,00097	0,00057	3,50	2,88	0,004
Фенол	0,42750	0,60770	0,10985	0,27800	1,54	2,69	0,008
Формальдегид	0,02735	0,03130	0,00287	0,01599	1,71	7,79	0,000
Хлороформ	0,02249	0,05529	0,01370	0,00626	3,60	2,37	0,021
Хром	0,01715	0,00997	0,00088	0,01200	1,43	11,50	0,000
Цинк	0,59527	0,44027	0,04248	0,53139	1,12	2,96	0,003

Примечание: * – физиологический норматив

Таблица 3

Сравнительный анализ контаминации биосред (кровь) детей с референтными уровнями (на примере Пермского края), мг/дм³

Территория	Показатель ($M \pm m$)				
	Марганец	Никель	Свинец	Хром	Цинк
Референтный уровень	0,037±0,01	0,259±0,04	0,100±0,0	0,047±0,01	7,00±0,23
г. Александровск	0,035±0,01	0,502±0,12*	0,267±0,04*	0,218±0,04*	4,69±0,35*
г. Березники	0,052±0,01*	0,985±0,08*	0,286±0,03*	0,209±0,06*	5,53±0,35*
г. Гремячинск	0,064±0,01*	0,365±0,02*	0,110±0,01	0,348±0,12*	5,06±0,36*
г. Губаха	0,057±0,01*	0,642±0,14*	0,231±0,06*	0,279±0,09*	5,11±0,34*
г. Кизел	0,053±0,01*	0,473±0,11*	0,206±0,03*	0,045±0,01	5,48±0,52*
г. Краснокамск	0,042±0,00*	1,263±0,19*	0,452±0,05*	0,282±0,01*	5,24±0,57*
г. Кунгур	0,039±0,00	0,257±0,02	0,259±0,05*	0,049±0,01	4,81±0,21*
г. Лысьва	0,071±0,02*	0,261±0,03*	0,321±0,05*	0,173±0,06*	4,81±0,49*
г. Пермь	0,043±0,00*	0,911±0,12*	0,321±0,02*	0,335±0,04*	5,54±0,23*
г. Соликамск	0,043±0,01*	0,751±0,16*	0,316±0,04*	0,258±0,08*	5,53±0,20*
г. Чайковский	0,048±0,01	0,260±0,05	0,613±0,05*	0,564±0,08*	6,35±0,48*
г. Чусовой	0,045±0,01*	0,260±0,03	0,264±0,04*	0,136±0,02*	5,25±0,27*
р. Бардымский	0,074±0,01*	0,260±0,03	0,105±0,06	0,06±0,25*	6,67±0,25

Окончание табл. 3

Территория	Показатель ($M \pm m$)				
	Марганец	Никель	Свинец	Хром	Цинк
р. Горнозаводский	0,056±0,01*	0,807±0,15*	0,22±0,03*	0,046±0,01	5,06±0,36*
р. Добрянский	0,057±0,01*	0,950±0,14*	0,407±0,07*	0,280±0,09*	5,11±0,34*
р. Еловский	0,052±0,01*	0,256±0,03	—	0,049±0,02	4,21±0,41*
р. Красновишерский	0,035±0,01	0,261±0,03	0,2±0,02*	0,044±0,00	6,69±0,62
р. Куединский	0,261±0,04*	0,261±0,04	0,120±0,00*	0,048±0,01	4,78±0,39*
р. Октябрьский	0,054±0,01*	—	0,163±0,05*	0,085±0,04*	4,70±0,33*
р. Ординский	0,035±0,00	0,518±4,33	0,150±0,02*	0,045±0,01	5,69±0,36*
р. Осинский	0,044±0,00*	1,193±0,19*	0,250±0,01*	0,046±0,01	6,82±0,44
р. Оханский	0,036±0,00	0,264±0,02	0,139±0,01*	0,046±0,00	4,99±0,33*
р. Пермский 1	0,043±0,00	0,982±0,14*	0,255±0,02*	0,107±0,06	5,50±0,21*
р. Пермский 2	0,044±0,00*	0,748±0,13*	0,464±0,04*	0,254±0,02*	6,23±0,56*
р. Уинский	0,033±0,00	0,257±0,03	0,167±0,02*	0,049±0,00	5,70±0,31*
р. Усольский	0,054±0,02	0,255±0,03	0,096±0,01	0,049±0,00	5,12±0,22*
р. Чердынский	0,091±0,01*	0,262±0,03	—	0,045±0,01	5,57±0,33*
р. Чернушинский	0,053±0,01*	0,262±0,02	0,1974±0,02*	0,046±0,00*	5,48±0,52*

Примечание: * $p < 0,05$

Таблица 4

**Сравнительный анализ контаминации биосред (кровь) детей
по результатам эпидемиологических исследований
(на примере Пермского края)**

Территория	Показатель кратности превышения				Концентрация в крови, среднесуммарная крат- ность превышения фона: Mn, Ni, Cr, Pb
	Марганец	Никель	Свинец	Хром	
Александровск	1,000	1,937	2,672	4,634	2,6
Бардымский район	2,011	1,000	1,000	1,200	1,3
Горнозаводский район	1,333	3,111	2,204	1,000	1,9
Гремячинск	1,719	1,411	1,000	7,399	2,9
Губаха	1,537	2,475	2,310	5,949	2,9
Добрянский район	1,543	3,664	4,071	1,000	2,6
Еловский район	1,411	1,000	1,000	1,000	1,1
Кизел	1,204	1,824	5,267	1,000	2,3
Красновишерский район	1,500	1,000	2,000	1,000	1,4
Краснокамск	1,134	4,871	4,518	6,000	4,1
Куединский район	1,000	1,000	1,200	1,000	1,1
Кунгур	1,452	1,000	2,588	1,000	1,5
Лысьва	1,930	1,000	3,209	3,688	2,5
Октябрьский район	1,291	1,000	1,628	1,589	1,4
Ординский район	1,000	1,996	1,500	1,000	1,4
Осинский район	1,200	4,608	2,500	1,000	2,3
Оханский м	1,000	1,000	1,389	1,000	1,1
Пермский район – I	1,174	4,243	2,548	2,281	2,6

Окончание табл. 4

Территория	Показатель кратности превышения				Концентрация в крови, среднесуммарная кратность превышения фона: Mn, Ni, Cr, Pb
	Марганец	Никель	Свинец	Хром	
Пермский район – II	1,199	2,880	4,670	7,400	4,0
Пермь	1,174	3,513	3,214	7,118	3,8
Соликамск	1,148	2,899	3,158	5,497	3,2
Уинский район	1,000	1,000	1,666	1,000	1,2
Усольский район	1,000	1,000	1,000	1,000	1,0
Чайковский	1,304	1,000	6,126	2,000	2,6
Чердынский район	2,452	1,000	1,000	1,000	1,4
Чернушинский район	1,424	1,000	1,971	1,000	1,4
Чусовой	1,216	1,000	2,643	2,888	1,9
Березники	1,400	3,799	2,860	4,440	3,1

Таблица 5

**Корреляционные отношения и модели зависимости
клинико-лабораторных показателей от уровня контаминации биосред**

№ модели	Вещество	Клинический параметр	Риск повышения/ понижения	Параметры модели				
				b_0	b_1	F	p	R^2
1	2	3	4	5	6	7	8	9
1	Ацетальдегид	IgG	↓	-1,29	5,15	86,78	0,00	0,26
2	Ацетон	IgG	↓	-1,21	4,22	36,41	0,00	0,13
3	Толуол	IgG	↓	-1,13	59,34	216,95	0,00	0,40
4	Этилбензол	IgG	↓	-1,08	329,58	3098,40	0,00	0,90
5	Ацетальдегид	IgM	↓	-0,36	5,07	96,94	0,00	0,29
6	Ацетон	IgM	↓	-0,28	3,86	102,71	0,00	0,30
7	Никель	IgM	↓	-0,87	4,24	72,68	0,00	0,36
8	Свинец	IgM	↓	-0,21	0,99	3,88	0,05	0,01
9	Формальдегид	IgM	↓	-0,34	3,78	26,06	0,00	0,10
10	Этилбензол	IgM	↓	-0,04	136,17	3069,89	0,00	0,90
11	Ацетальдегид	IgA	↓	-2,53	5,69	14,35	0,00	0,06
12	Ацетон	IgA	↓	-2,91	21,03	1068,45	0,00	0,82
13	Марганец	IgA	↓	-2,24	3,20	8,31	0,00	0,02
14	Свинец	IgA	↓	-2,98	7,15	108,58	0,00	0,24
15	Толуол	IgA	↓	-2,15	113,54	307,45	0,00	0,49
16	Формальдегид	IgA	↓	-2,41	6,76	59,15	0,00	0,22
17	Ацетальдегид	s-IgA ИАК	↓	-0,90	4,39	11,54	0,00	0,05
18	Ацетон	s-IgA ИАК	↓	-1,11	13,09	363,80	0,00	0,61
19	Бензол	s-IgA ИАК	↓	-1,09	818,60	5297,80	0,00	0,94
20	Марганец	s-IgA ИАК	↓	-0,82	2,14	2,87	0,09	0,01
21	Метиловый спирт	s-IgA ИАК	↓	-0,82	0,83	512,89	0,00	0,93
22	Свинец	s-IgA ИАК	↓	-1,87	10,14	211,31	0,00	0,39
23	Толуол	s-IgA ИАК	↓	-1,06	158,17	138,16	0,00	0,30
24	Формальдегид	s-IgA ИАК	↓	-1,10	5,29	9,39	0,00	0,04
25	Марганец	Абсолютный фагоцитоз	↓	-3,30	12,22	46,25	0,00	0,11

Продолжение табл. 5

1	2	3	4	5	6	7	8	9
26	Никель	Абсолютный фагоцитоз	↓	-3,02	9,71	4,39	0,04	0,10
27	Толуол	Абсолютный фагоцитоз	↓	-3,13	37,20	8,38	0,00	0,03
28	Хром	Абсолютный фагоцитоз	↓	-3,10	9,39	19,48	0,00	0,05
29	Ацетон	Фагоцитарное число	↓	-1,00	3,67	32,91	0,00	0,12
30	Этилбензол	Фагоцитарное число	↓	-0,85	286,99	3087,70	0,00	0,90
31	Ацетальдегид	Фагоцитарный индекс	↓	-2,94	10,79	71,42	0,00	0,25
32	Ацетон	Фагоцитарный индекс	↓	-2,99	16,83	279,43	0,00	0,55
33	Марганец	Фагоцитарный индекс	↓	-3,20	4,70	20,51	0,00	0,05
34	Метиловый спирт	Фагоцитарный индекс	↓	-2,85	0,38	31,26	0,00	0,40
35	Никель	Фагоцитарный индекс	↓	-3,39	6,92	150,53	0,00	0,76
36	Формальдегид	Фагоцитарный индекс	↓	-2,84	6,95	74,71	0,00	0,26
37	Хром	Фагоцитарный индекс	↓	-3,33	13,50	36,02	0,00	0,09
38	Этиловый спирт	Фагоцитарный индекс	↓	-3,21	0,36	24,27	0,00	0,28
39	Ацетальдегид	Процент фагоцитоза	↓	-2,32	6,65	17,83	0,00	0,08
40	Ацетон	Процент фагоцитоза	↓	-2,50	10,11	304,14	0,00	0,56
41	Бензол	Процент фагоцитоза	↓	-2,45	75,66	11,85	0,00	0,04
42	Марганец	Процент фагоцитоза	↓	-2,47	2,74	5,38	0,02	0,01
43	Хром	Процент фагоцитоза	↓	-2,35	5,66	16,03	0,00	0,04
44	Ацетальдегид	Лимфоциты	↓	-1,59	3,06	9,59	0,00	0,04
45	Ацетон	Лимфоциты	↓	-1,54	1,75	5,08	0,03	0,02
46	Марганец	Лимфоциты	↓	-1,79	10,77	113,70	0,00	0,21
47	Никель	Лимфоциты	↓	-2,06	3,83	60,38	0,00	0,34
48	Формальдегид	Лимфоциты	↓	-1,49	2,85	23,21	0,00	0,09
49	Хром	Лимфоциты	↓	-1,48	9,93	183,86	0,00	0,33
50	Хром	В-лимфоциты Ем-РОЛ абсол.	↓	-1,13	31,99	86,01	0,00	0,21
51	Ацетальдегид	Т-лимфоциты Е-РОЛ общие относительные	↓	-0,94	15,04	45,37	0,00	0,29
52	Ацетон	Т-лимфоциты Е-РОЛ общие относительные	↓	-0,35	11,28	65,30	0,00	0,23
53	Ацетальдегид	Т-лимфоциты Е-РОЛ общие абсолютные	↓	-1,85	36,05	643,65	0,00	0,91
54	Никель	Т-лимфоциты Е-РОЛ общие абсолютные	↓	-6,48	44,23	35,27	0,00	0,76
55	Свинец	Т-лимфоциты Е-РОЛ общие абсолютные	↓	-0,54	3,47	9,85	0,00	0,09
56	Толуол	Т-лимфоциты Е-РОЛ общие абсолютные	↓	-1,39	297,11	24539,91	0,00	0,99
57	Ацетальдегид	Т-лимфоциты ранние Е-РОК, абс.	↓	-1,85	36,05	643,65	0,00	0,91
58	Свинец	Т-лимфоциты ранние Е-РОК, абс.	↓	-0,49	2,67	4,02	0,05	0,05
59	Толуол	Т-лимфоциты ранние Е-РОК, абс.	↓	-1,39	291,91	42879,84	0,00	0,99
60	Ацетальдегид	Т-лимфоциты ТФР, абсолютные	↓	-1,85	36,05	643,65	0,00	0,91
61	Свинец	Т-лимфоциты ТФР, абсолютные	↓	-0,49	2,67	4,02	0,05	0,05

Продолжение табл. 5

1	2	3	4	5	6	7	8	9
62	Формальдегид	T-лимфоциты ТФР, абсолютные	↓	–0,44	5,69	11,50	0,00	0,15
63	Хром	T-лимфоциты ТФР, абсолютные	↓	–1,57	21,04	30,66	0,00	0,13
64	Ацетон	T-лимфоциты ТФР, относительные	↓	–2,15	32,21	30,29	0,00	0,38
65	Формальдегид	T-лимфоциты ТФР, относительные	↓	–3,71	86,61	74,11	0,00	0,72
66	Марганец	T-лимфоциты ТФЧ, абсолютные	↓	0,14	11,91	10,64	0,00	0,08
67	Ацетальдегид	T-лимфоциты ТФЧ, относительные	↓	–0,44	10,99	10,68	0,00	0,11
68	Ацетон	T-лимфоциты ТФЧ, относительные	↓	–0,21	30,96	235,96	0,00	0,53
69	Свинец	T-лимфоциты ТФЧ, относительные	↓	–1,07	22,48	15,71	0,00	0,19
70	Ацетальдегид	ЦИК	↑	–4,62	264,69	173,70	0,00	0,77
71	Формальдегид	ЦИК	↑	–0,03	7,75	34,12	0,00	0,26
72	Ацетон	Антиоксидантная активность плазмы	↓	0,11	1,77	12,50	0,00	0,05
73	Бензол	Антиоксидантная активность плазмы	↓	–0,19	99,31	117,03	0,00	0,26
74	Марганец	Антиоксидантная активность плазмы	↓	–0,20	2,04	4,52	0,03	0,01
75	Толуол	Антиоксидантная активность плазмы	↓	–0,21	34,52	78,98	0,00	0,19
76	Хром	Антиоксидантная активность плазмы	↓	–0,27	6,48	108,23	0,00	0,22
77	Ацетон	Малоновый диальдегид плазмы	↑	–0,62	2,77	20,10	0,00	0,08
78	Бензол	Малоновый диальдегид плазмы	↑	–0,69	241,22	1220,50	0,00	0,79
79	Марганец	Малоновый диальдегид плазмы	↑	–0,87	4,83	25,88	0,00	0,06
80	Толуол	Малоновый диальдегид плазмы	↑	–0,65	34,83	13,88	0,00	0,04
81	Формальдегид	Малоновый диальдегид плазмы	↑	–0,61	2,52	23,41	0,00	0,09
82	Этилбензол	Малоновый диальдегид плазмы	↑	–0,68	331,06	3142,35	0,00	0,90
83	Бензол	Дельта-аминолевулиновая кислота	↑	–0,73	87,83	100,24	0,00	0,23
84	Свинец	Дельта-аминолевулиновая кислота	↑	–0,88	2,88	39,36	0,00	0,10
85	Хром	Дельта-аминолевулиновая кислота	↑	–0,75	4,42	24,07	0,00	0,06
86	Этилбензол	Дельта-аминолевулиновая кислота	↑	–0,72	339,33	3059,00	0,00	0,90
87	Ацетальдегид	IgE общий	↑	0,32	1,93	8,41	0,00	0,03
88	Никель	IgE общий	↑	0,13	0,82	4,03	0,05	0,03

Продолжение табл. 5

1	2	3	4	5	6	7	8	9
89	Толуол	IgE общий	↑	0,34	94,81	710,53	0,00	0,69
90	Формальдегид	IgE общий	↑	0,30	2,18	6,23	0,01	0,03
91	Цинк	IgE общий	↑	3,68	-0,54	47,89	0,00	0,29
92	Ацетальдегид	Абсолютное число эозинофилов	↑	-1,35	6,34	100,48	0,00	0,30
93	Бензол	Абсолютное число эозинофилов	↑	-1,08	100,50	104,16	0,00	0,24
94	Метиловый спирт	Абсолютное число эозинофилов	↑	-1,76	0,45	29,26	0,00	0,27
95	Никель	Абсолютное число эозинофилов	↑	-2,05	4,80	44,50	0,00	0,27
96	Толуол	Абсолютное число эозинофилов	↑	-1,16	44,22	27,83	0,00	0,08
97	Марганец	Эозинофильно-лимфоцитарный индекс	↑	1,00	9,82	277,24	0,00	0,39
98	Никель	Эозинофильно-лимфоцитарный индекс	↑	0,92	3,41	13,78	0,00	0,10
99	Хром	Эозинофильно-лимфоцитарный индекс	↑	1,25	9,10	52,63	0,00	0,12
100	Этиловый спирт	Эозинофильно-лимфоцитарный индекс	↑	0,94	0,16	13,04	0,00	0,14
101	Ацетальдегид	Индекс эозинофилии	↑	-1,58	20,62	25,29	0,00	0,14
102	Ацетон	Индекс эозинофилии	↑	-1,53	34,37	633,66	0,00	0,73
103	Бензол	Индекс эозинофилии	↑	-1,32	576,76	4852,11	0,00	0,94
104	Толуол	Индекс эозинофилии	↑	-1,24	277,36	550,69	0,00	0,67
105	Формальдегид	Индекс эозинофилии	↑	-0,71	5,68	7,64	0,01	0,04
106	Хром	Индекс эозинофилии	↑	-0,96	13,58	27,34	0,00	0,07
107	Ацетальдегид	T ₄ свободный	↓	-3,23	7,93	56,31	0,00	0,24
108	Марганец	T ₄ свободный	↓	-4,06	26,77	103,71	0,00	0,29
109	Метиловый спирт	T ₄ свободный	↓	-4,00	1,84	346,94	0,00	0,96
110	Никель	T ₄ свободный	↓	-2,27	2,05	4,52	0,04	0,08
111	Формальдегид	T ₄ свободный	↓	-3,34	11,63	46,22	0,00	0,22
112	Хром	T ₄ свободный	↓	-4,57	53,40	481,40	0,00	0,63
113	Этиловый спирт	T ₄ свободный	↓	-4,36	1,15	675,68	0,00	0,91
114	Ацетон	ТТГ	↑	-2,78	4,22	16,89	0,00	0,07
115	Бензол	ТТГ	↑	-2,52	282,20	380,40	0,00	0,54
116	Метиловый спирт	ТТГ	↑	-2,39	1,06	126,70	0,00	0,85
117	Никель	ТТГ	↑	-2,14	2,51	15,27	0,00	0,15
118	Формальдегид	ТТГ	↑	-3,54	44,98	321,61	0,00	0,63
119	Этиловый спирт	ТТГ	↑	-3,09	0,81	245,72	0,00	0,75
120	Ацетальдегид	Антитела к тиреопероксидазе	↑	-1,51	6,82	27,90	0,00	0,12
121	Ацетон	Антитела к тиреопероксидазе	↑	-1,54	13,31	88,88	0,00	0,28
122	Марганец	Антитела к тиреопероксидазе	↑	-2,03	17,94	128,66	0,00	0,24
123	Никель	Антитела к тиреопероксидазе	↑	-1,96	5,69	60,35	0,00	0,60

Окончание табл. 5

1	2	3	4	5	6	7	8	9
124	Свинец	Антитела к тиреопероксидазе	↑	-2,01	5,44	28,66	0,00	0,08
125	Толуол	Антитела к тиреопероксидазе	↑	-1,46	142,89	1343,95	0,00	0,82
126	Формальдегид	Антитела к тиреопероксидазе	↑	-1,30	3,05	10,56	0,00	0,05
127	Ацетальдегид	СЕА (карциноэмбрион. антиген)	↑	-1,10	15,22	303,24	0,00	0,56
128	Ацетон	СЕА (карциноэмбрион. антиген)	↑	-0,73	10,80	114,92	0,00	0,33
129	Бензол	СЕА (карциноэмбрион. антиген)	↑	-0,67	198,34	140,89	0,00	0,30
130	Толуол	СЕА (карциноэмбрион. антиген)	↑	-0,66	52,92	5,84	0,02	0,02
131	Формальдегид	СЕА (карциноэмбрион. антиген)	↑	-1,22	21,05	634,82	0,00	0,73
132	Хром	СЕА (карциноэмбрион. антиген)	↑	-0,99	5,02	4,78	0,03	0,01
133	Ацетальдегид	СОЭ	↑	-2,01	7,11	37,67	0,00	0,15
134	Ацетон	СОЭ	↑	-1,96	2,48	5,82	0,02	0,02
135	Бензол	СОЭ	↑	-1,77	375,33	2511,51	0,00	0,88
136	Марганец	СОЭ	↑	-2,08	8,79	115,07	0,00	0,22
137	Никель	СОЭ	↑	-2,19	4,27	19,99	0,00	0,16
138	Свинец	СОЭ	↑	-2,75	7,81	117,20	0,00	0,26
139	Толуол	СОЭ	↑	-1,83	138,69	1018,37	0,00	0,76
140	Формальдегид	СОЭ	↑	-2,11	2,40	4,94	0,03	0,02
141	Ацетальдегид	СРБ	↑	-0,62	190,75	599,61	0,00	0,92
142	Ацетон	СРБ	↑	1,46	6,78	23,28	0,00	0,11
143	Формальдегид	СРБ	↑	0,81	25,29	25,83	0,00	0,16

Таблица 6

Параметры моделей зависимости маркеров тиреоидного гомеостаза от содержания токсикантов в крови детей с ЙДЗ ($p < 0,01-0,05$)

Маркер тиреоидного гомеостаза	Параметры воздействия		Параметры эффекта неблагоприятного воздействия				
	Токсикант	Риск повышения/понижения	b_0	b_1	F	p	R^2
ООЩЖ	Ацетальдегид	↑	-0,22	4,61	84,46	0,00	0,23
	Бензол	↑	-0,15	17,55	41,28	0,00	0,09
	Свинец	↑	-0,10	1,02	11,73	0,00	0,03
	Толуол	↑	-0,16	44,07	724,99	0,00	0,65
	Хром	↑	-0,11	3,48	26,57	0,00	0,06
ТТГ	Ацетон	↑	-2,78	4,22	16,89	0,00	0,07
	Бензол	↑	-2,52	282,20	380,40	0,00	0,54
	Метиловый спирт	↑	-2,39	1,06	126,70	0,00	0,85
	Никель	↑	-2,14	2,51	15,27	0,00	0,15
	Формальдегид	↑	-3,54	44,98	321,61	0,00	0,63
	Этиловый спирт	↑	-3,09	0,81	245,72	0,00	0,75

Окончание табл. 6

Маркер тиреоидного гомеостаза	Параметры воздействия		Параметры эффекта неблагоприятного воздействия				
	Токсикант	Риск повышения/понижения	b_0	b_1	F	p	R^2
Т ₄ свободный	Ацетальдегид	↓	-3,23	7,93	56,31	0,00	0,24
	Марганец	↓	-4,06	26,77	103,71	0,00	0,29
	Метиловый спирт	↓	-4,00	1,84	346,94	0,00	0,96
	Никель	↓	-2,27	2,05	4,52	0,04	0,08
	Формальдегид	↓	-3,34	11,63	46,22	0,00	0,22
	Хром	↓	-4,57	53,40	481,40	0,00	0,63
	Этиловый спирт	↓	-4,36	1,15	675,68	0,00	0,91
Антитела к тиреопероксидазе	Ацетальдегид	↑	-1,51	6,82	27,90	0,00	0,12
	Ацетон	↑	-1,54	13,31	88,88	0,00	0,28
	Марганец	↑	-2,03	17,94	128,66	0,00	0,24
	Никель	↑	-1,96	5,69	60,35	0,00	0,60
	Свинец	↑	-2,01	5,44	28,66	0,00	0,08
	Толуол	↑	-1,46	142,89	1343,95	0,00	0,82
	Формальдегид	↑	-1,30	3,05	10,56	0,00	0,05
Адаптационный потенциал	Свинец	↓	0,13	6,08	272,97	0,00	0,62
	Хром	↓	0,62	18,19	39,54	0,00	0,28
	Марганец	↓	0,58	12,19	50,46	0,00	0,27
	Формальдегид	↓	1,00	0,89	87,68	0,00	0,34

Таблица 7

Корреляционные отношения и модели зависимости зубной трансформации от уровня контаминации и йодного обеспечения

Токсикант/микроэлемент	Концентрация в крови, мкг/см ³	Корреляционное отношение, ρ	Уравнение	Уровень йодурии, мкг/дм ³	
				min	max
Свинец	< 0,13	0,27*	$y = -0,002x + 1,167$	40	185
	> 0,13	0,09*	$y = -0,001x + 1,434$		
Марганец	< 0,036	0,02	$y = -0,001x + 1,060$	10	105
	> 0,036	0,16*	$y = -0,001x + 1,314$		
Хром	< 0,20	0,01	$y = -0,001x + 1,032$	25	110
	> 0,20	0,14	$y = -0,001x + 1,364$		
Цинк	< 6,0	0,02	$y = -0,002x + 1,167$	90	
	> 6,0	0,14*	$y = -0,004x + 1,459$		
Медь	< 0,96	0,01	$y = -0,001x + 1,058$	60	
	> 0,81	0,28*	$y = -0,006x + 1,435$		

Примечание: * $p < 0,05$

Приложение «А» к главе 5.2

Таблица 1

**Результаты анализа влияния экоструктуры териоидной ткани
на изменение суммарного объема**

Группа	Однородная экоструктура			Неоднородная экоструктура			<i>t</i>	<i>p</i>
	<i>n</i>	<i>M</i>	<i>m</i>	<i>n</i>	<i>M</i>	<i>m</i>		
I зона	460	−0,093	0,001	71	0,019	0,01	−2,72	<0.05
II зона	335	−0,15	0,001	31	0,146	0,023	−4,8	<0.05
III зона	36	−0,107	0,015	5	−0,111	0,055	0,1	0,92
Все территории	1077	−0,124	0,000	142	0,043	0,005	−6,03	<0,05

Таблица 2

**Содержание металлов и органических соединений в крови и моче детей
I зоны по сравнению с фоновым уровнем, мг/дм³**

Токсикант	Био-среда	Фоновые концентрации, среднее ($M \pm m$, мг/дм ³)	Концентрации в биосредах детей I зоны, среднее ($M \pm m$, мг/дм ³)	Достоверность различий (<i>p</i>)
Хром	моча	0,0130±0,0017	0,0174±0,0032	<0,05
Свинец	кровь	0,1326±0,0072	0,1631±0,0126	<0,05
	моча	0,1098±0,0143	0,1909±0,0323	<0,001
Медь	кровь	1,0590±0,0332	0,6098±0,0832	<0,05
Никель	кровь	0,2299±0,0203	0,2495±0,0103	<0,05
	моча	0,1604±0,0127	0,3026±0,0556	<0,001
Марганец	моча	0,0163±0,0030	0,0231±0,0036	<0,05
Магний	моча	35,75±15,08	69,43±28,99	<0,05
Цинк	кровь	4,52±0,13	5,16±0,46	<0,05
Ванадий	кровь	0,0046±0,0008	0,1231±0,0305	<0,05
	моча	0	0,1424±0,0444	<0,05
Кобальт	моча	0,10±0,01	0,17±0,08	<0,001
Бензол	моча	0,00	0,0036±0,0020	<0,05
Формальдегид	кровь	0,0058±0,00	0,0249±0,0072	<0,001
	моча	0,0042±0,009	0,0390±0,0138	<0,001
Ацетальдегид	моча	0,0680±0,0082	0,1091±0,0318	<0,05
Масляный альдегид	моча	0,00	0,0021±0,0011	<0,05
Изомасляный альдегид	кровь	0,00	0,0133±0,085	<0,01
Пропионовый альдегид	моча	0,00	0,0026±0,0014	<0,05
Этиловый спирт	кровь	0,6055±0,1034	2,5097±1,0619	<0,001
	моча	0,00	0,2676±0,1397	<0,001
Бутиловый спирт	кровь	0,00	0,7471±0,3513	<0,001
	моча	0,00	1,8448±0,6519	<0,001

Таблица 3
Содержание органических соединений в крови и моче детей исследуемой и контрольной группы, мг/дм³

Токсикант	Биосреда	Контроль		Группа		Достоверность различий	% детей выше контроля
		Среднее(М мг/дм ³ ±m)		Среднее(М мг/дм ³ ±m)			
Этилбензол	кровь	0,00±0,00		0,00±0,00			0,00
	моча	0,00±0,00		0,0059±0,0032		0,167	12,50
О-ксилол	кровь	0,00±0,00		0,00±0,00			0,00
	моча	0,00±0,00		0,00±0,00			0,00
Бензол	кровь	0,00±0,00		0,0002±0,0001		0,265	4,26
	моча	0,00±0,00		0,0036±0,0020		0,029	22,92
Толуол	кровь	0,00±0,00		0,00030±0,00022		0,321	2,13
	моча	0,00±0,00		0,00003±0,000018		0,321	2,08
П-,м-ксилол	кровь	0,00±0,00		0,00±0,00			0,00
	моча	0,00±0,00		0,00±0,00			0,00
Формальдегид	кровь	0,0058±0,00		0,0249±0,0072		0,000	69,57
	моча	0,0042±0,009		0,0390±0,0138		0,000	65,31
Фторид-ион	кровь	0,00±0,00		0,00±0,00			
	моча	0,4150±0,0871		0,3983±0,0891		0,781	25,71
Ацетальдегид	кровь	0,0778±0,0086		0,0696±0,0074		0,845	4,44
	моча	0,0680±0,0082		0,1091±0,0318		0,013	47,92
Масляный альдегид	кровь	0,00±0,00		0,0002±0,00014		0,178	6,67
	моча	0,00±0,00		0,0021±0,0011		0,043	14,29
Изомасляный альдегид	кровь	0,00±0,00		0,0133±0,0085		0,002	100,00
	моча	0,00±0,00					
Пропионовый альдегид	кровь	0,00±0,00		0,0001±0,0001		0,250	4,44
	моча	0,00±0,00		0,0026±0,0014		0,046	24,49
Пропиловый спирт	кровь	0,00±0,00		0,00±0,00			0,00
	моча	0,00±0,00		0,00±0,00			0,00
Этиловый спирт	кровь	0,6055±0,1034		2,5097±1,0619		0,000	75,00
	моча	0,00±0,00		0,2676±0,1397		0,000	52,17

Окончание табл. 3

Токсикант	Биосреда	Контроль	Группа	Достоверность различий	% детей выше контроля
		Среднее($M \pm m$)			
Изопропиловый спирт	кровь	0,610±0,0749	Среднее($M \pm m$)	0,062	50,00
	моча	1,0888±0,1557	1,2344±0,6740	0,615	26,09
Изобутиловый спирт	кровь	0,00±0,00	0,00±0,00		0,00
	моча	0,00±0,00	0,00±0,00		0,00
Бутиловый спирт	кровь	0,00±0,00	0,7471±0,3513	0,000	79,17
	моча	0,00±0,00	1,8448±0,6519	0,000	100,00
Метиловый спирт	кровь	0,3693±0,1167	0,4350±0,4140	0,874	33,33
	моча	1,2519±0,2933	1,2706±1,000	0,120	10,00

Приложение «Б» к главе 5.2

КОНСЕНСУС: ЭНДЕМИЧЕСКИЙ ЗОБ У ДЕТЕЙ

1. ОСНОВНЫЕ ПОНЯТИЯ

1.1. Зоб – увеличение объема щитовидной железы.

1.2. Эндемический зоб – диффузное увеличение щитовидной железы, встречающееся в популяции более чем у 5 % детей младшего и среднего школьного возраста. Обусловлен дефицитом поступления в организм йода или другими зобогенными факторами.

1.3. Спорадический зоб – диффузное увеличение щитовидной железы, встречающееся в популяции менее чем у 5 % детей младшего и среднего школьного возраста. Обусловлен врожденными или приобретенными дефектами синтеза гормонов щитовидной железы.

1.4. Физиологические дозы йода – количество йода в лекарственных препаратах и продуктах питания, обогащенных йодом, соответствующее суточной потребности в нем.

2. КЛАССИФИКАЦИЯ РАЗМЕРОВ ЗОБА ПО ДАННЫМ ПАЛЬПАЦИИ

2.1. Традиционным методом определения размеров щитовидной железы является пальпация. С 1955 г. в России наиболее распространена классификация размеров щитовидной железы, предложенная О. В. Николаевым. В настоящее время следует признать, что выделение пяти степеней размеров щитовидной железы является нецелесообразным при пальпаторной ее оценке в силу многих причин.

2.2. С 1994 г. в мире по рекомендации ВОЗ используется более упрощенная и доступная врачам всех специальностей классификация размеров щитовидной железы, международный характер которой позволяет сравнивать данные из различных стран.

- Степень 0 – зоба нет.
- Степень 1 – зоб не виден, но пальпируется, при этом размеры его долей больше дистальной фаланги большого пальца руки обследуемого.
- Степень 2 – зоб пальпируется и виден на глаз.

2.3. Рекомендуется использовать данную классификацию для оценки размеров щитовидной железы как в клинических целях, так и для проведения эпидемиологических исследований.

3. ОЦЕНКА РАЗМЕРОВ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПО ДАННЫМ УЛЬТРАЗВУКОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1. Для точного определения размеров щитовидной железы показано проведение ее ультразвукового исследования.

3.2. Объем каждой доли подсчитывается путем перемножения ширины (Ш), длины (Д) и толщины (Т) с коэффициентом поправки на эллипсоидность 0,479.

$$\text{Объем}=[(\text{ШП} \times \text{ДП} \times \text{ТП})+(\text{ШЛ} \times \text{ДЛ} \times \text{ТЛ})] \times 0,479$$

3.3. По международным нормативам, при использовании УЗИ у взрослых лиц (старше 18 лет) зоб диагностируется, если объем железы у женщин превышает 18 мл, у мужчин – 25 мл.

3.4. У детей наиболее целесообразно использование нормативов объема щитовидной железы, рассчитанных относительно площади поверхности тела:

верхний предел нормальных значений (97 перцентиль) для объема щитовидных желез (в мл) в расчете на площадь поверхности тела у детей, проживающих в условиях нормального обеспечения йодом (Delange F. E tal. European Journal of Endocrinology. 1997. V. 136. P. 180-187).

Площадь поверхности тела(м ²)	0,8	0,9	1,0	1,1	1,2	1,3	1,4	1,5	1,6	1,7
Мальчики	4,7	5,3	6,0	7,0	8,0	9,3	10,7	12,2	14,0	15,8
Девочки	4,8	5,9	7,1	8,3	9,5	10,7	11,9	13,1	14,3	15,6

Площадь поверхности тела рассчитывается по номограмме или по формуле:

$$\text{ППТ}=\text{В}^{0,425} \cdot \text{Р}^{0,725} \cdot 71,84 \cdot 10^{-4},$$

где В – вес в кг, Р – рост в см.

4. ЙОДДЕФИЦИТНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

4.1. В настоящее время известен целый ряд заболеваний, обусловленных влиянием йодной недостаточности в различные периоды жизни:

В любом возрасте	зоб, клинический или субклинический гипотиреоз
У плода и новорожденного	высокая перинатальная смертность, врожденные пороки развития, врожденный гипотиреоз, кретинизм

У детей и подростков	задержка умственного и физического развития, снижение работоспособности, плохая успеваемость, высокая заболеваемость и склонность к хроническим заболеваниям, нарушение полового развития
У взрослых и пожилых людей	снижение физической и интеллектуальной работоспособности акселерация атеросклероза
У женщин детородного возраста	бесплодие и невынашивание беременности, тяжелое течение беременности, анемия

4.2. Для удовлетворения потребности организма в йоде рекомендуются следующие нормы его ежедневного потребления (ВОЗ, 1996 г):

- 50 мкг – для детей грудного возраста;
- 90 мкг – для детей от 2 до 6 лет;
- 120 мкг – для детей от 7 до 12 лет;
- 150 мкг – для подростков от 12 лет и старше и взрослых;
- 200 мкг – для беременных и кормящих женщин.

5. ПРОФИЛАКТИКА ЭНДЕМИЧЕСКОГО ЗОБА

5.1. Фактическое среднее потребление йода жителем России (по данным скрининга 1997 г.) составляет 40–60 мкг в день, то есть является недостаточным.

5.2. Учитывая эпидемиологические данные, большинство регионов России имеют легкий или умеренный дефицит йода. В связи с этим каждый житель йоддефицитного региона должен получать ежедневно дополнительное количество йода:

- дети препубертатного возраста – 100 мкг;
- подростки – 200 мкг;
- взрослые – 150 мкг;
- беременные и кормящие – 200 мкг.

Дети грудного возраста получают йод с молоком матери.

5.3. Для преодоления дефицита йода используются следующие методы профилактики:

–массовая йодная профилактика – профилактика в масштабе популяции, осуществляемая путем внесения йода в наиболее распространенные продукты питания (соль, хлеб);

– групповая йодная профилактика – профилактика в масштабе определенных групп повышенного риска по развитию йододефицитных заболеваний: дети, подростки, беременные и кормящие женщины;

– осуществляется путем регулярного длительного приема препаратов, содержащих физиологические дозы йода;

– индивидуальная йодная профилактика – профилактика у отдельных лиц путем длительного приема препаратов, содержащих физиологические дозы йода.

6. ЛЕЧЕНИЕ ЭНДЕМИЧЕСКОГО ЗОБА

6.1. При наличии диффузного увеличения щитовидной железы по данным пальпации (в соответствии с Классификацией ВОЗ, 1994 г.) и/или увеличения ее объема по отношению к площади поверхности тела, после исключения аутоиммунного тиреоидита, устанавливается диагноз «эндемический зоб 1-й или 2-й степени».

6.2. Назначается прием препаратов йода в суточной дозе 200 мкг (например, йодомарин®200 по 1 таблетке в день) курсом не менее 6 месяцев.

6.3. В случае, если через 6 месяцев отмечается значительное уменьшение или нормализация размеров щитовидной железы, рекомендуется продолжить прием препаратов йода в профилактической дозе (например, йодомарин®200 по 1/2–1 табл. в день) с целью предотвращения рецидива зоба.

6.4. Если на фоне приема препаратов йода в течение 6 месяцев не произошло нормализации размеров щитовидной железы, то показано применение левотироксина (например, L-Тироксина Берлин-Хеми) в дозах 2,6–3 мкг/кг массы тела в сутки или его комбинации с 100–150 мкг йода в день. Адекватная доза тироксина подбирается в соответствии с уровнем ТТГ после нормализации размеров щитовидной железы по данным УЗИ, проводимого каждые 6 месяцев, рекомендуется переход на длительный прием профилактических доз йода.

Данный консенсус является согласованным мнением и подготовлен экспертной группой в составе: проф. Э.П. Касаткина, проф. В.А. Петеркова, проф. М.И. Мартынова, проф. Г.А. Мельниченко, проф. Г.А. Герасимов, д.м.н. М.Б. Анциферов, д-р А.П. Андрейченко, к.м.н. Н.Ю. Свириденко, к.м.н. М.В. Велданова.

Приложение «В» к главе 5.2

КОНСЕНСУС: АУТОИММУННЫЙ ТИРЕОИДИТ У ДЕТЕЙ

Клинические рекомендации по диагностике и лечению

Аутоиммунный тиреоидит (АИТ) в детском и подростковом возрасте отличается рядом особенностей клинической картины и течения, обусловленных недавним дебютом заболевания и поэтому минимальными морфофункциональными изменениями щитовидной железы на начальных стадиях иммунопатологического процесса.

1. Критерии диагностики

Диагностическими критериями АИТ (гипертрофическая форма АИТ, зоб Хасимото) у детей и подростков следует считать совокупное наличие следующих признаков:

- увеличение объема ЩЖ более 97 перцентилей нормативных значений для данного пола (по нормативам ВОЗ-2001 – из расчета на площадь поверхности тела);
- наличие высокого уровня антител к тиреоидной пероксидазе;
- наличие характерных ультразвуковых изменений структуры ЩЖ (диффузная гетерогенность и сниженная эхогенность).

Снижение функции ЩЖ у детей и подростков с АИТ не является обязательным симптомом заболевания и не может служить его основным диагностическим критерием. Однако наличие приобретенного первичного гипотиреоза в детском и подростковом возрасте следует расценивать как результат АИТ (атрофической или гипертрофической формы).

Диагноз АИТ носит вероятностный характер у пациентов, имеющих:

- увеличение ЩЖ и характерное изменение ее эхоструктуры по данным УЗИ в отсутствие антител к ТПО;
- увеличение ЩЖ и наличие антител к ТПО при отсутствии характерных изменений эхоструктуры тиреоидной ткани по данным УЗИ;
- увеличение ЩЖ при отсутствии характерных изменений при УЗИ и высокого уровня антитиреоидных аутоантител в случаях повышенного индивидуального риска АИТ (наличие у ребенка аутоиммунных заболеваний эндокринного и неэндокринного характера, наличие у ближайших родственников аутоиммунных заболеваний ЩЖ).

В этих случаях для верификации диагноза возможно проведение тонкоигльной пункционной биопсии зоба.

2. Лечение АИТ у детей и подростков

В настоящее время отсутствуют доказательства эффективности каких-либо методов воздействия на собственно аутоиммунный процесс в ЩЖ (иммунодепрессанты, иммуномодуляторы, глюкокортикоиды, плазмаферез, препараты тиреоидных гормонов).

Терапия L-Тироксином показана:

- детям, имеющим явное снижение тиреоидной функции (повышение уровня ТТГ и понижение уровня сТ4);
- детям с субклиническим гипотиреозом (нормальные уровни сТ4 и повышенные уровни ТТГ, подтвержденные двукратным исследованием);
- детям со значительным увеличением объема ЩЖ (более чем на 30 % от верхней границы нормы) при нормальных показателях сТ4 и уровне ТТГ выше 2 мЕд/л – для профилактики узлообразования и компрессии. Пациентам этой группы лечение следует проводить до нормализации размеров ЩЖ под контролем УЗИ и гормональных показателей 1 раз в 6 месяцев.

L-Тироксин следует назначать в адекватной дозе. Критерием адекватности проводимой терапии следует считать достижение нормального уровня ТТГ и стойкое сохранение его на оптимальном уровне (0,5–2,0 мЕд/л).

Детям, имеющим диффузный зоб с неоднородной структурой при отсутствии антител к ТПО рекомендуется назначение йодида калия в дозе 200 мкг в сутки сроком на 6–12 месяцев. При положительном эффекте терапии (зоб уменьшился или исчез) зоб трактуется как эндемический (йододефицитный) и прием йодида калия продолжается. При отсутствии эффекта (зоб прогрессирует) назначается терапия левотироксином.

Пациенты с АИТ, проживающие в районах йодного дефицита, могут получать физиологические дозы йода (100–200 мкг).

3. Наблюдение детей и подростков с АИТ

- Все дети с установленным диагнозом АИТ и вероятностным диагнозом АИТ нуждаются в постоянном диспансерном наблюдении.
- Гормональное обследование (ТТГ и сТ4) следует проводить всем детям при первичном обследовании и 1 раз в 6 месяцев – пациентам, не получающим терапию. У пациентов, получающих терапию, следует контролировать уровень ТТГ 1 раз в 6–12 месяцев.
- Контрольное ультразвуковое исследование ЩЖ следует проводить всем детям 1 раз в 6–12 месяцев.

- Повторное исследование антитиреоидных антител у детей с установленным диагнозом АИТ проводить нецелесообразно, так как они не имеют прогностического значения в развитии заболевания. У детей с вероятностным диагнозом АИТ при отсутствии антител при первичном обследовании показано их повторное определение в течение первого и второго года наблюдения.

Консенсус принят на Всероссийской конференции «Актуальные вопросы детской эндокринологии» 7 июня 2002 г.

Разработан авторским коллективом сотрудников Института детской эндокринологии ЭНЦ РАМН (В.А. Петеркова, Т.В. Семичева) и кафедры эндокринологии детского и подросткового возраста Российской медицинской академии последипломного образования МЗ РФ (Э.П. Касаткина, Л.Н. Самсонова, Д.Е. Шилин).

Список литературы

1. Актуальные проблемы комплексной гигиенической характеристики факторов городской среды и их воздействия на здоровье населения / Ю.А. Рахманин, С.И. Иванов, С.М. Новиков [и др.] // Гигиена и санитария. – 2007. – № 5. – С. 5–7.
2. Аутоиммунные заболевания щитовидной железы: состояние проблемы / И.И. Дедов, Е.А. Трошина, С.С. Антонова [и др.] // Проблемы эндокринологии. – 2002. – № 2. – С. 6–13.
3. Аутоиммунный тиреоидит у детей: клинические рекомендации по диагностике и лечению. – М., 2002. – 95 с.
4. Баранов А.А. Окружающая среда и здоровье детей // Педиатрия. – 1994. – № 5. – С. 5–6.
5. Баранов А.А., Щеплягина Л.А., Корюкина И.П. Йодный дефицит и здоровье. – М., 2000.
6. Болезни щитовидной железы / пер. с англ. под. ред. Л.И. Бравермана. – М.: Медицина, 2000. – 432 с.
7. Валдина Е.А. Заболевания щитовидной железы. – СПб.: Питер, 2006. – С. 89–90.
8. Велданова М.В. Роль некоторых стромогенных факторов внешней среды в возникновении зубной эндемии // Микроэлементы в медицине. – 2000. – Т. 1, ч. 1. – С. 17–25.
9. Велданова М.В. Эндемический зоб у детей и подростков: эпидемиология, этиология, патогенез // ВИНТИ. Новости науки и техники. Сер. Медицина. Вып.: Клиническая эндокринология. – 2001. – № 1. – С. 3–9.
10. Вельтищев Ю.Е., Запруднов А.М. Лечение иммунной недостаточности у детей // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – М., 2004. – Т. 49. – С. 29.
11. Власенко М.В. Функція щитоподібної залози у підлітків із дифузним нетоксичним зобом // Ендокринна патологія у віковому аспекті: матер. наук.-практ. конференції. – Харків, 2007. – С. 25–26.
12. Возгомент О.В., Устинова О.Ю., Акатова А.А. Оценка результатов ультразвукового исследования щитовидной железы у детей Пермского региона в условиях сочетанного воздействия техногенных и природных факторов // Современные проблемы профилактической медицины, среды обитания и здоровья населения промышленных регионов России: сб. науч.

тр., посв. 75-летию организации Екатеринбургского медицинского научно-го центра профилактики и охраны здоровья рабочих промпредприятий. – Екатеринбург, 2004. – С. 238–241.

13. Галактионов В.Г. Иммунология: учеб. – М.: Нива России, 2000. – 488 с.

14. Герасимов Г.А. Йодный дефицит в странах Восточной Европы и Центральной Азии – состояние проблемы в 2003 г. // Клиническая тиреоидология. – 2003. – Т. 1, № 3. – С. 5–12.

15. Гигиенические аспекты профилактики йоддефицитных состояний Черныш Л.П., Черенцов А.М., Экизьян Э.А. [и др.] // Гигиеническая наука и практика на рубеже XXI века: матер. IX Всерос. съезда гигиенистов и санитарных врачей. – М., 2001. – Т. 1. – С. 815–817.

16. Гнатейко О.З., Осадчук З.В. Проблемні питання в діагностиці автоімунних тиреоїдитів у дітей // Здоровье ребенка. – 2009. – № 1(16). – С. 101–103.

17. Головченко О.І., Вернигородський С.В., Біктіміров В.В. Гістопатологічні особливості різних морфологічних форм хронічних гастритів // Сучасна гастроентерологія. – 2003. – № 4(14). – С. 55–58.

18. Данилов Р.К., Клишов А.А., Боровая Т.Г. Гистология человека в мультимедиа: учебник для студентов медицинских вузов. – СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2003. – 362 с.

19. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Трошина Е.А. Дефицит йода – угроза здоровью и развитию детей в России: нац. докл. – М., 2006. – 123 с.

20. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В. Эндокринология. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2007. – С. 92–95.

21. Дедов И.И., Петеркова В.А. Детская эндокринология. – М.: Медицина, 2006. – С. 15–18.

22. Дедов И.И., Юшков П.В., Александрова Г.Ф. Диагностика и лечение узлового зоба: метод. рекомендации. – Петрозаводск: ИнтелТек, 2003. – С. 8–12.

23. Детская ультразвуковая диагностика / под ред. М.И. Пыкова, К.В. Ватолина. – М., 2001. – С. 556–590.

24. Зайцева Н.В. Диагностика и коррекция экологически обусловленных состояний у детей. Региональные проблемы // Материалы пленума: Экологически обусловленные заболевания человека: методологические проблемы и пути их решения / под ред. Ю.А. Рахманина. – М., 2000. – С. 3–5.

25. Зайцева Н.В. Территориальный кадастр йоддефицитных заболеваний у населения Пермской области в условиях природно-техногенного воздействия химических факторов / под ред. чл.-кор. РАМН, проф. Н.В. Зайцевой; Управление здравоохранения администрации Пермской области. – Пермь, 2002. – 83 с.
26. Зайцева Н.В., Аверьянова Н.И., Корюкина И.П. Экология и здоровье детей Пермского региона. – Пермь: Звезда, 1997. – 146 с.
27. Змушко Е.И., Белозеров Е.С., Митин Ю.А. Клиническая иммунология. – СПб.: Питер, 2001. – 576 с..
28. Информационное письмо № 8 Комитета здравоохранения г. Москва / Э.П. Касаткина, В.А. Петеркова, М.Ю. Мартынова [и др.]. – М., 2000.
29. Камышников В.С. Справочник по клинико-биохимическим исследованиям и лабораторной диагностике. – М.: МЕДпресс-информ, 2004. – 920 с.
30. Капцов В.А., Панкова В.Б. Проблемы экологически обусловленной заболеваемости // Гигиена и санитария. – 2001. – № 5. – С. 21–25.
31. Караченцев Ю.І. Поширеність ендокринної патології серед дитячого населення України // Актуальні питання ендокринології дітей та підлітків: матер. наук.-практ. конференції (25–26.10.2004). – Киев, 2004. – С. 30–32.
32. Картышова Н.В. Аутоиммунный тиреоидит у детей и подростков, проживающих в Пермском регионе: автореф. дис... канд. мед. наук. – Самара, 2003. – 21 с.
33. Касаткина Э.П. Роль асимптоматической гипотироксинемии у беременных с зобом в формировании ментальных нарушений у потомства // Проблемы эндокринологии. – 2003. – Т. 49, № 2. – С. 3–7.
34. Кияев А.В. Заболевания щитовидной железы у детей и подростков в йододефицитном регионе: эпидемиология, дифференциальная диагностика, терапевтическая тактика: автореф. дис. ... д-ра мед наук. – М., 2008.
35. Клинические рекомендации Российской Ассоциации эндокринологов по диагностике и лечению аутоиммунного тиреоидита у детей / Э.П. Касаткина, М.И. Мартынова, В.А. Петеркова [и др.] // Клиническая тиреодология. – 2003. – Т. 1, № 1. – С. 26–27.
36. Клиническое руководство по лабораторным тестам / под ред. проф. Н.У. Тица; пер. с англ. под ред. В.В. Меньшикова. – М.: ЮНИМЕД-пресс, 2003. – 960 с.

37. Коновалов О.Е., Мойсеюк О.В., Артемов В.Г. Факторы риска и частота заболеваний у детей, проживающих на территории техногенного загрязнения // *Здравоохранение Рос. Федерации.* – 2000. – № 3. – С. 23–24.
38. Критериальные показатели антиоксидантного статуса в проблеме донозологической диагностики / Т.В. Юдина, В.Н. Ракитский, М.В. Егорова, Н.Е. Федорова // *Гигиена и санитария.* – 2000. – № 5. – С. 61–61.
39. Курлянский Б.А. Особенности выявления причин экологически обусловленных заболеваний у детей // *Гигиена и санитария.* – 2001. – № 5. – С. 45–46.
40. Ликашина О.П. Роль техногенного загрязнения окружающей среды в формировании зоба у детей и выбор оптимальной тактики лечения: дис. ... канд. мед. наук. – Саратов, 2000. – 120 с.
41. Лужецкий К.П., Устинова О.Ю., Землянова М.А. Распространенность йоддефицитной тиреоидной патологии у детей, проживающих в условиях низкого природного йодного обеспечения и воздействия химических техногенных факторов среды обитания // *Социально-гигиенические проблемы общественного здоровья и экологии человека на современном этапе: матер. XLIV науч.-практ. конференции с международным участием «Гигиена, организация здравоохранения и профпатология».* – Кемерово: Примула, 2009. – С. 173–176.
42. Лужецкий К.П., Фарносова С.В. Гигиеническая характеристика факторов, формирующих тиреоидную патологию у детей // *Фундаментальные исследования.* – М.: Академия естествознания, 2010. – №2. – С. 28–30.
43. Майданник В.Г. Педиатрия: учеб. для студентов высших медицинских учебных заведений III–IV уровней аккредитации. – 2-е изд. – Харьков: Фолио, 2004. – 425 с.
44. Медик В.А., Токмачев М.С., Фишер Б.Б. Статистика в медицине и биологии: руководство: в 2 т. – М.: Медицина, 2001.
45. Медицинские лабораторные технологии и диагностика: справочник: в 2 т. / под ред. проф. А.И. Карпищенко. – СПб.: Интермедика, 2002. – 408 с.
46. Мероприятия по совершенствованию социально-гигиенического мониторинга на региональном уровне / Н.В. Русаков, М.А. Пинигин, З.Ф. Сабирова, А.Е. Юань // *Гигиена и санитария.* – 2006. – № 1. – С. 8–9.
47. Методы донозологической диагностики экологически обусловленных заболеваний / Ю.А. Рахманин, Р.И. Михайлова, Н.В. Зайцева, Я.И. Вайсман // *Экологически обусловленные заболевания человека: ме-*

тодологические проблемы и пути их решения: матер. пленума межведомственного научного совета по экологии человека и гигиене окружающей среды Российской Федерации (21–22 декабря 2000 г.) / под ред. Ю.А. Рахманина. – М., 2000. – С. 99–104.

48. Микроэлементозы человека / А.П. Авцын, А.А. Жаворонкова, М.А. Риш, Л.С. Строчкова. – М.: Медицина, 1991. – 496 с.

49. Мониторинг объектов окружающей среды и результаты медико-экологической реабилитации населения за 2004 г.: ежегодный сб. материалов / под общ. ред. чл.-кор. РАМН, д-ра мед. наук, проф. Н.В. Зайцевой; Управление по охране окружающей среды Пермской области. – Пермь, 2005. – 106 с.

50. Новый способ ранней диагностики аутоиммунного тиреоидита у детей школьного возраста / А.И. Аминова, Н.М. Сюзева, А.Е. Носов, О.Ю. Устинова // Здоровьесберегающие технологии в образовательном процессе, проблемы и перспективы: сб. ст. III Междунар. науч.-практ. конф. / под ред. Л.О. Артемьевой. – Пенза: Приволжский дом знаний, 2009. – С. 12–14.

51. О санитарно-эпидемиологической обстановке в Российской Федерации в 2006 году: гос. докл. – М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2007. – 360 с.

52. Окулевич Н.М. Субклинический гипотиреоз у детей и подростков // Медицинские новости. – 2004. – № 5. – С. 21–25.

53. Онищенко Г.Г. Городская среда и здоровье человека // Гигиена и санитария. – 2007. – № 5. – С. 3–4.

54. Онищенко Г.Г. Социально-гигиенический мониторинг в Российской Федерации: проблемы и задачи // Гигиена и санитария. – 2006. – № 6. – С. 3–7.

55. Особенности клинико-лабораторного статуса детей с измененной ультразвуковой структурой щитовидной железы, проживающих в экологически неблагоприятных районах в условиях йоддефицита / К.П. Лужецкий, О.Ю. Устинова, Е.И. Микишева, Т.А. Щёголева // Экология и здоровье: тр. конф. (Пермь–Казань, 14–17 мая 2003 г.). – С. 34–37.

56. Особенности элементного статуса детей с эндемическим зобом в г. Магадан / А.Л. Горбачев, А.В. Скальный, М.В. Велданова [и др.] // Микроэлементы в медицине. – 2002. – Т. 3, ч. 3. – С. 12–19.

57. Оценка эффективности применения препаратов йода в профилактике и лечении эндемического зоба у детей / М.Ю. Свинарев, Л.А. Щепля-

гина, В.В. Спирина [и др.] // Российский педиатрический журнал. – 2000. – № 6. – С. 38–41.

58. Перечень приоритетных показателей для выявления изменений состояния здоровья детского населения при вредном воздействии ряда химических факторов среды обитания: метод. рекомендации МЗ России. – М., 2000. – 39 с.

59. Показатели антиоксидантного статуса: развитие проблемы донологической диагностики / Т.В. Юдина, В.Н. Ракитский, М.В. Егорова, Н.Е. Федорова // Экологически обусловленные заболевания человека: методологические проблемы и пути их решения: матер. пленума / под ред. Ю.А. Рахманина. – М., 2000. – С. 78.

60. Пудилова Э.В., Харахорина Р.А. Метод оптимизации риска иммунных нарушений при аутоиммунном тиреоидите в экологически неблагоприятном регионе // Современные проблемы управления риском: матер. междунар. заоч. науч.-практ. конф. студ., аспирантов и молодых ученых (20 октября 2010 г., Пермь) / Перм. гос. ун-т. – Пермь, 2010. – С. 240–242.

61. Рахманин Ю.А., Румянцев Г.И., Новиков С.М. Методологические проблемы диагностики и профилактики заболеваний, связанных с воздействием факторов окружающей среды // Гигиена и санитария. – 2001. – № 5. – С. 3–7.

62. Ревич Б.А. Загрязнение окружающей среды и здоровье населения // Введение в экологическую эпидемиологию. – М., 2001. – С. 224–230.

63. Ревич Б.А. О специфических особенностях эпидемиологического изучения экологически обусловленных заболеваний. – М., 2000. – С. 15.

64. Ревич Б.А. Состояние здоровья детского населения г. Москвы в связи с загрязнением атмосферного воздуха // Экологические исследования в г. Москве и Московской области. – М.: Изд-во ИНИОН, 1990. – С. 95–108.

65. Рябчун Л.Г. Применение препаратов NSP в детской эндокринологии (задержка роста, патология щитовидной железы, ожирение, сахарный диабет, гипоталамический синдром) // Питание и здоровье, XXI век: матер. VII науч.-практ. конф. по нутрициологии. – М., 2006. – С. 57–61.

66. Свириденко Н.Ю., Герасимов Г.А., Свяховская И.В. Контроль программы профилактики заболеваний, обусловленных дефицитом йода, путем всеобщего йодирования соли: метод. указания. МУ 2.3.7. 1064-01. – М., 2001. – 6128 с.

67. Сетко Н.П., Абзалилова Н.Н. Эндозэкологический статус как критерий риска экологически обусловленной заболеваемости // Экологически

обусловленные заболевания человека: методологические проблемы и пути их решения: матер. пленума Межведомственного научного совета по экологии человека и гигиене окружающей среды РФ (21–22 декабря 2000 г.) / под ред. Ю.А. Рахманина. – М., 2000. – С. 42–44.

68. Синдром гипотиреоза в практике интерниста: метод. пособие для врачей / Е.А. Трошина, Г.Ф. Александрова, Ф.М. Абдулхабирова, Н.В. Мазурина. – М., 2003. – 40 с.

69. Скальный А.В. Микроэлементозы человека: гигиеническая диагностика и коррекция // Микроэлементы в медицине. – 2000. – Т.1. – С. 2–8, 17–25.

70. Состояние здоровья детей дошкольного возраста в условиях экологического неблагополучия / М.А. Скачкова, Е.Г. Карпова, Н.Ф. Тарасенко [и др.] // Российский педиатр. журнал. – 2005. – № 3. – С. 11–15.

71. Состояние здоровья детей как фактор безопасности / А.А. Баранов, Л.А. Щеплягина, А.Г. Ильин, В.Р. Кучма // Российский педиатр. журн. – 2005. – № 2. – С. 4–8.

72. Ступаков Г.П. // Экологически обусловленные заболевания человека: методологические проблемы и пути их решения: матер. пленума Межведомственного научного совета по экологии человека и гигиене окружающей среды РФ. – М., 2000. – С. 1.

73. Территориальный кадастр йоддефицитных заболеваний у населения Пермской области в условиях природно-техногенного воздействия химических факторов / под ред. чл.-кор. РАМН, проф. Н.В. Зайцевой; Управление здравоохранения администрации Пермской области. – Пермь, 2002. – 83 с.

74. Уитман Э. Сопутствующая аутоиммунная патология при заболеваниях щитовидной железы: пер. с англ. // Thyroid International. – 2005. – № 1.

75. Ультразвуковая диагностика заболеваний щитовидной железы / В.П. Харченко, П.М. Котляров, М.С. Могутов [и др.]. – М.: Видар, 2007. – С. 49–52.

76. Фадеев В.В. Заболевания щитовидной железы в регионе легкого йодного дефицита: эпидемиология, диагностика, лечение. – М.: Видар, 2005. – С. 41–43.

77. Физиология иммунной системы и экология / В.А. Черешнев, Н.Н. Кеворков, Б.А. Бахметьев [и др.] // Иммунология. – 2001. – № 3. – С. 12–16.

78. Хворостинка В.Н., Лесовой В.Н., Моисеенко Т.А. Клиническая эндокринология. – Харьков: Факт, 2008. – 543 с.

79. Хронический аутоиммунный тиреоидит у детей / А.Е. Абатуров, Л.Л. Петренко, О.Н. Герасименко [и др.] // Здоровье ребенка. – 2009. – № 1(16). – С. 96–100.
80. Цыган В.Н. Актуальные проблемы иммунологии. – М., 2004. – 47 с.
81. Чёрная Н.Л., Шубина Е.В., Александров Ю.К. Особенности зубной эндемии и состояния щитовидной железы у детей в крупном промышленном центре // Российский педиатр. журнал. – 2003. – № 3.
82. Чибураев В.И., Фокин М.В., Пилищенко В.А. // Экологически обоснованные заболевания человека: методологические проблемы и пути их решения: матер. пленума Межведомственного научного совета по экологии человека и гигиены окружающей среды РФ. – М., 2000. – С. 13.
83. Шапиро Н.А., Камнева Т.Н. Цитологическая диагностика заболеваний щитовидной железы (цветной атлас). – М.: Репроцентр, 2003. – 172 с.
84. Шапиро Н.А., Камнева Т.Н. Цитологическая диагностика заболеваний щитовидной железы: пособие для врачей. – М.: Репроцентр, 2003. – С. 39–40.
85. Шилин Д.Е. ЙДЗ и беременность // РМЖ. – 2000. – Т. 2, №6.
86. Шилин Д.Е. Современные рекомендации по стандартам ультразвуковой оценки объема щитовидной железы у детей и подростков // Тиронет. – 2003. – № 4. – URL: thyronet.rusmedserv.com/th_spec/thyr-4-03-4.htm (дата обращения: 12.04.2011).
87. Щеплягина Л.А. Закономерности формирования роста и развития здорового ребенка // Российский педиатр. журнал. – 2003. – № 6. – С. 4–5.
88. Щеплягина Л.А. Пренатальная и постнатальная профилактика и коррекция дефицита микроэлементов у детей // РМЖ. – 2001. – Т. 9, № 19.
89. Щеплягина Л.А. Проблемы йодной профилактики в современных условиях // Гигиена и санитария. – 2000. – № 5. – С. 49–51.
90. Щеплягина Л.А., Макулова Н.Д., Маслова О.Н. Йод и интеллектуальное развитие ребёнка // РМЖ. – 2002. – Т. 10, № 7.
91. Щитовидная железа (гормональные, биохимические исследования, цитологический атлас) / В.В. Долгов, И.П. Шабалова, А.В. Селиванова [и др.]. – М.: Триада, 2009. – С. 71–72.
92. A proteomic survey of rat cerebral cortical synaptosomes / F.A. Witzmann, R.J. Arnold, F. Bai [et al.] // Proteomics. – 2005. – 5. – P. 2177–2201.
93. An unliganded thyroid hormone β receptor activates the cyclin D1/cyclin-dependent kinase/retinoblastoma/E2F pathway and induces pituitary

tumorigenesis / H. Furumoto, H. Ying, G.V. Chandramouli [et al.] // *Mol. Cell. Biol.* – 2005. – 25. – P. 124–135.

94. Aun F., MedeirosNeto G. Endemic goiter // *Tropical Surgery. Series: A Vademecum Series Book.* – 1997. – P. 19–30.

95. Belfiore A., Glufida D, La Roza G. High frequency of cancer in cold thyroid nodules ocuring at young age // *Acta. Endocrin.* – 1989. – Vol. 121. – P. 197–202.

96. Belfiore A., La Roza G. Cancer risk in patients with cold thyroid nodules: relevance of iodine intake, sex, age, and multinodularity // *Am. J. Med.* – 1992. – Vol. 64, № 6. – P. 330–335.

97. Bidey S.P., Hill D.J., Eggo M.C. Growth factors and goitrogenesis // *J. of Endocrinology.* – 1999. – Vol. 160, № 3. – P. 321–332.

98. Bigazzi P.E. Autoimmunity caused by xenobiotics // *Toxicology.* – 1997. – Vol. 119, № 1. – P. 1–21.

99. Color Doppler sonography in Graves disease: value in assessing activity of disease and predicting outcome / D. Castagnone, R. Rivolta, S. Rescalii [et al.] // *A-J. Roentgenol.* – 1996. – Vol. 166, № 1. – P. 203–207.

100. Cross-talk between thyroid hormone receptor and liver X receptor regulatory pathways is revealed in a thyroid hormone resistance mouse model / K Hashimoto, R.N. Cohen, M. Yamada [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 2006. – 281. – P. 295–302.

101. Cytoplasm-to-nucleus shuttling of thyroid hormone receptor $\beta 1$ (TR $\beta 1$) is directed from a plasma membrane integrin receptor by thyroid hormone / H.J. Cao, H.Y. Lin, M.K. Luidens [et al.] // *Endocr Res.* – 2009. – 34. – P. 31–42.

102. D'Amato G. Outdoor air pollution, climate and allergic respiratory diseases: evidence of a link // *Clin Exp Allergy.* – 2002. – Vol. 32, № 10. – P. 1391–1393.

103. Delange F. [et al.] // *Eur. J. Endocrinol.* – 1997. – Vol. 136. – P. 180–187.

104. Evaluation and use of epidemiological evidence for environmental health risk assessment. Guideline document / WHO. – Copenhagen, 2000.

105. Expression of Pendrin and the Pendred syndrome (PDS) gene in human Thyroid tissues / J.M. Bidart, C. Mian, V. Lazar [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2000. – № 85. – P. 2028–2033.

106. Fisher D.A., Brown R.S. Thyroid physiology in the perinatal period and during childhood // *The thyroid: A fundamental and clinical text* / eds. L.E. Braverman, R.D. Utiger. – 8th ed. – Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2000. – P. 959–972.

107. Furuya F., Hanover J.A., Cheng S.Y. Activation of phosphatidylinositol 3-kinase signaling by a mutant thyroid hormone β receptor // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2006. – 103. – P. 1780–1785.
108. Hansen M.K., Connolly T.M. Nuclear receptors as drug targets in obesity, dyslipidemia and atherosclerosis // *Curr. Opin. Investig. Drugs.* – 2008. – 9. – P. 247–255.
109. Impaired adipogenesis caused by a mutated thyroid hormone α 1 receptor / H. Ying, O. Araki, F. Furuya [et al.] // *Mol. Cell. Biol.* – 2007. – 27. – p. 2359–2371.
110. International Thyroid Testing Guidelines. Implication for Clinical Practice. – Los Angeles, CA, 2001. – P. 34–39.
111. Lei J., Mariash C.N., Ingbar D.H. 3,3',5-Triiodo-L-thyronine up-regulation of Na, K-ATPase activity and cell surface expression in alveolar epithelial cells is Src kinase- and phosphoinositide 3-kinase-dependent // *J. Biol. Chem.* – 2004. – 279. – P. 47589–47600.
112. Liu Y.Y., Schultz J.J., Brent G.A. A thyroid hormone receptor α gene mutation (P398H) is associated with visceral adiposity and impaired catecholamine-stimulated lipolysis in mice // *J. Biol. Chem.* – 2003. – 278. – P. 38913–38920.
113. Malik R., Hodgson H. The relationship between the thyroid gland and the liver // *Quart. J. Med.* — 2002. — Vol. 95, № 9. — P. 559–569.
114. Mendelsohn J., Baselga J. Epidermal growth factor receptor targeting in cancer // *Semin Oncol.* – 2006. – 33. – P. 369–385.
115. Moeller L.C., Dumitrescu A.M., Refetoff S. Cytosolic action of thyroid hormone leads to induction of hypoxia-inducible factor-1 α glycolytic genes // *Mol Endocrinol.* – 2005. – 19. – P. 2955–2963.
116. Nemenoff R.A., Weiser-Evans M., Winn R.A. Activation and molecular targets of peroxisome proliferator-activated receptor- γ ligands in lung cancer // *PPAR Res.* – 2008. – 156875. – URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18509496> (дата обращения: 23.03.2011).
117. Pietras R.J. Interactions between estrogen and growth factor receptors in human breast cancer and the tumor-associated vasculature // *Breast J.* – 2003. – 9. – P. 361–373.
118. Randomized, double blind, placebo-controlled trial of low dose iodide in endemic goiter / G. Kahaly, H.P. Dienes, J. Beyer, G. Hommel // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1997. – Vol. 82, № 12. – P. 4049–4053.

119. Ren H., Yang B.F., Rainov N.G. Receptor tyrosine kinases as therapeutic targets in malignant glioma // *Rev Recent Clin. Trials.* – 2007. – 2. – P. 87–101.
120. Smyth P.P.A. Variation in iodine handling during normal pregnancy // *Thyroid.* – 1999. – Vol. 9, № 7. – P. 637–642.
121. Smythe E., Ayscough K.R. Actin regulation in endocytosis // *J. Cell Sci.* – 2006. – 119. – P. 4589–4598.
122. Somatic and germline mutations of the TSH receptor and thyroid diseases / B. Corvilain, J. Van Sande, J.E. Dumont, G. Vassart // *Clin. Endocrinology.* – 2001. – № 55. – P. 143–158.
123. Somatic mutation of TR β can cause a defect in negative regulation of TSH in a TSH-secreting pituitary tumor / S. Ando, N.J. Sarlis, E.H. Oldfield, P.M. Yen // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2001. – 86. – P. 5572–5576.
124. Thyroid diseases in children / H. Charib, R.M. Tuttle, H.J. Baskin [et al.] // *Endocr. Pract.* – 2004. – Vol. 10. – P. 497–501.
125. Thyroid disorders in mild iodine deficiency / P. Laurberg, S.B. Nyhr, K.M. Pedersen [et al.] // *Thyroid.* – 2000. – Vol. 10. – P. 951–963.
126. Thyroid hormone induces rapid activation of Akt/protein kinase B-mammalian target of rapamycin-p70S6K cascade through phosphatidylinositol 3-kinase in human fibroblasts / X. Cao, F. Kambe, L.C. Moeller [et al.] // *Mol Endocrinol.* – 2005. – 19. – P. 102–112.
127. Thyroid hormone mediated changes in gene expression can be initiated by cytosolic action of the thyroid hormone receptor β through the phosphatidylinositol 3-kinase pathway / L.C. Moeller, X. Cao, A.M. Dumitrescu [et al.] // *Nucl. Recept. Signal.* – 2006. – 4. – P. 1–4.
128. Thyroid hormone receptor β mutants: dominant negative regulators of peroxisome proliferator-activated receptor γ action / O. Araki, H. Ying, F. Furuya [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2005. – 102. – P. 16251–16256.
129. Thyroid hormone stimulates Na, K-ATPase activity and its plasma membrane insertion in rat alveolar epithelial cells / J. Lei, S. Nowbar, C.N. Mariash, D.H. Ingbar // *Am. J. Physiol. Lung. Cell. Mol. Physiol.* – 2003. – 285. – P. L762–L772.
130. Tommer Y., Greenberg D., Villanueva R. Autoimmune thyroid disease // *S. Clin. Endocrinol.* – 2005. – Vol. 76, suppl. 1. – P. 48–51.
131. Xu J., Li Q. Review of the in vivo functions of the p160 steroid receptor coactivator family // *Mol Endocrinol.* – 2003. – 17. – P. 1681–1692.

132. Yonkers M.A., Ribera A.B. Sensory neuron sodium current requires nongenomic actions of thyroid hormone during development // J. Neurophysiol. – 2008. – 100. – P. 2719–2725.

133. Yonkers M.A., Ribera A.B. Molecular components underlying nongenomic thyroid hormone signaling in embryonic zebrafish neurons // Neural Dev. – 2009. – 4. – P. e20.

Научное издание

Зайцева Нина Владимировна,
Устинова Ольга Юрьевна,
Аминова Альфия Иршадовна

**ГИГИЕНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ НАРУШЕНИЯ
ЗДОРОВЬЯ ДЕТЕЙ ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ
ХИМИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ СРЕДЫ ОБИТАНИЯ**

*Под общей редакцией чл.-корр. РАМН, д-ра мед. наук,
профессора Н.В. Зайцевой*

Корректоры *Е.М. Сторожева, И.Н. Жеганина*

Подписано в печать 03.08.2011. Формат 70×100/16.
Усл. печ. л. 30.56. Тираж 200 экз. Заказ № 70/2011.

Издательство «Книжный формат»
Адрес: г. Пермь, ул. Пушкина, 80.