

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

На правах рукописи

МАКЛАКОВА Ольга Анатольевна

**СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ МЕТОДОЛОГИИ ГИГИЕНИЧЕСКОГО
АНАЛИЗА И ПРОФИЛАКТИКИ ФОРМИРОВАНИЯ У ДЕТЕЙ
ЗАБОЛЕВАНИЙ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ И КОМОРБИДНОЙ ПАТОЛОГИИ,
АССОЦИИРОВАННЫХ С ВОЗДЕЙСТВИЕМ ХИМИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ
ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ**

14.02.01 – гигиена

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени доктора медицинских наук

Научный консультант:
Зайцева Нина Владимировна
академик РАН, д.м.н., профессор

Пермь – 2019

СОДЕРЖАНИЕ

СОДЕРЖАНИЕ	2
ВВЕДЕНИЕ	5
ГЛАВА 1. СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ БОЛЕЗНЕЙ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ И КОМОРБИДНОЙ ПАТОЛОГИИ У ДЕТЕЙ В УСЛОВИЯХ ВОЗДЕЙСТВИЯ ХИМИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ.....	18
1.1. Актуальность проблемы нарушений состояния здоровья у детей в Российской Федерации	18
1.2. Состояние проблемы заболеваний органов дыхания и коморбидной патологии.....	21
1.3. Актуальность проблемы заболеваемости детей болезнями органов дыхания и сопутствующей патологией на территориях с загрязнением атмосферного воздуха техногенными химическими факторами.....	24
1.4. Влияние химических техногенных соединений на органы и системы организма человека	29
ГЛАВА 2. МЕТОДОЛОГИЯ, МАТЕРИАЛЫ И ОБЪЕМ ИССЛЕДОВАНИЙ	37
ГЛАВА 3. СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ НАСЕЛЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ БОЛЕЗНЯМИ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ, СЕРДЕЧНО–СОСУДИСТОЙ И НЕРВНОЙ СИСТЕМ В РЕГИОНАХ С РАЗЛИЧНЫМ УРОВНЕМ САНИТАРНО–ГИГИЕНИЧЕСКОГО СОСТОЯНИЯ ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ	55
3.1. Структурно–динамические показатели заболеваемости населения болезнями органов дыхания, сердечно–сосудистой и нервной системы в регионах Российской Федерации с неблагоприятными тенденциями.....	55
3.2. Анализ заболеваемости в регионах Российской Федерации с различным уровнем санитарно–гигиенического состояния окружающей среды и обоснование выбора приоритетной территории	64
ГЛАВА 4. ГИГИЕНИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ФАКТОРОВ ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ И ОЦЕНКА РИСКА ИХ ВЛИЯНИЯ НА РАЗВИТИЕ У ДЕТЕЙ ЗАБОЛЕВАНИЙ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ И КОМОРБИДНОЙ ПАТОЛОГИИ, АССОЦИИРОВАННЫХ С ЗАГРЯЗНЕНИЕМ АТМОСФЕРНОГО ВОЗДУХА ТЕХНОГЕННЫМИ ХИМИЧЕСКИМИ ВЕЩЕСТВАМИ	77
4.1 Гигиеническая характеристика качества окружающей среды, оценка риска здоровью детского населения и анализ заболеваемости детей, проживающих на территории с многокомпонентным загрязнением атмосферного воздуха преимущественно органическими ароматическими соединениями и взвешенными веществами	77
4.1.1 Гигиеническая характеристика качества окружающей среды территории с многокомпонентным загрязнением атмосферного воздуха преимущественно органическими ароматическими соединениями и взвешенными веществами (г. Березники)	77
4.1.2 Оценка риска здоровью детского населения на территории с многокомпонентным загрязнением атмосферного воздуха преимущественно органическими ароматическими соединениями и взвешенными веществами	81
4.1.3 Анализ заболеваемости детей на территории с многокомпонентным загрязнением атмосферного воздуха преимущественно органическими ароматическими соединениями и взвешенными веществами	83
4.1.4 Эпидемиологическая оценка уровня заболеваемости детского населения на территории с многокомпонентным загрязнением атмосферного воздуха преимущественно органическими ароматическими соединениями и взвешенными веществами	86
4.2 Гигиеническая характеристика качества окружающей среды, оценка риска здоровью детского населения и анализ заболеваемости детей, проживающих на территории с преимущественным аэрогенным загрязнением металлами	89
4.2.1 Гигиеническая характеристика качества окружающей среды на территории с преимущественным аэрогенным загрязнением металлами (г. Чусовой)	89

4.2.2 Оценка риска здоровью детского населения на территории с преимущественным аэрогенным загрязнением металлами	93
4.2.3 Анализ заболеваемости детей на территории с преимущественным аэрогенным загрязнением металлами.....	95
4.2.4 Эпидемиологическая оценка уровня заболеваемости детского населения на территории с преимущественным аэрогенным загрязнением металлами.....	99
4.3 Гигиеническая характеристика качества окружающей среды, оценка риска здоровью детского населения и анализ заболеваемости детей на территории с многокомпонентным аэрогенным загрязнением, содержащим органические предельные спирты, альдегиды, взвешенные вещества	101
4.3.1 Гигиеническая характеристика качества окружающей среды на территории с многокомпонентным аэрогенным загрязнением, содержащим органические предельные спирты, альдегиды, взвешенные вещества (г. Губаха).....	101
4.3.2 Оценка риска здоровью детского населения на территории с многокомпонентным аэрогенным загрязнением, содержащим органические предельные спирты, альдегиды, взвешенные вещества	105
4.3.3 Анализ заболеваемости детей на территории с многокомпонентным аэрогенным загрязнением, содержащим органические предельные спирты, альдегиды, взвешенные вещества	108
4.3.4 Эпидемиологическая оценка уровня заболеваемости детского населения на территории с многокомпонентным аэрогенным загрязнением, содержащим органические предельные спирты, альдегиды, взвешенные вещества	111
4.4 Гигиеническая характеристика качества окружающей среды, оценка риска здоровью детского населения и анализ заболеваемости детей территорий сравнения.....	113
4.4.1 Гигиеническая характеристика качества окружающей среды территорий сравнения	113
4.4.2 Оценка риска здоровью детского населения на территориях сравнения	116
4.4.3 Анализ заболеваемости детей на территориях сравнения	118
ГЛАВА 5. ДИНАМИКА И СТРУКТУРА ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ДЕТЕЙ БОЛЕЗНЯМИ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ И КОМОРБИДНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ В УСЛОВИЯХ ЗАГРЯЗНЕНИЯ АТМОСФЕРНОГО ВОЗДУХА ТЕХНОГЕННЫМИ ХИМИЧЕСКИМИ ФАКТОРАМИ (ПО РЕЗУЛЬТАТАМ КОГОРТНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ)	122
5.1 Динамика и структура заболеваемости детей болезнями органов дыхания и коморбидной патологией на территории с многокомпонентным загрязнением атмосферного воздуха преимущественно органическими ароматическими соединениями и взвешенными веществами	122
5.2 Динамика и структура заболеваемости детей болезнями органов дыхания и коморбидной патологией на территории с преимущественным аэрогенным загрязнением металлами	127
5.3 Динамика и структура заболеваемости детей болезнями органов дыхания и коморбидной патологией на территории с многокомпонентным аэрогенным загрязнением, содержащим органические предельные спирты, альдегиды, взвешенные вещества.....	133
ГЛАВА 6. ОСОБЕННОСТИ ФОРМИРОВАНИЯ БОЛЕЗНЕЙ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ И КОМОРБИДНОЙ ПАТОЛОГИИ У ДЕТЕЙ В УСЛОВИЯХ ВОЗДЕЙСТВИЯ АЭРОГЕННЫХ ХИМИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ (ПО ДАННЫМ УГЛУБЛЕННЫХ ЛАБОРАТОРНЫХ, ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ И ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ).....	141
6.1. Особенности развития болезней органов дыхания и коморбидной патологии у детей в условиях многокомпонентного загрязнения атмосферного воздуха преимущественно органическими ароматическими соединениями и взвешенными веществами	141
6.2. Особенности развития болезней органов дыхания и коморбидной патологии у детей в условиях многокомпонентного загрязнения атмосферного воздуха преимущественно металлами.....	160

6.3. Особенности развития болезней органов дыхания и коморбидной патологии у детей в условиях многокомпонентного аэрогенного загрязнения, содержащего органические предельные спирты, альдегиды, взвешенные вещества	179
ГЛАВА 7. ДЕТЕРМИНАЦИЯ ИНДИКАТОРНЫХ, МАРКЕРНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ И ЗАКОНОМЕРНОСТЕЙ ФОРМИРОВАНИЯ НЕГАТИВНЫХ ЭФФЕКТОВ НА ОСНОВЕ АНАЛИЗА ПРИЧИННО–СЛЕДСТВЕННЫХ СВЯЗЕЙ	200
7.1. Выявление индикаторных и маркерных показателей негативных эффектов и закономерностей формирования заболеваний органов дыхания и коморбидной патологии у детей в условиях многокомпонентного загрязнения атмосферного воздуха преимущественно органическими ароматическими соединениями и взвешенными веществами	200
7.2. Выявление индикаторных и маркерных показателей негативных эффектов и закономерностей формирования заболеваний органов дыхания и коморбидной патологии у детей в условиях многокомпонентного загрязнения атмосферного воздуха преимущественно металлами	217
7.3. Выявление индикаторных и маркерных показателей негативных эффектов и закономерностей формирования заболеваний органов дыхания и коморбидной патологии у детей в условиях многокомпонентного аэрогенного загрязнения, содержащего органические предельные спирты, альдегиды, взвешенные вещества	231
ГЛАВА 8. НАУЧНОЕ ОБОСНОВАНИЕ МЕТОДОЛОГИЧЕСКИХ ПОДХОДОВ К РАЗРАБОТКЕ СИСТЕМЫ ПРОФИЛАКТИКИ У ДЕТЕЙ ЗАБОЛЕВАНИЙ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ И КОМОРБИДНОЙ ПАТОЛОГИИ, АССОЦИИРОВАННЫХ С АЭРОГЕННЫМ ВОЗДЕЙСТВИЕМ ТЕХНОГЕННЫХ ХИМИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ	253
8.1. Оценка эффективности программы профилактики у детей с заболеваниями органов дыхания и коморбидной патологии в условиях многокомпонентного загрязнения атмосферного воздуха преимущественно органическими ароматическими соединениями и взвешенными веществами	257
8.2. Оценка эффективности программы профилактики у детей с заболеваниями органов дыхания и коморбидной патологии в условиях многокомпонентного загрязнения атмосферного воздуха преимущественно металлами	260
8.3. Оценка эффективности программы профилактики у детей с заболеваниями органов дыхания и коморбидной патологии в условиях многокомпонентного загрязнения атмосферного воздуха, содержащего органические предельные спирты, альдегиды и взвешенные вещества	264
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	268
ВЫВОДЫ	292
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	298
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ.....	300
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	301
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	304
ПРИЛОЖЕНИЕ А	340
ПРИЛОЖЕНИЕ Б.....	356
ПРИЛОЖЕНИЕ В	368

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования. Вопросы охраны здоровья детей входят в число ключевых направлений государственной социальной политики, указом Президента Российской Федерации № 240 от 29.05.2017 в России 2018–2027 гг. объявлены Десятилетием Детства. Среди основных мероприятий, проводимых в рамках Десятилетия детства, в числе приоритетов выделены обеспечение комфортной и безопасной среды для жизни подрастающего поколения, создание необходимых условий для охраны и укрепления их здоровья [10, 93].

Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, представленным в 2018 году, 90% населения планеты находятся в условиях с высоким загрязнением атмосферного воздуха, что способствует развитию более 80 различных заболеваний и приводит ежегодно к смерти 7 миллионов человек в мире. Факторы экологического риска вызывают более трети болезней среди детей, наибольшее бремя заболеваний приходится на развивающиеся страны [253, 257, 289]. Основными источниками загрязнения воздушного бассейна урбанизированных территорий являются функционирующие промышленные объекты производства, теплоэнергетические предприятия, выхлопные газы автотранспорта, которые формируют в атмосферном воздухе повышенные концентрации взвешенных веществ, диоксида азота, оксида углерода, ароматических углеводородов, фенола, формальдегида, металлов и других аэротоксикантов [34, 76, 95, 101, 106, 134, 138, 141, 146, 153, 173, 201].

За последнее время накоплено значительное количество результатов исследований с различным уровнем доказанности, свидетельствующих о негативном влиянии отдельных техногенных химических факторов окружающей среды на здоровье населения [37, 43, 61, 98, 134, 135, 181, 197]. Аэрогенное загрязнение окружающей среды вносит существенный вклад в уровень хронической соматической патологии, прежде всего заболеваний дыхательного тракта [19, 55, 57, 72, 85, 102, 147, 166, 204].

В последние годы в ряде клинических исследований уделяется особое внимание развитию коморбидных состояний, связанных с общими факторами риска и патогенетическими механизмами развития болезней [7, 17, 23, 40, 62, 67, 70, 89, 111, 114, 115, 151, 187, 193, 196, 246, 248, 310]. Прогностическое значение сопряженности заболеваний обусловлено ухудшением течения ведущей патологии, полиморфизмом

клинических проявлений, диагностическими трудностями в верификации состояний, а также полипрагмазией лечебных мероприятий [17, 22, 62, 113, 115, 196].

Таким образом, до настоящего времени проблема формирования коморбидных состояний у детей с респираторными заболеваниями в условиях аэрогенного воздействия техногенных химических веществ остается недостаточно изученной, также остаются нерешенными ряд вопросов по предупреждению коморбидной патологии, ассоциированной с химическими факторами окружающей среды.

Степень разработанности темы исследования. Вопросам изучения экологически обусловленных заболеваний уделяется значительное внимание в многочисленных эпидемиологических исследованиях, как в России, так и во всем мире [8, 14, 19, 37, 38, 55, 71, 84, 98, 121, 137, 144, 146, 175, 181, 202, 284, 294, 295, 349]. Показано, что загрязнение атмосферного воздуха техногенными соединениями является фактором риска развития хронических заболеваний, прежде всего дыхательной, сердечно–сосудистой системы, и злокачественных новообразований [8, 15, 57, 71, 73, 84, 103, 145, 148, 152, 167, 183, 215, 262, 269, 276, 280, 288, 319, 333, 344, 364]. Однако, большинство исследований, проведенных на промышленно развитых территориях, посвящено изучению факторов риска, распространенности и особенностям развития отдельных нозологических форм, обусловленных негативным воздействием химических факторов риска окружающей среды, при этом не учитывают заинтересованность сопряженных органов и систем в развитии патологического процесса.

Согласно результатам популяционных и когортных исследований по оценке влияния загрязнения атмосферного воздуха на здоровье населения установлены причинно–следственные связи развития заболеваний с экспозицией отдельных химических веществ. Вместе с тем, встречается крайне мало научных работ, посвященных выявлению патогенетических закономерностей формирования коморбидных состояний, обусловленных воздействием химических факторов окружающей среды [17, 40, 62, 67, 114]. Сложность проблемы сочетанных заболеваний связана с многообразием факторов риска и полиморфизмом клинических проявлений [7, 23, 40, 44, 47, 75, 113, 115, 193, 196], что затрудняет диагностический поиск в верификации коморбидных патологий и требует междисциплинарного подхода. Кроме того, отсутствие комплексных подходов к вопросам формирования сочетанной соматической патологии и оценке состояния здоровья детей в условиях негативного

воздействия химических факторов окружающей среды являются главной причиной перехода функциональных нарушений в хроническую патологию, а также недостаточной эффективности лечебно–профилактических мероприятий.

К настоящему моменту утверждены клинические рекомендации, протоколы и стандарты лечения наиболее часто встречаемых заболеваний в детском возрасте, однако они не учитывают нарушения состояния здоровья, обусловленные воздействием химических факторов окружающей среды [35, 58, 60, 80, 88, 91, 115, 154, 193]. В регионах аэрогенного химического техногенного загрязнения существует необходимость в проведение специализированных лечебно–профилактических программ, направленных на предупреждение развития и прогрессирования сочетанных заболеваний, ассоциированных с химическими факторами окружающей среды.

Все выше изложенное свидетельствует об актуальности совершенствования научно–методических подходов к анализу и оценке влияния техногенных химических веществ на формирование коморбидных состояний у детей и разработке дифференцированных профилактических программ, направленных на предупреждение развития и прогрессирования сочетанных заболеваний, ассоциированных с воздействием загрязнением окружающей среды.

Цель исследования: совершенствование методологии гигиенического анализа и профилактики формирования у детей заболеваний органов дыхания и коморбидной патологии, ассоциированных с воздействием химических факторов окружающей среды.

Задачи исследования:

1. Анализ заболеваемости болезнями органов дыхания, сердечно–сосудистой и нервной системы населения Российской Федерации в регионах с различным уровнем санитарно–гигиенического состояния окружающей среды.
2. Гигиеническая характеристика качества окружающей среды приоритетных территорий и оценка риска развития у детей заболеваний органов дыхания, сердечно–сосудистой и вегетативной нервной системы, ассоциированных с загрязнением атмосферного воздуха.
3. Оценка развития заболеваний дыхательной системы и коморбидной патологии в возрастном аспекте у детей, проживающих в условиях загрязнения атмосферного воздуха, по результатам когортного исследования.

4. Выявление особенностей патогенетических механизмов развития заболеваний дыхательной системы и коморбидной патологии у детей на основе анализа мембранно–клеточных и внутриклеточных медиаторных взаимодействий, метаболических отклонений, ассоциированных с аэрогенным воздействием техногенных химических веществ.
5. Детерминация индикаторных и маркерных показателей и закономерностей формирования негативных эффектов на основе анализа патогенетических причинно–следственных связей с факторами экспозиции.
6. Обоснование методологических подходов к разработке системы профилактики у детей заболеваний органов дыхания и коморбидной патологии с учетом факторов риска и особенностей течения в условиях аэрогенного воздействия техногенных химических веществ.
7. Разработка и внедрение гигиенических рекомендаций по совершенствованию управления риском формирования заболеваний органов дыхания и коморбидной патологии, ассоциированных с аэрогенным воздействием химических факторов окружающей среды.

Научная новизна исследования. Представлены принципы методологии гигиенического системного анализа, направленные на установление связи развития у детей заболеваний органов дыхания и коморбидной патологии с воздействием химических факторов окружающей среды.

Предложена классификация субъектов Российской Федерации в разрезе показателей заболеваемости, смертности в классах «болезни органов дыхания», «болезни системы кровообращения» населения, ассоциированных с показателями состояния окружающей среды.

Установлены неприемлемые уровни риска развития у населения болезней дыхательной системы (НІсh до 95,0), заболеваний системы кровообращения (ТНІсh до 5,1), патологии центральной нервной системы (ТНІсh до 55,7) и нарушений иммунной системы (ТНІсh до 5,9) при длительном многокомпонентном загрязнении атмосферного воздуха техногенными химическими соединениями.

Выявлены особенности формирования и патоморфоза заболеваний органов дыхания и коморбидной патологии в возрастном аспекте в когорте детей, проживающих

в условиях хронического многокомпонентного загрязнения атмосферного воздуха различными техногенными химическими соединениями.

Доказаны особенности, закономерности и механизмы развития хронических респираторных заболеваний и сочетанной патологии в условиях негативного длительного аэрогенного влияния техногенных химических факторов у детей с повышенным содержанием в крови химических веществ, в основе которых лежат окислительный стресс, нарушение клеточного метаболизма и регуляции, хроническое воспаление, сенсбилизация, которые приводят к различным нарушениям функции внешнего дыхания, вегетативного гомеостаза и иммунному дисбалансу.

Разработан алгоритм оценки риска развития коморбидной патологии, ассоциированной с техногенными химическими факторами, на основе последовательного изучения параметров математических моделей и причинно-следственных связей с выделением критериев индикаторных и маркерных показателей ответа.

Впервые установлены и валидированы индикаторные и маркерные показатели, закономерности развития негативных эффектов в виде болезней органов дыхания и коморбидной патологии у детей, являющиеся ключевыми патогенетическими механизмами и связанные с длительной многокомпонентной экспозицией техногенных химических веществ.

Предложена, научно обоснована и интегрирована в практическую деятельность модель системы профилактики, направленная на минимизацию риска формирования и прогрессирования у детей заболеваний органов дыхания и коморбидной патологии, ассоциированных с негативным аэрогенным воздействием техногенных химических соединений.

Теоретическая и практическая значимость работы. Предложенные принципы методологии гигиенического системного анализа расширяют представление об особенностях и закономерностях механизмов формирования заболеваний, ассоциированных с аэрогенными химическими факторами окружающей среды.

Использование классификации субъектов Российской Федерации по уровню заболеваемости населения болезнями органов дыхания и системы кровообращения, смертности в этих классах, ассоциированных с показателями состояния окружающей среды, позволит дифференцировано осуществить мероприятия по управлению риском.

Внедрение разработанной системы оценки риска развития коморбидных состояний, обусловленных многокомпонентным действием техногенных химических факторов окружающей среды, обеспечит установление причинно–следственных связей негативных эффектов со стороны здоровья с экспозицией химических веществ. На основании полученных результатов исследования рекомендованы индикаторные и маркерные показатели для раннего выявления у детей ассоциированных сочетанных заболеваний. Определение степени коморбидности позволяет прогнозировать индивидуальный и популяционный риск формирования экологически обусловленной коморбидной патологии, используемый для доказательств причинения вреда здоровью при проведении санитарно–эпидемиологических исследований, расследований и экспертиз.

Предложенная модель системы профилактики используется при проведении медико–профилактических мероприятий и позволяет снизить риск формирования и прогрессирования у детей заболеваний органов дыхания и сопутствующей патологии, ассоциированных с негативным многокомпонентным аэрогенным воздействием техногенных химических соединений.

Результаты исследования позволяют разработать комплекс мер по управлению рисками здоровью населения, включающих организационные, санитарно–эпидемиологические и медико–профилактические мероприятия для населения на территориях с многокомпонентным воздействием техногенных химических факторов окружающей среды.

Методология и методы исследования. Методология исследования базировалась на концептуальном системном подходе к оценке и анализу воздействия техногенных химических факторов окружающей среды на здоровье экспонированного населения с установлением причинно–следственных связей формирования у детского населения коморбидных состояний. Для достижения поставленной цели работы использован комплекс гигиенических, эпидемиологических, социологических, клинических, параклинических (функциональных, инструментальных гематологических, биохимических, иммуноферментных, иммунологических), статистических методов; химико–аналитического, кластерного и системного анализа; методы оценки риска здоровью населения, связанного с воздействием техногенных химических факторов.

Основные положения, выносимые на защиту:

- Принципы методологии гигиенического системного анализа являются адекватными для установления связи развития у детей заболеваний органов дыхания и коморбидной патологии с воздействием химических факторов окружающей среды.
- Выявленные особенности и закономерности патогенетических механизмов формирования заболеваний дыхательной системы и коморбидной патологии у детей с повышенным содержанием в крови химических соединений связаны с развитием окислительного стресса, нарушением клеточного метаболизма и регуляции, хроническим воспалением, сенсibilизацией и проявляются различными нарушениями функции внешнего дыхания, вегетативного гомеостаза, гепатобилиарными дисфункциями и иммунным дисбалансом
- Созданная система оценки риска развития коморбидных состояний, ассоциированных с негативным аэрогенным многокомпонентным воздействием техногенных химических соединений, позволяет количественно оценить детерминацию индикаторных и маркерных показателей негативных эффектов, обусловленных факторами экспозиции, и установить причинно–следственные зависимости.
- Разработанная научно–обоснованная модель системы профилактики направлена на минимизацию риска формирования и прогрессирования у детей заболеваний органов дыхания и коморбидной патологии, ассоциированных с негативным аэрогенным воздействием техногенных химических соединений.

Степень достоверности и апробация результатов. Уровень достоверности результатов диссертационного исследования основывается на проверяемых открытых данных. Для подтверждения основной концептуальной гипотезы применены адекватные современные методы сбора, обработки, анализа информации с использованием математического моделирования и оценки биологического правдоподобия, соответствующие поставленным целям и задачам исследования. Степень достоверности полученных результатов и обоснованность выводов работы определяется масштабом эпидемиологических, гигиенических исследований (проведен анализ 85 субъектов Российской Федерации по трем классам заболеваний, более 60 показателям качества окружающей среды, более 34 тыс. единиц информации; 5 территорий Пермского края углубленно – более 30 показателей заболеваемости, более 60 показателей качества

окружающей среды, более 820 тыс. единиц информации), длительностью периода наблюдения (2005–2017 гг.), репрезентативностью выборочных совокупностей при углубленных эпидемиологических исследованиях (обследовано 2267 детей, включая 207 человек когортного наблюдения), воспроизводимостью полученных результатов. Проанализировано более 330 эпидемиологических, санитарно–гигиенических, клинических, функциональных, лабораторных показателей (более 1,2 млн. единиц информации). Проведена апробация разработанной методологии, полученных результатов исследования и модели системы профилактики.

Материалы диссертационной работы представлены на 22 международных и всероссийских научных мероприятиях: XI Всероссийском съезде гигиенистов и санитарных врачей, проведенном в Москве в 2012 г.; VI Всемирном конгрессе по иммунопатологии и респираторной аллергии; VIII съезде аллергологов и иммунологов СНГ; V съезде иммунологов России – Москва, 15–18 сентября 2011 г.; XVI Конгрессе педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии» – Москва, 24–27 февраля 2012 г.; IV Конгрессе педиатров стран СНГ «Ребенок и общество: проблемы здоровья, развития и питания» – Львов, Украина, 25–26 апреля 2012 г.; Конгрессе педиатров Урала – Екатеринбург, май 2012 г.; XVII Российский конгрессе «Гепатология сегодня» – Москва, 19–21 марта 2012 г.; XV Юбилейном международном Славяно–Балтийском научном форуме «Санкт–Петербург – Гастро–2013» – 13–15 мая 2013 г.; III Международной научно–практической конференции «Состояние окружающей среды и здоровье населения» – Курган, 5–6 апреля 2011 г.; XV Международной научной конференции «Family health in the XXI century» – Торремолинос–Пермь, 2011 г.; III Международной конференции «Excellence in Pediatrics» – Стамбул, 30 ноября–3 декабря 2011 г.; IV Всероссийской научно–практической конференции с международным участием «Актуальные направления развития социально–гигиенического мониторинга и анализа риска здоровью» – Пермь, 15–17 мая 2013 г.; XIII Международной конференции по качеству воздуха в помещениях и климату «Indoor Air 2014» – Гонг–Конг, 7–12 июля 2014 г.; V, VI, VII Всероссийских научно–практических конференциях с международным участием «Актуальные проблемы безопасности и оценки риска здоровью населения при воздействии факторов среды обитания» – Пермь, 2014, 2015, 2016 гг.; Всероссийской научно–практической конференции с международным участием «Дети и общество: социальная реальность и

новации» – Москва, 23–24 октября 2014 г.; VII Ежегодной Международной научно–практической конференции «Актуальные вопросы медицины» и «Спутниковый форум по общественному здоровью и политике здравоохранения» – Баку, 2–3 мая 2018; VIII, IX Всероссийских научно–практических конференциях с международным участием «Актуальные вопросы риска при обеспечении санитарно–гигиенического благополучия населения и защиты прав потребителей» – Пермь, 2018, 2019 гг.; Всероссийской конференции «Общие закономерности формирования профессиональных и экологически обусловленных заболеваний: патогенез, диагностика, профилактика» – Ангарск, 1–2 октября 2014 г.; Научно–практической краевой конференции, посвященной 95–летию Городской детской клинической больницы № 3 «Актуальные вопросы педиатрии» – Пермь, 14 апреля 2018 г.

Внедрение результатов исследования. Материалы диссертационного исследования были использованы при подготовке документов федерального уровня: Отраслевой научно–исследовательской программы Роспотребнадзора на 2011–2015 гг. «Гигиеническое обоснование минимизации рисков для здоровья населения России» (утверждена 21.12.10) (раздел 6, п. 6.9) в рамках выполнения НИР «Научно–методическое обоснование и стандартизация способов профилактики заболеваний и оздоровления детей в условиях воздействия факторов риска среды обитания и образа жизни» (регистрационный номер 01201154017); Отраслевой научно–исследовательской программы Роспотребнадзора на 2016–2020 гг. «Гигиеническое научное обоснование минимизации рисков здоровью населения России» (утверждена 13.01.16) (раздел 1, п. 1.1.13) в рамках выполнения НИР «Научно–методические обоснование технологий профилактики для задач управления риском развития заболеваний дыхательной и сердечно–сосудистой систем у детей на территориях техногенного загрязнения» (регистрационный номер АААА–А16–116041410171–3) и НИР «Изучение влияния акролеина в атмосферном воздухе на развитие заболеваний органов дыхания у детей» (регистрационный номер АААА–А17–117033010071–4); Федеральной целевой программы на 2009–2014 гг. «Национальная система химической и биологической безопасности Российской Федерации» (утверждена 27.10.08); государственных докладов «О санитарно–эпидемиологическом благополучии населения в Российской Федерации» в 2017–2018 гг.; методических рекомендаций «Профилактика заболеваний органов дыхания у детей, проживающих в условиях загрязнения атмосферного воздуха

формальдегидом» (утверждены: протокол № 6 ученого совета ФБУН «ФНЦ медико–профилактических технологий управления рисками здоровью населения» от 20.06.2012); методических рекомендаций МР «Медико–профилактические технологии минимизации индивидуального и популяционного риска формирования у детей заболеваний органов дыхания аллергической природы, ассоциированных с аэрогенным воздействием алифатических альдегидов» (утверждены: протокол № 7 ученого совета ФБУН «ФНЦ медико–профилактических технологий управления рисками здоровью населения» от 30.05.2018).

Результаты исследования использованы при подготовке документов регионального уровня: государственных докладов «О состоянии и охране окружающей среды Пермского края» в 2017–2018 гг. (раздел «Медико–экологические показатели здоровья населения»); методических рекомендаций «Профилактика переменного иммунодефицита у детей, проживающих в условиях загрязнения атмосферного воздуха формальдегидом и ароматическими углеводородами (бензол)» (утверждены: протокол № 15 ученого совета ФБУН «ФНЦ медико–профилактических технологий управления рисками здоровью населения» от 13.11.2014); «Гигиенические и медико–биологические критерии установления вреда здоровью причиненного нарушением нормативных требований к качеству атмосферного воздуха по содержанию ароматических углеводородов (бензол) и формальдегида (развитие хронических воспалительных заболеваний носоглотки у детей)» (утверждены: протокол № 7 ученого совета ФБУН «ФНЦ медико–профилактических технологий управления рисками здоровью населения» от 15.09.2015); информационно–методических писем «Медико–биологические критерии нарушений дыхательной и сердечно–сосудистой системы у детей, проживающих в условиях неблагоприятного воздействия факторов среды обитания (взвешенные частицы, фенол, формальдегид), для задач по установлению вреда здоровью» (утверждено: протокол № 9 ученого совета ФБУН «ФНЦ медико–профилактических технологий управления рисками здоровью населения» от 30.06.2016); «Профилактика переменного иммунодефицита у детей, проживающих в условиях загрязнения атмосферного воздуха формальдегидом и ароматическими углеводородами (бензол)» (утверждены Приказом зам. руководителя № 97 от 26.04.17); пособий для врачей «Особенности диагностики хронических заболеваний органов дыхания у детей, проживающих в условиях воздействия мелкодисперсной пыли» (утверждено: протокол

№ 6 ученого совета ФБУН «ФНЦ медико–профилактических технологий управления рисками здоровью населения» от 08.05.2014); «Программа специализированной медицинской помощи детям с хроническими бронхитом, проживающим на территориях санитарно–гигиенического неблагополучия» (утверждено: протокол № 19 ученого совета ФБУН «ФНЦ медико–профилактических технологий управления рисками здоровью населения» от 11.12.2015); «Диагностика у детей хронических аллергических ринитов, ассоциированных с воздействием формальдегида» (утверждено: протокол № 5 ученого совета ФБУН «ФНЦ медико–профилактических технологий управления рисками здоровью населения» от 28.05.2015); «Диагностика морфо–функциональных нарушений миокарда у детей с заболеваниями органов дыхания, ассоциированными с воздействием неблагоприятных факторов среды обитания» (утверждено: протокол № 10 ученого совета ФБУН «ФНЦ медико–профилактических технологий управления рисками здоровью населения» от 20.11.2015); учебных пособий «Профилактика техногенно–обусловленной патологии. Сердечно–сосудистые заболевания» (Издательство Пермского государственного национального исследовательского университета, 2018, 120 с., в составе авторского коллектива), «Профилактика техногенно–обусловленной патологии. Заболевания органов дыхания» (Издательство Пермского государственного национального исследовательского университета, 2018, 104 с., в составе авторского коллектива).

Результаты диссертационной работы внедрены в практическую деятельность Управлений Роспотребнадзора по Пермскому краю (акт внедрения от 13.05.2019), Красноярскому краю (акт внедрения от 07.05.2019), Иркутской области (акт внедрения от 08.05.2019), Федерального бюджетного учреждения здравоохранения «Центр гигиены и эпидемиологии в Пермском крае» (акт внедрения от 13.05.2019), и используются специалистами ФБУН «ФНЦ медико–профилактических технологий управления рисками здоровью населения» в научно–исследовательской работе при разработке нормативно–методических документов. Результаты исследования используются при разработке и реализации профилактических программ у детей, проживающих на территориях негативного аэрогенного влияния техногенных химических факторов, в ГБУЗ ПК «Краевой детской клинической больнице» (акт внедрения от 20.05.2019), отделе гигиены детей и подростков ФБУН «ФНЦ медико–профилактических технологий управления рисками здоровью населения» (акт внедрения от 13.05.19) и на

базе загородного оздоровительного лагеря «Новое поколение» (акт внедрения от 29.04.19).

Материалы диссертационного исследования используются в педагогическом процессе на кафедрах гигиены, педиатрии ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России (акт внедрения от 07.05.2019); на кафедре экологии человека ФГБОУ ВО «Пермского государственного национального исследовательского университета» при подготовке студентов биологического факультета (акт внедрения от 16.05.2019); в аспирантуре ФБУН «ФНЦ медико–профилактических технологий управления рисками здоровью населения».

Материалы исследований защищены авторским правом в 11 патентах на изобретение РФ (№ 2478395 от 10.04.2013; № 2546528 от 10.04.2015; № 2546525 от 10.04.2015; № 2546523 от 10.04.2015; № 2555341 от 10.07.2015; № 2619873 от 18.05.2017; № 2612861 от 13.03.2017; № 2618469 от 03.05.2017; № 2616530 от 17.04.2017; № 2674234 от 05.12.2018; № 2682116 от 27.03.2019).

Личный вклад автора. В исследованиях, включенных в диссертационную работу, автором выполнена постановка концептуальной цели и задач, выбор и обоснование методологии поискового исследования; сбор и формирование базы данных, статистическая обработка первичных материалов, анализ, обобщение и интерпретация их результатов; разработка, апробация и оценка эффективности профилактических программ; формулировка основных положений, выводов и практических рекомендаций. Разработка и реализация нового подхода к оценке коморбидных состояний выполнена при непосредственном участии или лично автором. При планировании, организации и проведении исследований более 80% представленных данных получены лично автором.

Публикации. Материалы диссертационного исследования представлены в **60** публикациях: **15** статей в ведущих научных рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации по шифру специальности 14.02.01, из них **7** работ в журналах, индексируемых в базах данных «Scopus»; **2** монографии (Издательство Книжный формат, 2011, рус., 489 с., соавтор 1,4 глав; Издательство Пермского национального исследовательского политехнического университета, 2014, рус., 738 с., соавтор главы 3); получено **11** патентов на изобретение.

Структура и объем диссертации. Диссертационное исследование изложено на 372 листах машинописного текста, содержит 365 литературных источников, включая 160 иностранных, проиллюстрировано 74 таблицами, 54 рисунками и состоит из введения, основной части, включающей обзор литературы, методологию и методы исследования, шести глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и приложений.

ГЛАВА 1. СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ БОЛЕЗНЕЙ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ И КОМОРБИДНОЙ ПАТОЛОГИИ У ДЕТЕЙ В УСЛОВИЯХ ВОЗДЕЙСТВИЯ ХИМИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ

1.1. Актуальность проблемы нарушений состояния здоровья у детей в Российской Федерации

Сохранение и укрепление здоровья населения является стратегической задачей в социальной государственной политике Российской Федерации. Особая роль отводится защите здоровья детского населения, что было не раз подчеркнуто в Указах Президента и документах Правительства Российской Федерации [10, 12, 93, 94, 110].

В современной России за последние десять лет отмечается стабилизация основных показателей здоровья детского населения, что обусловлено планомерным проведением государственной политики в области охраны здоровья детей, направленных на стимуляцию и социальную поддержку материнства и детства [10–12, 48, 93, 94, 110]. После реализации «Национальной стратегии действий в интересах детей» в 2012–2017 гг. важность дальнейшего развития направленности внимания государства на решение вопросов оптимального здоровьесбережения, благополучия, роста и развития детей подчеркнуто в Указе Президента России (№ 240 от 29.05.2017), в котором 2018–2027 гг. объявлены Десятилетием Детства. В соответствии с этим распоряжением Правительства Российской Федерации (№ 1375–р от 06.07.2018) утвержден План основных мероприятий в рамках Десятилетия Детства до 2020 года, который включает вопросы обеспечения комфортной и безопасной среды для жизни, создание необходимых условий для охраны и укрепления здоровья детей с акцентом на профилактическую направленность проводимой деятельности [10, 93].

Данные эпидемиологических исследований последних лет свидетельствуют о наличии тенденций к повышению уровня заболеваемости отдельными нозологическими формами, росту распространенности хронической патологии и снижению состояния здоровья детей и подростков в Российской Федерации [10, 24, 48, 97, 99, 109, 129, 130, 171, 182]. Отмечено, что каждый третий ребенок уже с периода новорожденности имеет различные болезни и отклонения в состоянии здоровья. В дошкольном возрасте у $\frac{2}{3}$ детей нарастают нарушения морфофункционального состояния, в 17–20% случаев

регистрируются хронические заболевания и лишь 22,0–32,7% детей, в среднем, имеют I группу здоровья (практически здоровы) [9, 10, 24, 48, 61, 86, 101, 108, 129, 142, 157, 160, 180]. Согласно результатам диспансеризации в период школьного обучения количество здоровых учащихся снижается до 0,7–2%, распространенность морфофункциональных отклонений увеличивается на $\frac{1}{3}$, а рост хронической патологии составляет 13,7–45,7% [10, 28, 48, 93, 130, 142, 160, 161, 166]. Наметилась отчетливая тенденция за последнее десятилетие к заметному увеличению распространенности хронических заболеваний (у детей до 14 лет на 23%, у подростков до 18 лет на 26%) [24, 61, 74, 130]. Учитывая, что хроническая соматическая патология у взрослых берет начало еще в детском возрасте и в дальнейшем приводит к снижению качества их жизни, уровню трудовой активности, актуальной является задача своевременной диагностики и профилактики развития функциональной и органической патологии у детей.

В современном мире распространенность болезней органов дыхания сохраняет ведущую позицию среди всех групп населения. В структуре общей заболеваемости детского и подросткового населения в разные возрастные периоды на болезни органов дыхания (первое ранговое место) приходится 45,8–59,4%, при этом ежегодно отмечается на 4–5% прирост показателя. Среди всех болезней дыхательной системы в детском возрасте доминируют острые респираторные заболевания [10, 24, 71, 130, 156]. Особую группу составляют длительно и часто болеющие дети (15–30% от общего количества детского населения), за счет которых сохраняется высокий уровень болезней дыхательной системы и чаще формируется хроническая патология [46, 119]. Эпидемиологические исследования последних лет свидетельствуют о росте распространенности хронической бронхолегочной патологии в детском возрасте, среди которой основная доля приходится на бронхиальную астму [59, 108, 163]. По некоторым данным распространенность бронхиальной астмы достигает 10–12% среди детей [41, 63, 108]. Среди хронической патологии ротоносоглотки наиболее часто встречается хронический тонзиллит, при этом количество детей с этой патологией снижается практически в 2 раза к подростковому возрасту [5, 6, 18, 35, 48, 157, 158, 169].

За последние два десятилетия среди детей всех возрастов произошел рост числа болезней органов пищеварения, системы кровообращения, эндокринной, костно-мышечной системы и соединительной ткани, патологии органов зрения [24, 27, 48, 61, 97, 129, 130, 142, 160, 199]. В структуре детской заболеваемости болезни желудочно-

кишечного тракта занимают второе ранговое место, при этом более $\frac{2}{3}$ приходится на неинфекционные поражения гепатобилиарной системы [48, 80]. Согласно проведенным ранее исследованиям у половины детей с хроническим гастродуоденитом, язвенной болезнью желудка или двенадцатиперстной кишки регистрируются дисфункции желчевыводящих путей. По результатам лонгитудинальных наблюдений школьников показано, что за десятилетний период обучения доля хронических болезней пищеварительной системы возрастает более, чем в 2 раза [142, 166, 187].

Обращают на себя внимание неблагоприятные тенденции в распространенности функциональных нарушений нервной системы у детей и подростков, особенно в школьном возрасте. По данным диспансеризации школьников частота невротических, астенических расстройств, вегето–сосудистой дистонии, головных болей напряжения увеличивается к выпускным классам в 1,3 раза, неврозов – в 2, 0 раза и более [2, 3, 29, 48, 61, 72, 93, 142, 160, 168].

Среди общей заболеваемости на долю болезней кровообращения детского населения приходится до 2,3% (13 ранговое место), с возрастом происходит нарастание данной патологии практически в 1,5 раза [61, 129, 161]. С начала 2000–х гг. произошло изменение структуры кардиоваскулярной патологии у детей. На первое место вышли функциональные нарушения сердечно–сосудистой системы (пролапс митрального клапана, малые аномалии развития сердца, функциональная кардиопатия, нарушения сердечного ритма, артериальная гипертензия). Высокая распространенность расстройств системы кровообращения отмечена уже у школьников среднего звена обучения [42, 48, 93, 103, 129, 130, 161, 185].

Таким образом, научные результаты эпидемиологических исследований свидетельствуют о неблагоприятных тенденциях динамики показателей состояния здоровья детского населения, характеризующиеся увеличением функциональных отклонений различных систем, ростом частоты хронических заболеваний и снижением числа практически здоровых детей. Выявленные тренды современного состояния здоровья детей отражают действие различных факторов, участвующих в формировании распространенности заболеваемости, к которым относятся и экологические факторы риска.

1.2. Состояние проблемы заболеваний органов дыхания и коморбидной патологии

Согласно данным лонгитудинальных исследований за последние 15–20 лет у детей возросла распространенность сочетанной патологии. Отмечено, что множественные морфофункциональные нарушения (3–4 отклонения и более) имеют в среднем $\frac{2}{3}$ детей не зависимо от возраста, а число хронических болезней увеличивается с наличия 2 заболеваний у дошкольника и младших школьников до 3–4 нозологий у старшеклассников [11, 48, 61, 93, 142, 160, 182]. Известно, что большинство хронических заболеваний имеют многофакторный характер и отличаются системностью поражения организма. Совокупность патологических состояний в ряде клинических исследований рассматривается как коморбидность [7, 13, 31, 39, 40, 42, 62, 75, 111, 113, 115, 186, 187, 193, 231, 240, 246, 250, 264, 339, 342, 357].

Изначально коморбидные состояния изучались у взрослого населения, что связано с высокой распространенностью у них ряда хронических заболеваний, сочетание которых увеличивали частоту инвалидизации, снижали качество и продолжительность жизни, приводили к социально–экономическим потерям [13, 17, 22, 47, 114, 150, 186, 196, 206, 227, 245, 247, 258, 264, 265, 291, 326, 355]. В научных исследованиях с начала XXI века отмечено, что с возрастом происходит нарастание коморбидной патологии, если в детском и подростковом возрасте она встречается у каждого десятого пациента, то после 80 лет ее регистрируют в 80%, а по некоторым данным в 98% случаев [22, 23, 47, 113, 114, 310, 316, 342]. Совместное существование нескольких заболеваний не только изменяет и маскирует клинические проявления каждого из них, но и усугубляет патофизиологическое течение патологии, что в зрелом возрасте чаще приводит к смертельному исходу [13, 17, 22, 23, 113, 196, 205, 227, 245].

Для оценки прогноза течения заболеваний и определения экономических затрат, связанных с коморбидным статусом, были предложены различного рода индексы (балльные оценки) для определения тяжести состояния и прогнозирования неблагоприятных исходов, среди которых наиболее часто применяемыми индексы Charlson, CDS (Chronic Disease Score), CIRS (Cumulative Illness Rating Scale) [22, 47, 89, 113, 114, 150, 279, 310]. Однако большинство предложенных шкал оценки коморбинности имеют возрастные ограничения, узкий спектр рассматриваемых патологий и разнонаправленность применяемых критериев, не достаточно отражающих

патогенетические механизмы развития сочетанных состояний. В связи с этим, в настоящий момент остается востребованной разработка методов комплексной оценки коморбидности для решения задач по оказанию лечебно–диагностической помощи таким пациентам.

По данным научных исследований среди коморбидных состояний у взрослого населения преобладают кардиоваскулярная патология, метаболический синдром, сахарный диабет, хронические обструктивные болезни легких, болезни пищеварительной системы [1, 13, 17, 23, 31, 47, 77, 89, 114, 150, 151, 186, 196, 217, 227, 233, 240, 246, 265, 310, 315]. В структуре детской полиморбидности наиболее часто встречаются функциональная патология нервной системы, желудочно–кишечного тракта, ЛОР–органов, аллергические заболевания кожи и респираторной системы [4, 7, 39, 40, 42, 44, 62, 69, 70, 75, 88, 104, 111, 165, 174, 185, 187, 231]. Следует подчеркнуть, что в аллергологии широко используется принцип полиморбидности: в детском возрасте в виде «атопического марша» – последовательного развития бронхиальной астмы, начиная с младенчества; у взрослых пациентов в виде наличия аллергического ринита и бронхиальной астмы [7, 17, 62, 115, 186, 193, 194, 231]. Так, в работах Ивановой Н.А. (2014 г.), Абатурова А.Е. (2018 г.) представлено, что у детей, страдающих аллергическим ринитом, риск развития бронхиальной астмы повышается более чем в 3 раза [40, 231]. В других исследованиях представлены результаты высокой частоты встречаемости у детей с бронхиальной астмой до 65-98% случаев хронических гастродуоденитов [70, 187], вегетативных нарушений разной степени выраженности [42, 104, 165].

Изучение причин формирования коморбидности показало многофакторность этиологии сочетанных заболеваний, в основе которых лежат генетическая предрасположенность, хронические инфекции, метаболические изменения, факторы внешней среды и социальный статус [7, 16, 17, 22, 23, 39, 70, 89, 113, 114, 117, 150, 186, 227, 248, 309, 310, 357]. В тоже время, согласно литературным данным, основными группами факторов риска сопряженной патологии у детей являются наследственная предрасположенность (генетическая компонента), перинатальные причины, социально–гигиенические и алиментарные факторы, неблагоприятные экологические воздействия [7, 39, 40].

Изучение общих патогенетических механизмов сопряженных заболеваний остается актуальным и в настоящее время, несмотря на значительное количество работ в этой области. Большинство исследований свидетельствуют о наличии сходных патологических процессов и механизмов в основе сочетания коморбидных состояний, которые, по их мнению, зачастую развиваются одновременно [13, 22, 23, 47, 113, 114, 196]. Представляют несомненный интерес и являются перспективными исследования молекулярно–генетических основ коморбидности, позволяющие выявить специфичность генетического профиля, общие фенотипы развития коморбидных состояний, причинно–следственные связи с учетом молекулярно–генетических и средовых взаимодействий [16, 307, 308, 325]. Исследование молекулярных основ в патогенезе родственных заболеваний, в дальнейшем, может служить основой разработки индивидуального лечения.

В литературе не достаточно представлено работ, посвященных влиянию факторов окружающей среды на формирование коморбидных состояний. В исследовании Исаевой Р.Б. (2007 г.) показаны клинические особенности сочетанной хронической патологии у детей в зависимости от химической и радиационной нагрузки в регионе, сделана попытка прогнозирования этих состояний [67]. Современные исследования рассматривают, в основном, особенности течения заболеваний в неблагоприятных условиях воздействия факторов среды обитания без учета единых механизмов развития сопряженных болезней, обусловленных действием токсикантов [40, 117, 128, 199].

Многофакторность коморбидных состояний проявляется патоморфозом основного и сопутствующих заболеваний, что затрудняет постановку диагноза и, как следствие, осложняет проведение лечебные мероприятия. Многообразие клинических проявлений сочетанных болезней является частой причиной полипрагмазии, которая способствует развитию побочных эффектов, осложнений медикаментозной терапии и может повлечь за собой прогрессирование течения заболеваний, а также снижает приверженность пациентов к назначаемому лечению [13, 17, 23, 31, 40, 47, 77, 89, 114, 150, 151, 186, 196, 199, 227, 246, 302, 310]. В настоящее время существуют клинические рекомендации по диагностике и лечению коморбидных заболеваний в кардиологии, регламентирующие ведение данных пациентов, однако еще не разработано клинических протоколов в педиатрической практике.

Таким образом, для оптимизации эффективного лечения и профилактики коморбидных заболеваний в условиях санитарно–эпидемиологического неблагополучия целесообразно выявление ключевых патогенетических звеньев развития сочетанной патологии, ассоциированной с химическими факторами окружающей среды.

1.3. Актуальность проблемы заболеваемости детей болезнями органов дыхания и сопутствующей патологией на территориях с загрязнением атмосферного воздуха техногенными химическими факторами

Высокие темпы научно–технического прогресса приводят к тому, что в современном мире человек оказывается в несвойственных ему экологических условиях. Формирование здоровья детей происходит под влиянием комплекса факторов окружающей среды, включающих социальные и экологические составляющие.

В промышленно развитых регионах техногенное загрязнение окружающей среды оказывает как прямое влияние, так и опосредованное неблагоприятное воздействие на здоровье человека. Согласно представленным в 2018 году данным Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ), каждый девятый человек на планете находится в условиях повышенного содержания химических примесей в атмосферном воздухе [220, 222, 223, 261, 282, 300, 306, 327, 343, 360–362]. По оценкам, проведенным в мире, загрязнение воздушной среды способствует развитию более 80 различных заболеваний и приводит ежегодно к смерти 7 миллионов человек, в основном от кардиореспираторной патологии. Наибольшей чувствительностью к воздействию аэротоксикантов обладают дети, у которых более трети болезней связаны с факторами экологического риска, при этом наибольшее бремя заболеваний приходится на развивающиеся страны [253, 256, 257, 289, 327].

Распространенность у детей экологически обусловленной патологии колеблется в широких пределах, что зависит не только от характера антропогенного загрязнения окружающей среды, но и от возрастной и индивидуальной чувствительности организма ребенка, уровня и качества медицинской помощи. В крупных промышленных центрах с преимущественно химической и металлургической промышленностью отмечается наиболее высокий риск для здоровья населения. Известно, что действие повышенных концентраций компонентов выбросов предприятий и автотранспортных средств

(взвешенных веществ, оксида и диоксида азота, диоксида серы, ароматических углеводородов, альдегидов, металлов и др.) приводит к повреждению критических органов, в первую очередь, органов дыхания, сердечно–сосудистой и нервной систем [8, 14, 19, 28, 34, 37, 38, 55, 71, 84, 85, 92, 98, 105, 112, 121, 137, 144, 146, 153, 175, 181, 202, 284, 287, 294, 295, 349].

К настоящему времени проведено большое количество исследований, посвященных изучению распространенности болезней дыхательной системы в условиях загрязнения химическими примесями воздушной среды городов, согласно которым показана прямая зависимость респираторной заболеваемости от уровня загазованности атмосферного воздуха. На территориях с техногенной ингаляционной нагрузкой регистрируется повышенная заболеваемость населения острой респираторной патологией, в том числе пневмониями и вирусными инфекциями, а количество часто и длительно болеющих детей в 1,5–3,0 раза выше [19, 38, 98, 112, 197, 219, 257, 273, 324]. Так показано, что на территориях с наличием предприятий металлургического профиля отмечается превышение среднего уровня заболеваемости бронхитами, увеличивается риск развития пневмоний, регистрируется увеличение частоты встречаемости респираторных инфекций до 3,6 раза [46, 59, 71, 108, 116, 119, 147, 156, 163, 218]. Помимо высокой частоты острых респираторных заболеваний в детском возрасте отмечается рост тяжести их течения и длительности на территориях при низкодозовых концентрациях загрязняющих веществ в воздухе. Повышенная реактивность дыхательных путей обусловлена непосредственным раздражающим влиянием оксида углерода, диоксида серы, оксидов азота, взвешенными частицами, фенола, формальдегида и других соединений [14, 38, 74, 98, 101, 135, 191, 204, 232, 244, 281, 293]. В эпидемиологических исследованиях последних лет показано, что риск формирования респираторной патологии в результате воздействия токсикантов атмосферного воздуха может достигать 245,0 [37, 38, 105, 181]. Кроме того, на территориях негативного воздействия аэротоксикантов регистрируется повышенная встречаемость ЛОР–патологии в результате ирритативного действия химических примесей [35, 119, 169].

Результаты многочисленных российских и зарубежных эпидемиологических исследований объективно отражают неуклонное увеличение в индустриальных городах распространенность аллергической патологии, особенно бронхиальной астмы, как среди

взрослого, так и детского населения [4, 25, 41, 59, 63, 88, 176, 194, 203, 230, 239, 262, 266, 281, 301, 319]. Распространенность этого заболевания в промышленных регионах с начала 2000–х годов возросло в 3–4 раза [25, 62, 198, 229, 231, 329, 346]. По данным литературы, в экологически неблагоприятных регионах распространенность бронхиальной астмы среди детского населения в 1,8 раз выше. Показано, что обращаемость детей с бронхиальной астмой в медицинские учреждения коррелирует с содержанием в воздухе фенола, оксида углерода, взвешенных частиц, а проживание в городах с развитой целлюлозно–бумажной промышленностью дает высокие показатели заболеваемости бронхиальной астмой у населения [4, 25, 41, 59, 63, 88, 176, 194, 198, 203, 231, 267, 270].

Наряду с бронхиальной астмой отмечается высокая встречаемость у населения планеты аллергического ринита, которым страдают до $\frac{3}{4}$ горожан. Отмечено, что частота симптомов аллергического ринита увеличивалась с возрастом и наблюдалась в 1,2 раза чаще у детей 13–14 лет по сравнению с младшими школьниками в городе [62, 91, 115, 117, 192, 193, 231]. Крупномасштабные эпидемиологические исследования в РФ, осуществленные за последние 10 лет, выявили увеличение в 4–6 раз заболеваемости аллергическими ринитами [18, 71, 156, 158]. Основными загрязнителями атмосферного воздуха, способствующими развитию аллергической патологии дыхательной системы, являлись пыль, окись углерода, сернистый ангидрид, окислы азота, формальдегид [14, 38, 43, 74, 98, 101, 106, 146, 188, 204, 239, 252, 268].

На современном этапе особенностью течения аллергической патологии является высокая частота сочетанных форм аллергии, склонность к упорному, рецидивирующему течению. Экологическая обстановка, в которой формируются аллергические заболевания, вносит вклад в течение атопического марша. Приведены данные, свидетельствующие о воздействии антропогенных факторов на развитие в раннем детском возрасте аллергических заболеваний, протекающих в сочетанной форме [4, 39, 42, 59, 62, 70, 111, 115, 165, 187, 193, 200, 231, 235, 241, 332]. Почти половина больных имеет аллергическую патологию в виде 2–3 нозологических форм с поражением одной или нескольких систем. До сих пор, несмотря на большой интерес и множество исследований, посвященных аллергической патологии респираторного тракта, проблема ее изучения остается актуальной. По прогнозам ВОЗ, именно атопические состояния

займут первое место в общей структуре соматической неинфекционной заболеваемости XXI века [203, 216, 327, 359].

Частые ОРВИ, повторные острые заболевания дыхательной системы и широкая распространенность аллергических болезней, превышающие в 1,7–2,0 раза показатели на «условно чистых» территориях, служат основными клиническими проявлениями экологически обусловленного снижения иммунологической реактивности [4, 33, 35, 38, 46, 88, 105, 108, 162]. Доказано повреждающее действие аэрополлютантов на механизмы местной иммунной защиты слизистых оболочек органов дыхания, при этом повышенная контаминантная нагрузка способствует формированию патологических иммуно–аллергических и метаболических взаимосвязей, развитию вторичных иммунодефицитных состояний [4, 35, 59, 64, 88, 100, 105, 117, 179, 192, 238, 272, 277, 320, 333].

Вопросам сердечно–сосудистой патологии у детей уделяется особое внимание, что в значительной степени связано с более ранним дебютом кардиоваскулярных болезней. Согласно исследованиям, проведенным на территориях с негативным влиянием промышленных токсикантов, у каждого третьего ребенка диагностируются проявления дезмезинхимозов в виде малых аномалий развития сердца (дополнительных трабекул, фальшхорды в полости камер сердца, пролапс митрального клапана) [42, 74, 98, 129, 161, 170, 176, 181, 185]. А загрязнение атмосферного воздуха диоксидом серы, фенолом, ароматическими углеводородами и бенз(а)пиреном приводит к вегетативным дистониям, нарушениям ритма и проводимости сердца в 1,5–2,0 раза чаще, чем на территориях экологического благополучия [44, 74, 96, 147, 148, 165, 174, 188, 199]. В последние двадцать лет проведены масштабные исследования по изучению влияния мелодисперсных частиц на развитие заболеваний системы кровообращения, показано, что они значительно повышают риск заболеваемости и смертности от кардиоваскулярных причин у взрослого населения [148, 153, 331, 345, 364, 365]. В зарубежных обзорах показаны краткосрочные и долгосрочные эффекты влияния РМ и химических примесей, содержащих углеводороды, соединения серы, нитраты, аммиак, выявили на сердечно–сосудистую систему [207–209, 215, 226, 269, 271, 283, 288, 313, 328, 334, 336, 338, 348, 354, 358]. В большинстве случаев вегетативные дисфункции, чаще всего проявляющиеся в подростковом возрасте, служат индикатором метаболических нарушений, которые при воздействии разнообразных неблагоприятных

химических факторов могут привести в молодом возрасте к развитию ишемической болезни сердца, атеросклероза или артериальной гипертензии [2, 29, 60, 168, 183, 224, 280, 290, 298].

В настоящее время существует небольшое количество исследований, изучающих длительное воздействие малых доз токсикантов, в том числе металлов, в условиях крупных промышленных городов на темпы нервно–психического развития детей, состояние нервной системы. Однако данные о влиянии ряда химических элементов, в том числе марганца, на когнитивные функции, например на отдельные характеристики весьма противоречивы [106].

В современных условиях также отмечается рост гастроэнтерологической патологии, на промышленно развитых территориях риск ее развития выше в 1,2–1,5 раза [48, 70, 72, 80, 134, 142, 181, 187, 188]. Проживание детей в условиях загрязнения атмосферного воздуха металлами и органическими соединениями увеличивает в 3,6 раза уровень заболеваемости гепато–билиарной зоны. В последние годы у детей в 2,5 раза увеличился удельный вес тяжелых форм язвенной болезни и гастродуоденита с множественными эрозиями, субатрофией слизистой оболочки. Наблюдается рост отдельных форм патологии, ранее редко встречавшейся у детей и подростков, таких как желчнокаменная болезнь, хронический панкреатит, рефлюкс–гастрит, синдром раздраженной толстой кишки и т.п. [80, 187]. Помимо атмосферного загрязнения, немаловажными факторами риска формирования гастритов и патологии гепатобилиарной системы имеет качество питьевой воды.

Таким образом, в настоящее время общепризнанным и доказанным является наличие тесной взаимосвязи состояние здоровья детей с различными химическими факторами среды обитания, которые ухудшают морфофункциональное состояние организма ребенка и повышают риск возникновения хронической патологии. В связи с этим остается актуальным изучение влияния химических техногенных факторов на показатели здоровья детей с целью разработки и внедрения доступных и легко реализуемых методов профилактики, направленных на минимизацию их негативного воздействия техногенно измененной средой обитания.

1.4. Влияние химических техногенных соединений на органы и системы организма человека

К настоящему моменту накоплено достаточное количество данных о влиянии отдельных компонентов окружающей среды на здоровье населения с различным уровнем доказанности. Под влиянием техногенных химических факторов среды обитания происходят функциональные, морфологические, генетические нарушения и патологические изменения в различных органах и системах. Повреждающее действие химических токсикантов начинается с молекулярного и проявляется на различных структурных уровнях.

Загрязненный атмосферный воздух оказывает постоянное непосредственное воздействие на респираторный тракт. Химические раздражители, попадая на слизистую, повреждают эпителий воздухоносных путей с нарушением мукоцилиарного клиренса. Длительное (хроническое) воздействие низкой концентрации загрязняющих веществ в атмосферном воздухе может привести к значительному токсическому повреждению органов дыхания [8, 14, 55, 102, 105, 112, 118, 155, 218, 236, 238, 263, 266, 273, 292, 299, 313, 350–353, 356].

Повреждающее действие химических раздражителей характеризуется развитием гиперпластических, а при длительном воздействии, дистрофических процессов в области носоглотки, с формированием хронического воспаления слизистой носа и гипертрофии лимфоидной ткани миндалин. Воздействие химических поллютантов проявляется в подавлении системы местной противомикробной защиты и формировании хронического воспаления. Слизистые оболочки систем и органов существуют в организме как единая система, имеющая функциональную связь с системным иммунитетом [252, 301]. Лимфоидная ткань, ассоциированная со слизистыми оболочками дыхательных путей, является компонентом ретикулоэндотелиальной системы, и осуществляет выраженную барьерную функцию, позволяющую задерживать и фильтровать различные бактерии, химические и механические агенты. Лимфоидные органы глотки ребенка отвечают на респираторную антигенную нагрузку значительной гиперплазией [32, 83, 211].

Неорганические соединения поступают в организм в виде аэрозолей с вдыхаемым воздухом и могут всасываться на любом участке слизистой респираторного тракта.

Часть частиц оседают в альвеолах и захватываются макрофагами, а часть может попасть в пищеварительный тракт через носоглотку. Токсическое действие развивается при попадании ионов металлов в клетку, чаще с помощью белков–переносчиков. Острые мельчайшие частицы, попадая на слизистую оболочку, механически ранят ее и вызывают травматическое воспаление. Под действием нерастворимых частиц происходит мобилизация неспецифических бактерицидных систем фагоцитов через усиление образования оксида азота и активных форм кислорода, отражающих развитие оксидативного стресса. [21, 254, 255, 303, 311] Взаимодействие с клеточными структурами приводит к дефициту жизненно важных метаболитов, ингибированию ферментов, нарушению структуры белков (нуклеиновых кислот) и проницаемости клеточных мембран [30, 301].

Летучие органические соединения всасываются преимущественно в альвеолах. Токсическое воспаление бронхолегочного аппарата, возникающее под влиянием токсических газов, сопровождается отеком и клеточной инфильтрацией слизистой оболочки воздухоносных путей, гипер– и дискринией и нарушением мукоцилиарного клиренса. Гиперсекреция биологически активных веществ тучными клетками, альвеолярными макрофагами и другими клетками и стимуляция активности блуждающего нерва может формировать бронхоспазм, сопровождающий воспаление. Ухудшение проходимости бронхов сопровождается извращением реакции бронхов на внешние и внутренние стимулы, т.е. изменениями чувствительности и реактивности бронхов [66, 79, 83, 119, 210, 249, 251, 260, 272, 301, 311, 340].

Большинство факторов, загрязняющих воздух, приводят к функциональным изменениям бронхов, оказывая непосредственное повреждающее действие на бронхи, вызывая первичные изменения чувствительности и реактивности бронхов. В основе патологического процесса в органах дыхания лежит деструкция легочной ткани, обусловленная действием свободных радикалов, которые генерируются активированными фагоцитами [21, 83, 85, 242, 249, 270, 286, 323, 356].

Существенное значение в реализации цитотоксического действия большинства техногенных химических веществ, в том числе ароматических углеводов, альдегидов, фенола, металлов, диоксида азота, взвешенных частиц, играют радикальные механизмы с образованием активных форм кислорода, инициирующие процессы свободно–радикального окисления и угнетающие активность антиоксидантных

ферментов (супероксиддисмутазы, каталазы, глутатион–пероксидазы) [21, 118, 120, 189, 234, 249, 255, 274, 296, 319, 321, 350–353, 358]. Клеточный окислительный стресс сопровождается изменением сигнальных взаимодействий, клеточного дыхания, биохимическими и метаболическими нарушениями, что приводит к развитию гиперплазии, атрофии, апоптоза или гибели клетки [30, 211, 228, 297, 317, 312, 330, 344].

Изменения чувствительности и реактивности бронхов могут возникать первично при непосредственном воздействии агрессивных факторов внешней среды на органы дыхания (двуокись азота, механические ирриганты) и вторично, в результате патогенного воздействия факторов внешней среды на иммунную, нервную и другие системы, нарушения функции которых вызовут изменения чувствительности и реактивности бронхов. Так, раздражение слизистой носа химическими ирритантами изменяет бронхиальное сопротивление, особенно при атопии, через ринобронхиальный рефлекс.

Техногенные химические факторы усиливают иммуногенные свойства аллергенов, что снижает их пороговую дозу, вызывающую сенсибилизацию, и обуславливает более высокие уровни аллерген–специфических иммуноглобулинов. Металлы–аллергены, попадая в тканевую жидкость, связываются с белковыми молекулами, образуя комплексы со свойствами антигенов, и, в дальнейшем, способствует развитию аллергической реакции [21, 200, 212, 254, 255, 238, 286, 301, 305, 314, 347]. Кроме того, аэротоксиканты, такие как формальдегид, при хроническом воздействии способствуют освобождению активированными эозинофилами, нейтрофилами и альвеолярными макрофагами медиаторов воспаления, а также угнетают пролиферации лимфоцитов, приводя к иммунной недостаточности [211, 335, 347]. Иммунодепрессивное действие аэрополлютантов реализует за счет токсичных метаболитов, которые образуются в процессе метаболизма и активации процессов свободно–радикального окисления и вызывают повреждение ДНК, хромосом [219, 249, 350–353]. Увеличение производства цитокинов Th2–ответа в сочетании с подавлением продукции противовоспалительных цитокинов может способствовать развитию атопических заболеваний [162]. Показано, что марганец угнетает T–зависимый гуморальный иммунный ответ, усиливает активность естественных киллеров, снижает продукцию альвеолярными макрофагами фактора, ингибирующего миграцию

лейкоцитов, нарушает иммунологическую резистентность к вирусной и бактериальной респираторным инфекциям.

Цепная реакция липопероксидации клеточных мембран может вызвать окислительное повреждение молекул РНК и ДНК. В ряде исследований доказано наличия генотоксического действия токсикантов (бензола, толуола, формальдегида) на механизмы регуляции экспрессии генов и увеличении частоты хромосомных aberrаций в лимфоцитах периферической крови [211, 259, 275, 278, 241]. Следует также подчеркнуть, что безрадикальные механизмы метаболизма бензола с образованием реактивных метаболитов (мукональдегида и Е,Е–муконовой кислоты), последние через ковалентные связи соединяются с клеточными макромолекулами и влияют на митоз и хромосомный аппарат кроветворных клеток, тем самым угнетения процессы кроветворения [127, 259, 350]. На развитие гематологических нарушений оказывают влияние и другие механизмы, связанные с действием химических токсикантов, это, прежде всего, нарушение баланса витаминов и микроэлементов, участвующих в процессе костномозгового кроветворения и регуляции свертываемости крови [276]. Кроме того, диоксид азота, попадая в организм, способствует образованию метгемоглобина, усиливая явления гипоксии и гипоксемии, а также понижает сопротивляемость детского организма к респираторным инфекциям, обусловленную угнетением фагоцитарной активности альвеолярных моноцитов и продукции ими интерферона. Следует отметить, что при воздействии оксидов азота в крови образуются нитраты и нитриты, которые действуя на артерии вызывают их расширение, снижают кровяное давление, тем самым способствуя развитию гемодинамической и тканевой гипоксии [26, 208, 217].

Значительное количество отечественных и зарубежных исследований, посвящено изучению влияния техногенных химических факторов среды обитания на деятельность сердечно–сосудистой системы [8, 65, 159, 249, 288, 303, 304, 356, 358, 363]. Прямое кардиотоксическое действие большинства токсикантов, в том числе бензола, толуола, фенола, взвешенных частиц, связано, с одной стороны, с активацией пероксидации клеточных мембран и увеличение продукции активных форм кислорода, запускающих провоспалительный процесс, с другой стороны, обусловлен ингибированием антиоксидантных ферментов, нарушением функции митохондриального аппарата клеток и развитием митохондриальной дисфункцией [21, 213, 221, 228, 243, 285, 318,

350, 352, 353]. Все это способствует нарушению электролитного баланса и процессов мембранного транспорта клеток, проявляющихся различными сбоями автоматизма и проводимости деятельности сердечной мышцы. Так например, воздействие $PM_{2,5}$ приводят к вариации генов глутатион-S-трансферазы тета (GSTT1) и гемохроматоза человека (HFE), влияющих на уровень общего гомоцистеина плазмы, который может изменять QT интервалы и вариабельность параметров сердечного ритма [214, 224, 249]. В исследования показано, что органические ароматические углеводороды, непосредственно действуя на миокард, ингибирует синусовый и атриовентрикулярный узлы, что может способствовать формированию эктопических импульсов и запуску фатальных желудочковых аритмий. Кроме того, избыточное поступление металлов в организм приводит к дисбалансу металлов-микроэлементов, что также является дополнительным фактором риска кардиальных нарушений [225, 254].

Техногенные химические факторы согласно теории «ответ на повреждение» также могут влиять на развитие атеросклероза путем формирования эндотелиальной дисфункции и повышения проницаемости стенки сосудов для атерогенных липидов. Учеными установлено, что ванадий участвует в процессах метаболизма, углеводном обмене за влияния на синтез эндогенного холестерина [322]. В ряде научных исследований установлено, что ароматические углеводороды и повышенный уровень взвешенных частиц инициируют нарушение липидного метаболизма с развитием субклинического атеросклероза, коагулопатии со склонностью к тромбообразованию, что увеличивает риск острых кардиоваскулярных событий и развития атеросклероза [217, 249, 322, 344].

Согласно данным литературных источников техногенные химические вещества, обладающие нейротоксичностью, в частности ароматические углеводороды (бензол, толуол) и фенол, вызывают развитие нервно-дистрофического изменения в нервной системе, проявляющиеся полнокровием вещества мозга и его оболочек, мелкими кровоизлияниями. Механизм их нейротоксического действия также связан с активацией свободно-радикального окисления и повреждением клеточных мембран нейронов [26, 127, 249, 254, 296, 350, 352, 353, 356, 358]. Опосредованное действие токсикантов на центральную и периферическую нервную систему происходит в связи с метаболическими нарушениями и изменением баланса нейрогомонов, нейромедиаторов: дофамина, серотонина, глутамата, глутамина и моноаминооксидазы.

В научных наблюдениях показано, что толуол, в частности, вызывает снижение содержания внеклеточного ацетилхолина, изменяет работу потенциал- и лиганд-зависимых ионных каналов, отвечающих за возбудимость нейронов. А воздействие фенола на нейроэндокринную регуляцию (гипофизо-адреналовую, симпатико-адреналовую, холинэргическую системы), вызывая неспецифическую стресс-реакцию в результате стимуляции системы гипофиз-адреналовой системы, приводит к нарушению функционального состояния нервной системы, особенно ее симпатического и парасимпатического отделов [26, 344]. Дисфункции вегетативной нервной системы часто являются индикатором формирующихся метаболических нарушений, провоцирующим множество «сбоев» в гормональной регуляции, что находит отражение в развитии сердечно-сосудистой патологии [29, 44, 60]. В целом, дисфункциональные расстройства вегето-сосудистого тонуса проявляются широким спектром экстракардиальных нарушений. Вегетативная нервная система, являясь посредником между центральной системой и внутренними органами, и регулируя гомеостатические процессы в организме, становится важным органом, отвечающим на средовое воздействие. Клинически дисфункция автономной вегетативной нервной системы проявляется астенией, снижением физической и умственной работоспособности, нарушением биоритмов сна и бодрствования, невротическими расстройствами и функциональными кардиоваскулярными нарушениями [26, 167]. Показано, что поступление в организм толуола может также способствовать снижению памяти, интеллекта, появлению головокружения, проблем с координацией. Учитывая лабильность, повышенную возбудимость и легкую истощаемость у детей нервной системы, формирование висцеро-висцеральных рефлексов у них приводят к нарушениям функции внутренних органов и системы, включая дыхательную, сердечно-сосудистую систему и органы детоксикации, причем ведущую роль играет нарушение центральных корковых механизмов регуляции.

Интересными являются механизмы токсического влияния марганца на центральную нервную систему, который попадает в ЦНС двумя путями: через обонятельные пути напрямую и поступает гематогенно через гематоэнцефалический барьер. Накапливаясь в экстрапирамидных структурах нервной системы, марганец поражает базальные ганглии и нарушает функционирование корково-подкорковых кругов и паллидарно-стволовых связей, что приводит к развитию разнообразных

астено–невротических, вегетативных, когнитивных и неврологических нарушений. Кроме того, этот металл приводит к дисбалансу содержания ацетилхолина и дофамина в синапсах подкорковых узлов и гипоталамуса за счет угнетения адренореактивных и активации холинэргических систем. Изменение синтеза дофамина под действием марганца приводит к образованию 6–гидроксидофамина, который влияет на норадренергические структур, отвечающие за симпатоадреналовую регуляцию адаптивных процессов [254, 314]. Кроме того, неблагоприятное воздействие марганца на нейротрансмиттерные сигнальные пути и обмен в ЦНС глутамата и гамма–аминобутириловой кислоты (ГАМК). При этом, формирующийся дефицит ГАМК, тормозного нейротрансмиттера ЦНС, снижает кровоснабжение головного мозга и повышает возбуждающие эффекты глутамата. Нарушение соотношения процессов возбуждения и торможения в ЦНС служит основой формирования синдрома гипервозбудимости, когнитивных нарушений, вазомоторной недостаточности.

Практически большинство техногенных химических веществ, поступающих в организм различными путями, подвергается биотрансформации в печени, чаще всего путем цитохром–P450–катализируемой реакции, с последующей элиминацией образованных растворимых нетоксических форм через почки и желудочно–кишечный тракт. При этом следует подчеркнуть, что некоторые промежуточные продукты метаболизма токсикантов могут обладать реакционными свойствами, так продуктами метаболизма толуола является бензиловый спирт и бензиловый альдегид, а конечными метаболитами формальдегида – метанол и муравьиная кислота, которые индуцируют образование активных форм кислорода в печени. Длительное воздействие этих соединений способствует дегенеративным изменениям, нарушению клеточной архитектуры в виде печеночной гипертрофии, жировой дистрофии, некроза и фиброза клеток печени [228, 323, 350–353]. Кроме того, в желчевыводящих путях под действием техногенных химических веществ могут возникать холестатические изменения, связанные с нарушением желчеобразования и секреции, усилением проницаемости стенки желчевыводящих протоков, дисфункцией микроворсинок эпителия желчных ходов, что в дальнейшем клинически проявляется развитием желтухи [22, 26, 53, 59–61, 91–93]. В целом, поражение органов желудочно–кишечного тракта не является специфическим проявлением токсичности техногенных химических факторов, поступающих ингаляционным путем. Следует отметить, что длительное постоянное

негативное воздействие химических веществ и напряжение биотрансформационных механизмов печени может с течением времени привести к срыву компенсаторно-приспособительных процессов в печени и развитию патологических реакций [71].

В научных работах, изучающих механизмы токсичности металлов, представлено, что при многосредовом поступлении (с питьевой водой и атмосферным воздухом) тяжелые металлы вызывают деграцию и хронический воспалительный процесс эпителия тонкой кишки, который обусловлен блокированием системы Na^+ , K^+ -АТФазу энтероцитов. Кроме того, действие ряда микроэлементов на слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта способствует нарушению секреторной и моторной функций, так при экспозиции марганца наблюдаются хронические дуодениты со склонностью к атрофии, доказана статистически значимая связь концентрации марганца в крови с морфологическими изменениями в слизистой оболочке двенадцатиперстной кишки [254, 314]. В экспериментальных работах показано, что марганец вызывает повышение метаболической активности гепатоцитов, стромальных структур печени, нарушение ферментативной функции, что связано с реактогенными окислительными свойствами при изменении валентности металла [254].

Таким образом, современные данные убедительно свидетельствуют о неблагоприятном воздействии внешнесредовых химических факторов на развитие заболеваний органов дыхания, иммунной патологии, болезней сердечно-сосудистой и нервной системы. Большинство исследовательских работ посвящено проблемам респираторной и иммунной патологии в детском возрасте, вопросы воздействия вышеперечисленных веществ на деятельность сердечно-сосудистой и нервной системы остаются освещенными недостаточно. Представленные в литературе результаты научных работ изучения воздействия взвешенных частиц, ароматических углеводов, альдегидов, фенола не отражают совместные патогенетические механизмы формирования полиморбидных заболеваний. В тоже время, на основании имеющихся данных, можно предположить, что хроническая экспозиция техногенных химических факторов может иметь общие механизмы развития коморбидных состояний. Установление закономерностей формирования сочетанной патологии, ассоциированной с химическими соединениями окружающей среды, будет способствовать разработке патогенетически обоснованных профилактических мероприятий, позволяющих снизить риск развития и прогрессирования риск-ассоциированных заболеваний.

ГЛАВА 2. МЕТОДОЛОГИЯ, МАТЕРИАЛЫ И ОБЪЕМ ИССЛЕДОВАНИЙ

Для научного обоснования методологии гигиенического анализа формирования у детей нарушений со стороны дыхательной, сердечно–сосудистой, нервной, иммунной и пищеварительной системы, ассоциированных с воздействием химических факторов окружающей среды, проведено обсервационное аналитическое исследование с применением комплекса гигиенических, эпидемиологических, социологических, клинических, параклинических, статистических методов, химико–аналитического и системного анализа.

Этапы проведения научного исследования по совершенствованию методологии гигиенического анализа и профилактики формирования болезней органов дыхания и коморбидной патологии у детей в условиях воздействия техногенных химических факторов представлена на Рисунке 2.1.

Объектами настоящего **исследования** явились качество компонентов окружающей среды (атмосферный воздух, питьевая вода), состояние здоровья населения и дети, проживающие в условиях негативного действия химических факторов окружающей среды.

Предметами исследований явились особенности, зависимости и закономерности взаимодействия химических факторов окружающей среды и организма ребенка, исследование причинно–следственных связей этого взаимодействия, патогенетические механизмы развития нарушений здоровья, ассоциированных с негативным воздействием техногенных химических веществ, система профилактики.

Исследования выполнены в 2011–2017 гг. на базе Федерального бюджетного учреждения науки «Федеральный научный центр медико–профилактических технологий управления рисками здоровью населения» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека.

Анализ заболеваемости населения (все население, дети 0–14 лет, подростки 15–17 лет, взрослые 18 лет и старше) по основным классам болезней в соответствии с Международной статистической классификацией болезней 10–го пересмотра (МКБ–10) проводился по официальным статистическим и информационным материалам Департамента мониторинга, анализа и стратегического развития здравоохранения

Министерства здравоохранения Российской Федерации за период 2013–2017 гг. с расчетом структурно–динамических показателей по регионам РФ (Таблица 2.1).

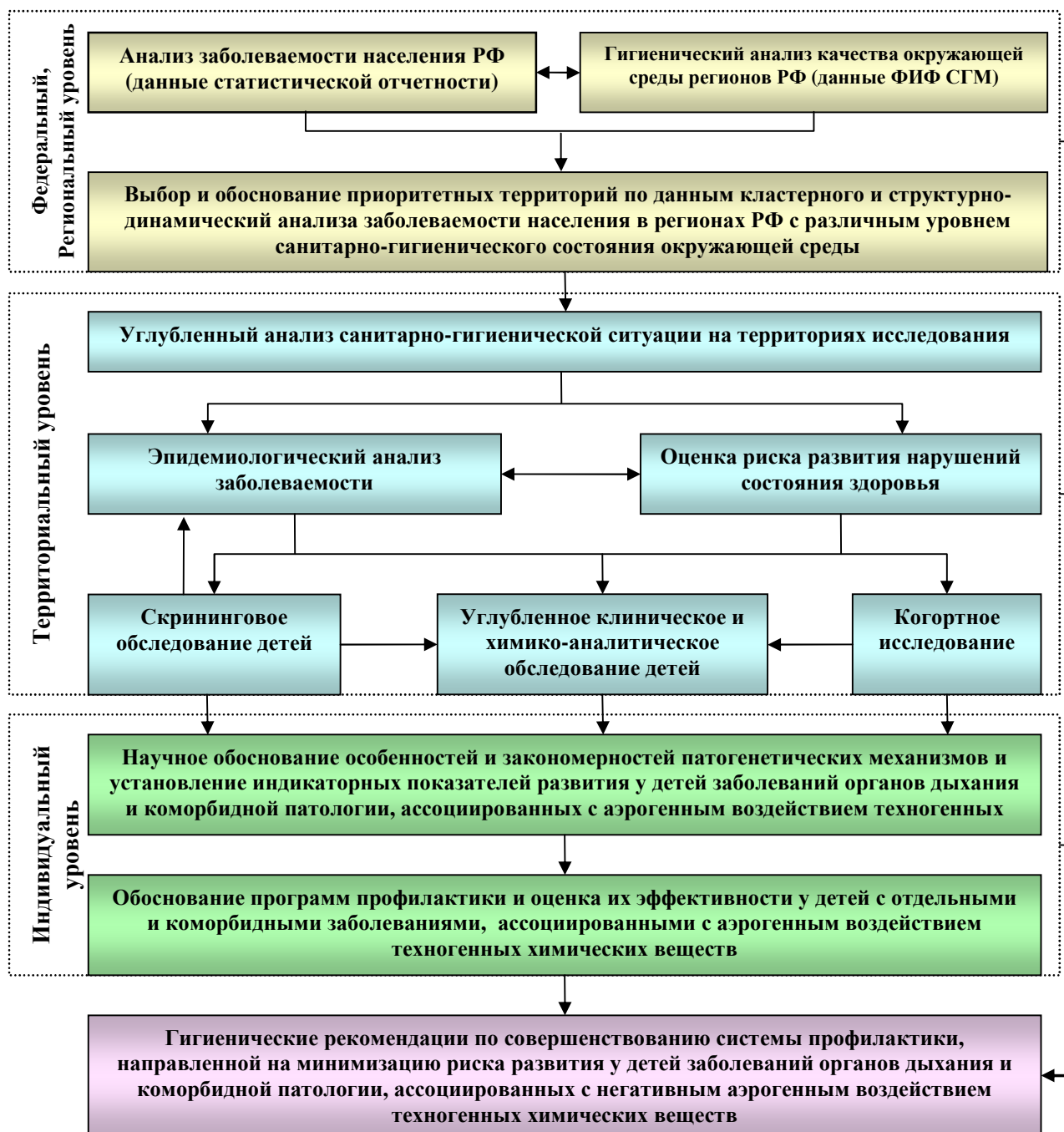


Рисунок 2.1 – Алгоритм научного исследования по совершенствованию гигиенического анализа и профилактики формирования болезней органов дыхания и коморбидной патологии у детей в условиях воздействия техногенных химических факторов

Гигиеническая оценка состояния окружающей среды по субъектам Российской Федерации выполнена по данным Федерального информационного фонда данных социально–гигиенического мониторинга (ФИФ СГМ) и формы федерального

статистического наблюдения № 18 «Сведения о санитарном состоянии субъекта Российской Федерации» за 2013–2017 гг. (Таблица 2.1).

Таблица 2.1 – Объекты, материалы, объемы и методы исследования

Объекты и материалы исследования	Методы исследования	Объем и период исследования
Состояние здоровья населения: медико–демографические показатели, данные статистической отчетности форма № 12 по Российской Федерации	Статистический и структурно–динамический анализ заболеваемости, кластерный анализ	Все возрастные группы, 85 регионов РФ, 15 показателей за 2013–2017 гг., более 9,0 тыс. единиц информации
Качество атмосферного воздуха: данные ФИФ СГМ, Росгидромета, статистической отчетности (формы № 18, 2ТП (воздух)) и натуральных исследований	Расчеты рассеивания примесей, верификация данных натуральных исследований, гигиеническая оценка, пространственно–временной анализ, оценка риска здоровью	85 регионов РФ, 5 территорий Пермского края углубленно, 2010–2016 гг., 35 показателей, более 16 тыс. единиц информации
Качество питьевой воды: данные СГМ, производственного контроля по качеству питьевой воды и натуральных исследований	Санитарно–эпидемиологическая оценка, пространственно–временной анализ, расчет дозовой нагрузки, оценка риска здоровью	85 регионов РФ, 5 территорий Пермского края углубленно, 2010–2016 гг. 30 показателей, более 12 тыс. единиц информации
Риск здоровью детского населения территорий исследования (неканцерогенный, канцерогенный)	Расчет коэффициентов и индексов неканцерогенной опасности (НҚ, НІ), индивидуального и суммарного канцерогенного риска (СR), суммарного индекса опасности при хроническом ингаляционном и пероральном (с питьевой водой) воздействии (ННІснr)	2011–2016 гг., для 21 вещества, более 10 тыс. единиц информации
Состояние здоровья детского населения территорий исследования: данные статистической отчетности (форма № 12), данные ТФОМС Пермского края	Статистический и структурно–динамический анализ показателей, анализ причинно–следственных связей, расчет отношения шансов, относительного риска, разности рисков	5 территорий Пермского края, по 54 показателям, более 820 тыс. единиц информации, 2010–2017 гг.
Дети, проживающие на территориях исследования: данные анкетирования, амбулаторные карты развития детей (форма № 112/у), результаты клинического, лабораторного (общеклинических, биохимических, иммунологических, химико–аналитических исследований) и функционального обследования	Медико–социальное анкетирование, клиническое обследование, химико–аналитические, лабораторные (общеклинические, биохимические, иммунологические) функциональные и инструментальные методы исследования. Когортное исследование. Методы описательной и одномерной статистики, расчет отношения шансов, относительного риска, регрессионный анализ для выявления причинно–следственных связей в системе «экспозиция – маркер экспозиции – лабораторный или функциональный показатель – заболевание».	2267 детей, более 150 показателей, более 290 тыс. единиц информации 2005–2017 гг.
Программы профилактики: данные клинического осмотра детей, результаты лабораторного, функционального исследования	Оценка результатов методами описательной и одномерной статистики	363 ребенка, более 80 показателей, более 29 тыс. единиц информации 2011–2016 гг.

Для выявления зависимости между качеством окружающей среды (атмосферный воздух, питьевая вода) и заболеваемостью населения и определения количества случаев заболеваний, ассоциированных с химическими факторами среды обитания, применяли метод моделирования – модифицированный регрессионный анализ, включающий перебор линейной, квадратичной и экспоненциальной функций для независимых переменных, в соответствии с приложением 2 МР 5.1.0095–14 от 12.12.2014¹. В анализ были включены модели, соответствующие критериям достоверности и адекватности.

Для выделения сходных территории субъектов Российской Федерации по уровню заболеваемости, смертности и состояния окружающей среды использован кластерный анализ (метод k–средних). В качестве переменных для многомерной группировки использовали средние стандартизованные показатели заболеваемости и смертности населения по классам «Болезни органов дыхания» и «Болезни системы кровообращения», уровень загрязнения атмосферного воздуха и воды (% проб, не соответствующих санитарно–гигиеническим нормативам по санитарно–химическим показателям) за 2013–2017 гг.

Для углубленной гигиенической характеристики состояния окружающей среды на примере территорий Пермского края (г.Березники, г.Губаха, г.Чусовой, п.Ильинский, с.Сива) проведены:

- анализ объема выбросов загрязняющих веществ в атмосферу согласно данным ежегодной формы федерального статистического наблюдения № 2–гп (воздух) «Сведения об охране атмосферного воздуха» за 2010–2014 гг.;
- оценка качества атмосферного воздуха в соответствии с ГН 2.1.6.1338–3², СанПиН 2.1.6.1032–01³ по данным мониторинговых наблюдений ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Пермском крае» в рамках санитарно–гигиенического мониторинга в 2010–2015 гг. и натурных исследований, проведённых отделом химико–аналитических методов исследования ФБУН «ФНЦ медико–профилактических технологий управления рисками здоровью» (зав. отделом – д.б.н. Уланова Т.С.) в 2011–2015 гг.;

¹ МР 5.1.0095–14 «Расчет фактических и предотвращенных в результате контрольно–надзорной деятельности экономических потерь от смертности, заболеваемости и инвалидизации населения, ассоциированных с негативным воздействием факторов среды обитания»

² ГН 2.1.6.1338–3 «Предельно допустимые концентрации (ПДК) загрязняющих веществ в атмосферном воздухе населенных мест»

³ СанПиН 2.1.6.1032–01 «Гигиенические требования к обеспечению качества атмосферного воздуха населенных мест»

– оценка качества питьевой воды в соответствии с ГН 2.2.5.1315–03⁴, СанПиН 2.1.4.1074–01⁵ по результатам мониторинговых наблюдений ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Пермском крае» в 2011–2016 гг. и натурных исследований, проведённых отделом химико–аналитических методов исследования ФБУН «Федеральный научный центр медико–профилактических технологий управления рисками здоровью населения» (зав. отделом – д.б.н. Уланова Т.С.) в 2011 и 2014 гг.

Для количественной оценки влияния неблагоприятных факторов окружающей среды использована методология оценки риска для здоровья населения согласно Р 2.1.10.1920–04⁶ «Руководство по оценке риска для здоровья населения при воздействии химических веществ, загрязняющих окружающую среду». В качестве сценария экспозиции принят стандартный сценарий для селитебной зоны – поступление вредных веществ ингаляционным путём с вдыхаемым воздухом и перорально с питьевой водой.

Уровень неканцерогенного риска для здоровья населения при ингаляционном поступлении определяли в отношении (11 веществ) взвешенных веществ, формальдегида, фенола (все исследуемые территории), бензола, диоксида азота, (г.Березники, г.Губаха, территории сравнения), мелкодисперсных частицы РМ₁₀ и РМ_{2,5} (г.Березники, г.Чусовой, территории сравнения), толуола (г.Березники, территории сравнения), ванадия, марганца (г.Чусовой, территории сравнения), метанола (г.Губаха, территории сравнения).

Оценку неканцерогенного риска для здоровья населения при пероральном поступлении химических веществ с питьевой водой проводили в отношении (12 веществ) нитратов, железа, марганца, мышьяка (все исследуемые территории), свинца (г.Чусовой, г.Губаха, территории сравнения), алюминия, цинка, нитритов, цианидов (г.Чусовой, г.Губаха, п. Ильинский), хлороформа (г.Березники, г.Губаха, с.Сива), формальдегида (г.Чусовой, г.Губаха, п. Ильинский), никеля (г.Чусовой).

Определение риска развития канцерогенных эффектов осуществляли с использованием фактора канцерогенного потенциала бензола, формальдегида при ингаляционном поступлении и мышьяка, свинца, хлороформа при пероральном поступлении.

⁴ ГН 2.2.5.1315–03 «Предельно допустимые концентрации (ПДК) химических веществ в воде водных объектов хозяйственно-питьевого и культурно-бытового водопользования»

⁵ СанПиН 2.1.4.1074–01 «Питьевая вода. Гигиенические требования к качеству воды централизованных систем питьевого водоснабжения. Контроль качества»

⁶ Р 2.1.10.1920–04 «Руководство по оценке риска для здоровья населения при воздействии химических веществ, загрязняющих окружающую среду»

Структурно–динамические показатели заболеваемости детского населения на территориях исследования (г.Березники, г.Губаха, г.Чусовой, п.Ильинский, с.Сива) изучали по данным формы федерального статистического наблюдения № 12 «Сведения о числе заболеваний, зарегистрированных у пациентов, проживающих в районе обслуживания медицинской организации» за 2011–2017 гг.

Эпидемиологическую оценку уровня заболеваемости детского населения на территориях исследования проводили по данным персонифицированного учета оплаченных случаев оказания медицинской помощи Территориального Фонда обязательного медицинского страхования Пермского края в 2011 г. и данным скрининговых медицинских осмотров, проведенных врачами–специалистами ФБУН «ФНЦ медико–профилактических технологий управления рисками здоровью» в 2011–2014 гг. В анализ показателей заболеваемости по обращаемости были включены 27227 детей в возрасте 4–12 лет: г.Березники – 13745 человек, г.Чусовой – 6428 человек, г.Губаха – 3221 человек и территории сравнения – 3833 человек. В исследование по данным скрининговых осмотров вошли 1128 детей (г.Березники – 349 человек, г.Чусовой – 280 человек, г.Губаха – 245 человек и территории сравнения – 254 человек). Для количественной оценки связи влияния исследуемых факторов риска с состоянием здоровья исследуемых групп населения рассчитывали отношение шансов (OR) и его статистическую значимость, исходя из значений 95% доверительного интервала (DI), относительный риск (RR) и разность рисков (RD).

Для выявления развития заболеваемости у детей в условиях загрязнения атмосферного воздуха техногенными химическими соединениями проведено двунаправленное когортное исследование 207 детей, находившихся на стационарном лечении и динамическом амбулаторном наблюдении в 2000–2017 гг. в клинике ФБУН «Федерального научного центра медико–профилактических технологий управления рисками здоровью населения» (Таблица 2.2). Группу наблюдения 1 составили 47 детей (51,1% мальчиков и 48,9% девочек, средний возраст на момент включения в исследование $5,43 \pm 0,32$ лет), родившихся и постоянно проживающих на территории с многокомпонентным загрязнением атмосферного воздуха преимущественно органическими ароматическими соединениями и взвешенными веществами (г. Березники); группу наблюдения 2 – 45 детей (51,1% мальчиков и 48,9% девочек, средний возраст на момент включения в исследование $5,58 \pm 0,29$ лет), родившихся и

постоянно проживающих на территории с преимущественным аэрогенным загрязнением металлами (г. Чусовой); группу наблюдения 3 – 93 ребенка (51,6% мальчиков и 48,4% девочек, средний возраст на момент включения в исследование $5,38 \pm 0,17$ лет), родившихся и постоянно проживающих на территории с многокомпонентным аэрогенным загрязнением, содержащим органические предельные спирты, альдегиды, взвешенные вещества (г. Губаха). В группу сравнения вошли 22 ребенка (50% мальчиков и 50% девочек, средний возраст $5,78 \pm 0,27$ лет), проживающих на территории, не имеющей промышленных предприятий. Период когортного наблюдения составил от 4 до 10 лет (в среднем 5,05 лет). Промежуточное (второе) обследование в возрасте 7–10 лет проведено у 37 детей группы наблюдения 1, 38 детей группы наблюдения 2, 78 детей группы наблюдения 3 и 16 человек группы сравнения. Завершили наблюдение 52 ребенка, достигших возраста 11–14 лет (группа наблюдение 1 – 16 человек, группа наблюдения 2 – 18 человек, группа наблюдения 3 – 41 человек, группа сравнения – 12 человек).

Таблица 2.2 – Характеристика исследуемых когорт

Группа	Количество детей	Мальчики, %	Девочки, %	Средний возраст, лет		
				первое обследование	второе обследование	третье обследование
Группа наблюдения 1	47	51,1	48,9	$5,43 \pm 0,32$	$8,24 \pm 0,32$	$11,47 \pm 0,29$
Группа наблюдения 2	45	51,1	48,9	$5,58 \pm 0,29$	$8,45 \pm 0,40$	$12,07 \pm 0,53$
Группа наблюдения 3	93	51,6	48,4	$5,38 \pm 0,17$	$8,54 \pm 0,22$	$11,85 \pm 0,29$
Группа сравнения	22	50,0	50,0	$5,78 \pm 0,27$	$8,64 \pm 0,37$	$11,33 \pm 0,54$

С целью выявления негативных эффектов аэрогенного воздействия химических факторов окружающей среды со стороны дыхательной, сердечно–сосудистой, нервной, иммунной систем и желудочно–кишечного тракта проведено скрининговое обследование 1128 детей в возрасте 4–10 лет на базе мобильного консультативно–поликлинического отделения в 2011 г. и 2014 г.; углубленное клиническое обследование 982 детей в возрасте 4–14 лет – в условиях педиатрического отделения отдела гигиены детей и подростков ФБУН «ФНЦ медико–профилактических технологий управления рисками здоровью населения» в 2011–2016 гг. (Таблица 2.3).

Состояние здоровья оценивали у детей, проживающих на территории с многокомпонентным аэрогенным загрязнением преимущественно органическими ароматическими соединениями (г.Березники); на территории с многокомпонентным

аэрогенным загрязнением преимущественно металлами (г.Чусовой); на территории с многокомпонентным аэрогенным загрязнением, содержащим органические предельные спирты, альдегиды и взвешенные вещества (г.Губаха) и на территории относительного санитарно–гигиенического благополучия (Таблица 2.3).

Таблица 2.3 – Характеристика исследуемых групп детей изучаемых территорий

Группа	Санитарно–гигиенические особенности территории	Территория	Мальчики, %	Девочки, %	Средний возраст, лет	Всего, чел.
Скрининговое обследование						
Группа А	территория с аэрогенным многокомпонентным загрязнением преимущественно органическими ароматическими соединениями и взвешенными веществами	г.Березники	45,0	55,0	6,39±0,17	349
Группа Б	территория с аэрогенным многокомпонентным загрязнением преимущественно металлами	г.Чусовой	48,9	51,1	6,04±0,12	280
Группа В	территория с аэрогенным многокомпонентным загрязнением, содержащим органическими предельные спирты, альдегиды, взвешенными веществами	г.Губаха	46,9	53,1	6,12±0,10	245
Группа К	территории относительного санитарно–гигиенического благополучия	п.Ильинский	52,7	47,3	6,20±0,24	93
Группа К		с.Сива	47,8	52,2	6,64±0,26	161
Углубленное обследование						
Группа А	территория с аэрогенным многокомпонентным загрязнением преимущественно органическими ароматическими соединениями и взвешенными веществами	г.Березники	50,9	49,1	8,36±0,31	391
Группа Б	территория с аэрогенным многокомпонентным загрязнением преимущественно металлами	г.Чусовой	52,5	47,5	7,93±0,31	242
Группа В	территория с аэрогенным многокомпонентным загрязнением, содержащим органическими предельные спирты, альдегиды, взвешенными веществами	г.Губаха	48,0	52,0	8,45±0,38	252
Группа К	территории относительного санитарно–гигиенического благополучия	п.Ильинский, с.Сива	53,6	46,4	7,77±0,39	97

Исследование проведено с соблюдением требований Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (1964, 2008 гг.), в соответствии с Национальным стандартом Российской Федерации ГОСТ-Р 52379–2005 «Надлежащая клиническая практика» (ICH E6 GCP), одобрено Этическим комитетом ФГУН «ФНЦ МПТ УРЗН» Роспотребнадзора (протокол № 1, 14.01.2011). Предварительно было получено добровольное информированное согласие на медицинское вмешательство от законного представителя (одного из родителей) ребенка с соблюдением установленных требований⁷.

Дизайн медико–биологического обследования детей предусматривал медико–социальное анкетирование, анализ историй развития детей (форма № 112/у), объективный клинический осмотр врачами–специалистами (педиатр, оториноларинголог, невролог, аллерголог–иммунолог, гастроэнтеролог), проведение химико–аналитических, лабораторных исследований, функциональной и инструментальной диагностики.

В начале исследования проведено анкетирование родителей детей, включающее вопросы социального статуса, жилищных условий семьи, наличия вредных привычек родителей (курение, употребление алкоголя), наследственности (в том числе хронических заболеваний родственников), психологического микроклимата в семье ребенка, пери– и постнатального анамнеза развития ребенка, перенесенных им заболеваний. Результаты социологического опроса учитывали при формировании детерминированных выборок наблюдений в углубленных эпидемиологических и клинических исследованиях.

Химико–аналитическое исследование на наличие и уровень органических соединений (бензола, толуола, фенола, формальдегида, метилового спирта) и металлов (ванадия, марганца) в крови выполнено методами газовой хроматографии (хроматограф газовый Хроматэк–Кристалл 5000, Россия), высокоэффективной жидкостной хроматографии (хроматограф жидкостный Agilent 1200, США), масс–спектрометрии с индуктивно связанной плазмой (масс–спектрометр Agilent 7500сх, США) в соответствии с МУК 4.1.765–99; МУК 4.1.772–99; МУК 4.1.3230–14; МУК 4.1.2108–06; МУК

⁷ Федеральный закон от 21.11.2011 №323–ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации»
Приказ Минздрава РФ от 20.12.2012 № 1177н «Об утверждении порядка дачи информированного добровольного согласия на медицинское вмешательство и отказа от медицинского вмешательства в отношении определенных видов медицинских вмешательств, форм информированного добровольного согласия на медицинское вмешательство и форм отказа от медицинского вмешательства (с изменениями и дополнениями)

4.1.2111–06. Всего проведено 9149 элементоопределений (отдел химико–аналитических методов исследования ФБУН «Федеральный научный центр медико–профилактических технологий управления рисками здоровью», зав. отделом – д.б.н. Уланова Т.С.). Критериями оценки контаминации биосред служили референтные, фоновые уровни и нормативы [81], а также показатели группы сравнения.

Лабораторная диагностика выполнена стандартными унифицированными методами с использованием автоматического гематологического анализатора (A^cT5diff AL, США, Франция Bactman Coulter Inc), биохимического анализатора («Konelab 20», Финляндия, ThermoFisher), иммуноферментного анализатора («Infinite F50», Австрия, Tecan), светового микроскопа (AXIO Scope.A1, Германия, Karl Zeiss), проточного цитометра (FACSCalibur фирмы «Becton Dickinson»). Перечень исследуемых показателей включал:

- цитологические показатели с оценкой частоты цитогенетических нарушений (клетки с микроядрами, протрузиями ядра типа «язык», «разбитое яйцо»), деструкции ядерного аппарата клеток буккального эпителия (многоядерные клетки, клетки с круговой насечкой ядра) и показателей пролиферации (клетки с кариорексисом, полным кариолизисом и апоптозными телами) в соответствии с классификацией кариологических показателей, предложенных Л.П.Сычевой (2007 г.);
- общеклинические гематологические показатели с определением эозинофильно–лимфоцитарного индекса, индекса аллергизации Т.В.Кобеца с соавторами ($ИА = (\text{лимфоциты, \%} + 10 * (\text{эозинофилы, \%} + 1)) / (\text{палочкоядерные нейтрофилы, \%} + \text{сегментоядерные нейтрофилы, \%} + \text{моноциты, \%} + \text{базофилы, \%})$) и индекса соотношения лимфоцитов и моноцитов ($ИСЛМ = \text{лимфоциты, \%} / \text{моноциты, \%}$);
- биохимические показатели активности процессов липидной пероксидации (содержание гидроперекиси липидов в сыворотке крови, малонового диальдегида (МДА) в плазме крови), антиоксидантной системы (общая антиоксидантная активность (АОА) плазмы крови, активность глутатионпероксидазы (ГлПО), супероксиддисмутазы (СОД), глутатион–S–трансферазы (ГлST), каталазы, глутатионредуктазы в сыворотке крови, общая антиоксидантная способность (АОС) сыворотки крови), воспалительных процессов (С–реактивный белок (СРБ) в сыворотке крови); состояния белкового (фракции белков сыворотки крови: $\alpha 1$ –глобулины, $\alpha 2$ –глобулины, β –глобулины, γ –глобулины), липидного (содержание общего холестерина, триглицеридов,

липопротеинов высокой и низкой плотности, аполипопротеинов А1 и В, их соотношение, лептина), углеводного (содержание глюкозы, активность α -амилазы, глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы в сыворотке крови), пигментного обмена (содержание дельта-аминолевулиновой кислоты в моче); состояния гепатобилиарной (активность щелочной фосфатазы, аланинаминотрансферазы (АЛАТ), γ -глутамилтрансферазы, содержание общего белка, альбумина, общего и прямого билирубина в сыворотке крови), сердечно-сосудистой системы (активность креатинфосфокиназы (КФК), аспартатаминотрансферазы (АСАТ), содержание оксида азота, гомоцистеина), почек (содержание мочевины, креатинина в сыворотке крови); обмена железа (содержание сывороточного железа, трансферрина, коэффициент насыщения трансферрина, общая и ненасыщенная железосвязывающая способность (ОЖСС, НЖСС) сыворотки крови); электролитного баланса (калия, натрия в сыворотке крови, Na/K-коэффициент, содержание общего и ионизированного кальция в сыворотке крови); гормонального статуса (содержание кортизола, адренкортикотропного гормона (АКТГ), Т4 свободного, ТТГ, серотонина, С-пептида в сыворотке крови), содержания внутриклеточных медиаторов и нейромедиаторов (8-гидрокси-2-деоксигуанозина в моче, цАМФ, цГМФ, γ -аминомасляной кислоты в сыворотке крови);

– иммунологические показатели клеточного звена (абсолютный фагоцитоз, процент фагоцитоза, фагоцитарное число, фагоцитарный индекс, количественный уровень субпопуляций лимфоцитов: CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD19⁺, CD25⁺, CD56⁺, CD95⁺, p53, TNFR, Vcl-2 в крови), гуморального звена иммунитета (содержание иммуноглобулинов классов А, М, G (IgA, IgM, IgG), ЦИК в сыворотке крови); сенсibilизации (индекс эозинофилии в назальном секрете, содержание общего IgE, специфических IgE к формальдегиду и IgE к марганцу; специфических IgG к ванадию и IgG к марганцу в сыворотке крови); цитокинового профиля (интерлейкины – ИЛ-1бета, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-17; интерферон- γ (IFN- γ); ИФР-1, VEGF, фактор некроза опухолей альфа (TNF- α)); пролиферативной активности клеток (КЭА, АФП, СА-19-9, СА 72-4, М20, М22 в сыворотке крови).

Лабораторная диагностика проведена по 198 показателям в 117018 исследованиях. Критериями оценки результатов лабораторного исследования являлись физиологические нормы [81] и показатели группы сравнения.

Респираторную функцию носа оценивали методом передней активной риноманометрии (система ринометрии SRE 2000 с датчиком Rhinostream, Interacoustics A/S, Дания), функция внешнего дыхания – методами спирографии (СПГ) с регистрацией жизненной ёмкости лёгких и импульсной осциллометрии (спирометрической компьютерной системе MasterScreen IOS, Германия) с оценкой параметров осцилляторного сопротивления (дыхательного импеданса (Z_{rs}) и его составляющих – резистанса (R_{rs}) и реактанса (X_{rs}) в диапазоне частот 5–35 Гц), резонансной частоты (F_r) и расчетом относительной частотной зависимости R_{rs} ($\Delta (R_{rs5}-R_{rs20})$) – $[(R_{rs5}-R_{rs20})/R_{rs20}] * 100\%$; сдвиг реактивного сопротивления ($\Delta X_{rs} 5$) – разность $X_{rs} 5_{\text{долж}}$ и $X_{rs} 5_{\text{факт}}$). [Савушкина]

Функциональное состояние сердечно–сосудистой системы оценивали по данным частоты сердечных сокращений, артериального давления (аускультативный метод Н.С.Короткова), электрофизиологического исследования деятельности сердца путем регистрации электрокардиограммы (ЭКГ) (Schiller AT–102, Швейцария), ультразвукового исследования сердца с тканевой доплерографией (ультразвуковая диагностическая система Premium класса «Toshiba Aplio XG», Япония, с применением секторного датчика (2–4,8 МГц)) с оценкой индекса E/A – отношение скоростей диастолического наполнения и предсердной систолы.

Функциональное состояние вегетативного гомеостаза определяли по variability сердечного ритма, исследуемой методом кардиоинтервалографии (КИГ) по стандартной методике с оценкой показателей временного, спектрального анализов и вариационной пульсометрии по Р.М. Баевскому (кардиоритмографическая программа «Поли–Спектр–8», Нейрософт, Россия), и индексу Кердо ($VI=(1-ДАД/ЧСС)*100$).

Структурно–функциональное состояние органов брюшной полости оценивали при проведении ультразвукового исследования печени, поджелудочной железы, желчного пузыря с оценкой сократительной функции, селезенки (ультразвуковая диагностическая система Premium класса «Toshiba Aplio XG», Япония, с применением мультисекторного датчика (2,0–6,0 МГц)).

Для выявления индикаторных и маркерных показателей экспозиции и закономерностей формирования заболеваний органов дыхания и коморбидной патологии у детей проведено последовательное моделирование зависимостей в системе

«маркер экспозиции – лабораторный и функциональный показатель ответа (биомаркер) – заболевание» (Рисунок 2.2). Предварительно выполнено обоснование маркеров экспозиции с использованием моделей нелинейной логистической регрессии [195] на основании установленных достоверных связей концентрации химического соединения в крови с его экспозицией в атмосферном воздухе:

$$p = \frac{1}{1 + e^{-(b_0 + b_1 a)}}, \quad (1)$$

где

p – вероятность отклонения от нормы исследуемого химического соединения в крови;
 a – поступившая доза химического соединения из атмосферном воздуха, мг/(кг*сутки);
 e – экспонента, показательная функция с основанием, равным иррациональному числу;
 $b_0; b_1$ – параметры математической модели.

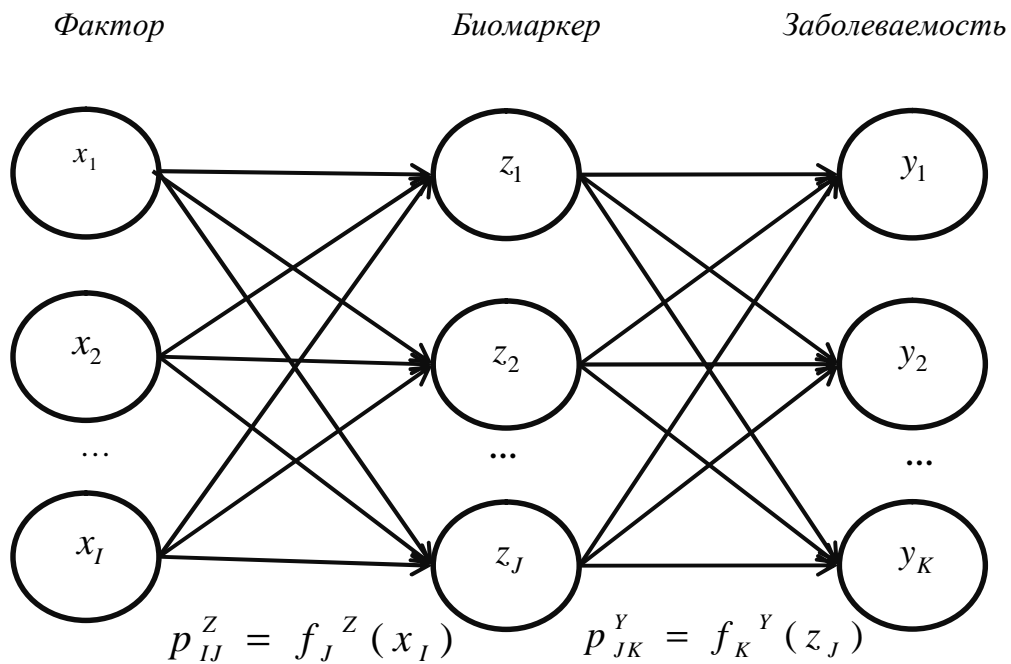


Рисунок 2.2 – Графическая система показателей, влияющих на здоровье

Связь между фактором и биомаркером описывали логистической моделью:

$$p_J^Z = \frac{1}{1 + e^{-(b_0 + b_1 x_I)}}, \quad (2)$$

где

p_J^Z – вероятность отклонения от нормы j -го биомаркера под воздействием i -го фактора;

e – экспонента, показательная функция с основанием, равным иррациональному числу;

$b_0; b_l$ – параметры математической модели;

x_i – значение i -го химического фактора.

Связь между биомаркером и заболеванием в общем виде можно описать формулой:

$$p_J^Y = \frac{1}{1 + e^{-(b_0 + b_l z_l)}} \quad (3)$$

где

p_J^Y – вероятность развития k -го заболевания в зависимости от значения j -го биомаркера;

e – экспонента, показательная функция с основанием, равным иррациональному числу;

$b_0; b_l$ – параметры математической модели;

z_j – значение j -го биомаркера.

В случае воздействия комплекса факторов вероятность отклонения от нормы j -го биомаркера равна:

$$p_j^Z = 1 - \tilde{O}_i (1 - p_{ij}^Z), \quad (4)$$

где

p_j^Z – вероятность отклонения от нормы j -го биомаркера.

Комплексное влияние биомаркеров на вероятность развития k -го заболевания описывали формулой:

$$p_k^Y = 1 - \tilde{O}_j (1 - p_j^Z p_{jk}^Y), \quad (5)$$

где

p_k^Y – вероятность развития k -го заболевания.

Вероятность коморбидного развития заболеваний p^Y определяли по формуле:

$$p^Y = \tilde{O}_k p_k^Y. \quad (6)$$

Используя (4) и подставляя (5) в (6) получена общая формула для определения вероятности коморбидного развития заболеваний:

$$p^Y = \tilde{O}_k (1 - \tilde{O}_j (1 - (1 - \tilde{O}_i (1 - p_{ij}^Z)) p_{jk}^Y)). \quad (7)$$

При проведении моделирования методом регрессионного анализа оценку адекватности и достоверности моделей осуществляли с помощью однофакторного дисперсионного анализа по величине критерия Фишера с 95% уровнем значимости, коэффициенту детерминации (R^2) и t -критерию Стьюдента для уровня значимости $p \leq 0,05$.

Для выделения маркерных показателей, характеризующих ответ на повышенные уровни техногенных химических факторов и образующих патогенетически оправданные связи, проведен сравнительный анализ внутренних связей в системе «маркер экспозиции – лабораторный и функциональный показатель ответа» отдельно для групп наблюдения и группы сравнения.

Научное обоснование системы профилактики заболеваний органов дыхания и коморбидной патологии, ассоциированных с техногенными химическими веществами, включало разработку, апробацию и оценку эффективности профилактических программ.

Реализацию программ профилактики осуществляли на территориях проживания детей в рамках амбулаторной первичной медико–санитарной помощи в 2011–2012 гг. и в условиях педиатрического отделения отдела гигиены детей и подростков ФБУН «ФНЦ медико–профилактических технологий управления рисками здоровью населения» в 2011–2016 гг. Обязательным условием проведения профилактических программ являлось получение предварительного добровольного согласия на медицинское вмешательство законного представителя несовершеннолетнего.

Противопоказаниями для проведения программ медицинской (медикаментозной) профилактики служили наличие острых и обострения хронических заболеваний, повышенная чувствительность и ограничения, указанные в инструкциях, к применению лекарственных средств, входящих в схему профилактики. Все используемые медикаментозные препараты применяли в возрастных дозировках.

На территории многокомпонентного загрязнения атмосферного воздуха преимущественно органическими ароматическими соединениями и взвешенными веществами программы профилактики заболеваний органов дыхания и коморбидной патологии проведены у 86 детей (группа А1), группу сравнения составили 64 детей (группа А2), которые не получали предложенную профилактическую коррекцию.

Основу программы профилактики составили патогенетически обоснованное сочетание элиминационных, антигипоксических и метаболических препаратов,

фармакологическое действие которых направлено на снижение уровня избыточного содержания и восстановление физиологического уровня механизмов детоксикации (фосфоглив, эслидин); повышение уровня антиоксидантной защиты (цитофлавин); стимуляцию метаболических процессов в центральной нервной системе (глицин, цитофлавин) и повышение адаптационных способностей организма (иммунал). Медикаментозная профилактика сочеталась с курсом лечебной физкультуры и физиотерапевтическими методами лечения (аэрозольтерапия, галотерапия (спелеотерапия), электросон, крайне высокочастотная терапия, электрофорез на воротниковую зону). Дети группы А2 получали традиционную базисную терапию, регламентируемую существующими протоколами лечения и профилактики, включающую антигистаминные, противоконгестивные, противовоспалительные, бронходилататорные, муколитические и отхаркивающие средства.

Программы профилактики заболеваний органов дыхания и коморбидной патологии проведены у 42 детей (группа В1), проживающих на территории многокомпонентного загрязнения атмосферного воздуха преимущественно металлами, группу сравнения вошли 37 детей (группа В2) с той же территории, получавшие традиционное лечение.

В программу профилактики входили препараты, направленные на выведение избыточного содержания токсикантов в организме (энтеросорбент – лактофильтрум); коррекцию функционального состояния печени (фосфоглив, эслидин); повышение резервов антиоксидантной защиты, иммунологической реактивности и резистентности (рибоксин, иммунал); снижение уровня сенсibilизации организма (ломилан); снижение продукции факторов воспаления в организме (противовоспалительная терапия – тонзилгон). Немедикаментозные методы коррекции включали комплекс лечебной физкультуры и физиотерапевтическое лечение (аэроионотерапия, спелеотерапия, электротранквилизация, бегущее импульсное магнитное поле (БИМП) на воротниковую зону, низкоинтенсивная магнитотерапия). Дети группы В2 получали традиционную базисную терапию, регламентируемую существующими протоколами лечения и профилактики.

На территории многокомпонентного загрязнения атмосферного воздуха, содержащего органические предельные спирты, альдегиды и взвешенные вещества, у 88 детей (группа В1) проведены программы профилактики заболеваний органов дыхания и

коморбидной патологии, 46 детей (группа В2) не получали предложенную профилактическую коррекцию.

Основу лечебно–профилактических мероприятий составили препараты, направленные на улучшение функционирования механизмов детоксикации (эслидин); усиление желчевыделения (флавин); нормализацию метаболизма клеток, уменьшение гипоксии тканей, повышение резервов антиоксидантной защиты (рибоксин, гипоксен); повышение адаптационных способностей организма (джунгли). Одновременно с лекарственными средствами применяли комплекс лечебной физкультуры и физиотерапевтическое лечение (аэрозольтерапия, крайне высокочастотная терапия, электросон, бегущее импульсное магнитное поле (БИМП) или электрофорез на воротниковую зону). Дети группы В2 получали традиционную базисную терапию, регламентируемую существующими протоколами лечения и профилактики.

Комплексное использование фармакологических препаратов, бальнеотерапии, комплексов оздоровительной гимнастики и лечебной физкультуры, сочеталось с нормализацией режима сна и бодрствования, регулярными прогулками на рекреационных территориях с активными подвижными играми и организацией правильного сбалансированного питания, включающего продукты с выраженными цитопротекторными, антиоксидантными, иммуномодулирующими свойствами.

Программа медицинской профилактики проведена у детей с заболеваниями органов дыхания и коморбидной патологии, ассоциированных с негативным аэрогенным воздействием техногенных химических веществ, в периоде ремиссии основного патологического процесса курсами по 14–21 дней 1–2 раза в год.

Оценка эффективности проведенной программы профилактики на индивидуальном уровне осуществлялась через 6 и 12 месяцев по следующим показателям: частота обострений заболеваний, наличие жалоб, уровень лабораторных и функциональных показателей, содержание в биосредах (крови) химических соединений.

Математическую обработку результатов, полученных на разных этапах исследования, выполняли с использованием интегрированной системы анализа и управления данными «Statistika 6.0» и специальных программных продуктов, сопряженных с приложением MS Office. Первичная статистическая обработка данных проводилась общепринятыми методами описательной и одномерной статистики с предварительной оценкой типа и характера распределения случайных величин

анализируемых показателей. Количественные признаки сравниваемых групп сопоставляли с помощью двухвыборочного t-критерия Стьюдента, при $t > 2$ и $p \leq 0,05$ отличия являлись статистически значимыми [36]. Качественные характеристики в двух сравниваемых группах исследовали методами непараметрической статистики с построением и анализом двумерных таблиц сопряженности с применением критерия хи-квадрат Пирсона (χ^2). Выявление и оценку влияния химических факторов окружающей среды на изменение исследуемых показателей у детей выполняли на основании расчета статистического показателя отношения шансов (OR) и его доверительного интервала (DI). Критерием наличия связи являлось $OR \geq 1$. Оценку зависимостей между признаками проводили с использованием однофакторного дисперсионного анализа для качественных признаков и корреляционно-регрессионного анализа для количественных переменных. Оценку адекватности модели и достоверности ее параметров проводили на основании однофакторного дисперсионного анализа по F-критерию Фишера ($F > 3,96$). С помощью коэффициента детерминации R^2 оценивали вклад показателей в изменения зависимой переменной, объясняемую уравнением регрессии. При построении математических моделей регрессии определяли 95% доверительные границы [36].

ГЛАВА 3. СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ НАСЕЛЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ БОЛЕЗНЯМИ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ, СЕРДЕЧНО–СОСУДИСТОЙ И НЕРВНОЙ СИСТЕМ В РЕГИОНАХ С РАЗЛИЧНЫМ УРОВНЕМ САНИТАРНО–ГИГИЕНИЧЕСКОГО СОСТОЯНИЯ ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ

3.1. Структурно–динамические показатели заболеваемости населения болезнями органов дыхания, сердечно–сосудистой и нервной системы в регионах Российской Федерации с неблагоприятными тенденциями

Согласно официальным статистическим данным за последние пять лет общая заболеваемость всего населения Российской Федерации имела стабильные показатели и в 2017 году составила 161776 на 100 тыс. населения. Уровень общей заболеваемости за анализируемый период отличался по возрастным группам (Рисунок 3.1.1): у взрослого населения этот показатель вырос на 1,3%, у детей до 14 лет и подростков (15–17 лет) отмечалось снижение его на 5,2% и 0,99% соответственно.



Рисунок 3.1.1 – Общая заболеваемость населения за 2013–2017 гг. (на 100 тыс. соответствующего населения)

Наиболее высокие уровни общей заболеваемости, превышающие общероссийские показатели более чем в 1,2 раза, в 2013–2017 гг. зарегистрированы в 16 субъектах Российской Федерации, таких как Владимирская, Архангельская, Новгородская, Самарская, Ульяновская, Омская области, Алтайский, Пермский край, Ненецкий и Ямало–Ненецкий автономный округа, республики Карелия, Якутия, Удмуртская, Чувашская республики, республика Коми и город Санкт–Петербург. На

этих же территориях отмечались высокие показатели впервые выявленной заболеваемости, которые были в 1,1–1,9 раза выше общероссийских значений.

В структуре общей заболеваемости всего населения первые два ранговых места стабильно занимали болезни органов дыхания и системы кровообращения. Темпы прироста за пятилетний период этих видов патологии составили 3,6% и 5,4% соответственно, достигнув в 2017 году уровня 40357,2 на 100 тыс. всего населения (болезни органов дыхания) и 24155,9 на 100 тыс. всего населения (болезни системы кровообращения). Показатели распространенности болезней органов дыхания и системы кровообращения превышали общероссийские уровни в среднем в 38 субъектах России, в 14 из них они были в 1,2 раза выше общероссийских значений, включая Пермский край. Следует отметить, что в Орловской, Новгородской, Самарской областях, республике Карелия, Чувашской республике, Алтайском крае, городе Санкт–Петербурге показатели заболеваемости, превышающие в 1,2 раза общероссийский уровень, регистрировались по обоим классам болезней. Неблагоприятные тенденции роста заболеваемости болезнями органов дыхания отмечались в Забайкальском крае, Чукотском и Ямало–Ненецком автономных округах, Ленинградской и Вологодской областях, где темпы прироста составили 20,7–38,1%. Высокие темпы прироста (более 25%) сердечно–сосудистой патологии зарегистрированы Калининградской, Воронежской, Рязанской, Ленинградской, Курской и Курганской областях, Республике Северная Осетия и Ханты–Мансийском автономном округе.

Болезни нервной системы занимали 9–10 ранговое место в структуре общей заболеваемости и составили в 2017 году 5816,8 на 100 тыс. всего населения. В 15 субъектах Российской Федерации распространенность болезней этого класса в 1,3 раза превышала общероссийский показатель.

Основная доля общей заболеваемости приходилась на болезни взрослого населения (72,8%), вклад патологии детского возраста составил 23,4% (Рисунок 3.1.2). Болезни органов дыхания чаще встречаются у детей и подростков (58%), которые в структуре общей заболеваемости в этих возрастных группах занимают 1 ранговое место и имеют удельный вес 55,8–33,2%. Патология сердечно–сосудистой системы, в основном, характерна для взрослого населения. Незначительный вклад подросткового населения в заболеваемость болезнями системы кровообращения (0,65%), может быть обусловлен низкой обращаемостью и недооценкой этой патологии среди подростков.

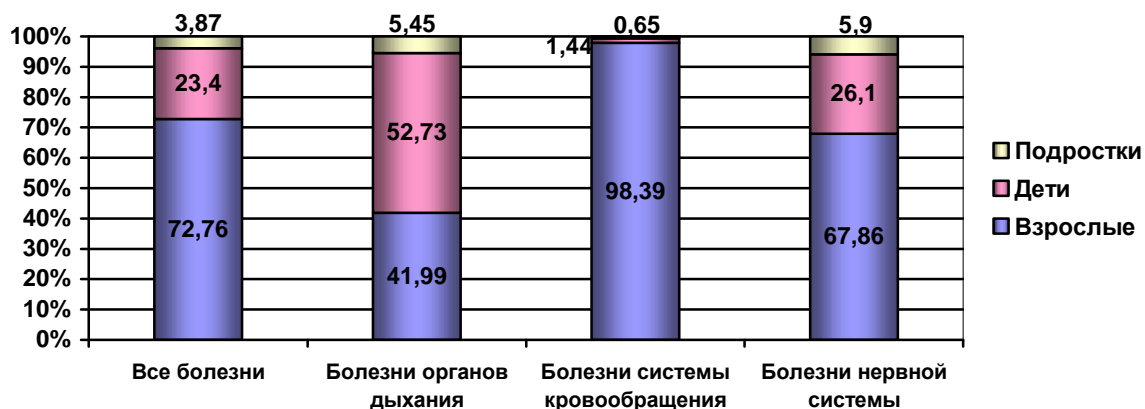


Рисунок 3.1.2 – Структура общей заболеваемости населения по возрастным группам за 2013–2017 гг. (на 100 тыс. соответствующего населения)

Наиболее высокие показатели первичной заболеваемости среди взрослого населения, в 1,6–1,7 раза превышающие общероссийский уровень (55509,8 на 100 тыс. соответствующего населения), отмечены в Алтайском крае, Ненецком автономном округе и Республике Карелия, а на территориях Республики Северная Осетия, Ленинградской, Вологодской областей, города Санкт–Петербург и Республика Коми темпы прироста впервые выявленной патологии с 2013 года по 2017 год составили 12,9–24,1%. Пермский край находился на 27 ранговом месте и имел отрицательный темп прироста по этому показателю (–1,7%). В структуре первичной заболеваемости взрослого населения болезни органов дыхания (28,6%) занимали первое место, в отличие от структуры общей заболеваемости, где на первом месте – болезни системы кровообращения. Высокий уровень у взрослых болезней органов дыхания, установленных впервые в жизни, зарегистрирован в городе Санкт–Петербург (29429,3 на 100 тыс. соответствующего населения) и Чукотском автономном округе (29447,4 на 100 тыс. соответствующего населения), что в 1,8 раза больше средних значений по Российской Федерации. За анализируемый период темпы прироста впервые выявленной респираторной патологии 33,3–40,2% были зафиксированы в Орловской, Ленинградской областях и Чукотском автономном округе. Первичная заболеваемость болезнями органов дыхания в Пермском крае составила 18704,9 на 100 тыс. взрослого населения (17 ранговое место) и имела 6,4% темпов прироста к 2017 году.

С 2013 года произошло увеличение первичной заболеваемости болезнями системы кровообращения среди взрослого населения на 10,2%, достигнув 3810,6 на 100 тыс. соответствующего населения в 2017 году (4 ранговое место). Наибольшая частота

впервые установленной сердечно–сосудистой патологии в этой возрастной группы зарегистрирована в Республике Ингушетия, Чеченской Республике и Алтайском крае, которая превышала в 1,7–2,6 раза общероссийский показатель. Темпы прироста первичной заболеваемости болезнями системы кровообращения в 7,3–10,5 раза выше уровня Российской Федерации были в Удмурдской Республике, Воронежской, Оренбургской областях и Краснодарском крае. Показатель впервые выявленной патологии сердечно–сосудистой системы в Пермском крае (3233,2 на 100 тыс. взрослого населения) был ниже общероссийского значения.

Динамика общей и впервые установленной заболеваемости детского населения имеет тенденцию к снижению. Так за пятилетний период первичная заболеваемость у детей 0–14 лет по Российской Федерации снизилась на 7% и составила в 2017 году 175817,4 на 100 тыс. соответствующего населения. Высокие уровни зарегистрированы в Ненецком автономном округе, Республике Коми, Калерии, Архангельской области, превышающие в 1,5–1,8 раза средний показатель Российской Федерации, а значительные темпы прироста впервые выявленной патологии (11,5–24,2%) отмечены в Чукотском автономном округе, Ленинградской области и Республике Хакасия.

В структуре заболеваемости у детей до 14 лет на первом месте стабильно находятся болезни органов дыхания, имеющие в среднем удельный вес 54,8% среди общей заболеваемости и 65% среди первичной. Наиболее высокие показатели респираторной патологии, установленной впервые в жизни у детей 0–14 лет, превышающие в 1,5–1,75 раза общероссийский уровень отмечаются на территории Ненецкого и Чукотского автономных округов, Ивановской области, Республики Коми и Республики Карелия. Первичная заболеваемость респираторной патологией детского населения в Пермском крае в 1,25 раза превышает показатель по Российской Федерации и имеет тенденцию к росту.

Среди заболеваемости отдельными наиболее значимыми нозологическими формами в классе «болезни органов дыхания» у детского населения чаще всего регистрировались хронические болезни миндалин и аденоидов. На 9 территориях (Ненецкий автономный округ, Республика Ингушетия, Чувашская республика, Республика Коми, Красноярский край, Самарская, Ярославская, Иркутская области, город Москва) уровень этой патологии, установленной впервые в жизни, в 1,5–2,3 раза превышал общероссийский показатель. За анализируемый период высокие темпы

прироста впервые хронической патологии лимфоидных органов носоглотки были зафиксированы в Камчатском крае (160,1%), Республике Тыва (151,1%), Чукотском автономном округе (97,8%), Вологодской (89,3%), Калужской областях (74,2%), Республике Марий Эл (72,2%), Ленинградской области (64,6%). В Пермском крае первичная заболеваемость хроническими болезнями миндалин и аденоидов за пятилетний период снизилась на 38,8% и составила 1322,6 на 100 тыс. детского населения (35 ранговое место) в 2017 г., что было ниже уровня Российской Федерации (1338,2 на 100 тыс. детского населения).

Первичная заболеваемость аллергическим ринитом среди детей в 1,7–3,9 раза, превышающая средний показатель в Российской Федерации, зарегистрирована в Республиках Марий Эл, Ингушетия, Дагестан, Карачаево–Черкесии, Ростовской, Магаданской и Тверской областях. Не смотря на то, что за 2013–2017 гг. в России отмечено снижение количества случаев впервые выявленного поллиноза на 14,6%, на 31 территории этот показатель вырос, при этом в Магаданской области (251,1%), Республике Марий Эл (136,8%), Республике Коми (108,4%) установлены значительные темпы прироста. В Пермском крае произошло увеличение на 5,3% заболеваемости детского населения аллергическим ринитом, выявленным впервые в жизни (с 113,3 ‰ в 2013 году до 119,3 ‰ в 2017 году).

На 25 территориях Российской Федерации уровень первичной заболеваемости хроническим бронхитом детского населения был выше средних значений по России, а в Чеченской Республике, Камчатском крае, Ростовской области, Чукотском автономном округе и Якутии превышал в 3,6–5,6 раза общероссийский показатель (Таблица 3.1.1). В среднем по России за 2013–2017 гг. выявлено значительное снижение (46,8%) уровня этой патологии. При этом наиболее высокие темпы прироста заболеваемости детей хроническим бронхитом, установленным впервые в жизни, за пятилетний период зафиксированы в Новгородской областях (308,6%), Республике Тыва (217,2%) и Самарской области (210%). Несмотря на то, что за анализируемый период отмечено выраженное снижение первичной заболеваемости хронического бронхита детей Пермского края (–82,8%), однако среди субъектов Российской Федерации регион находился на 11 ранговом месте, превышая в 2,2 раза средне российский уровень (Таблица 3.1.1).

Таблица 3.1.1 – Первичная заболеваемость хроническим бронхитом и бронхиальной астмой детского населения на территориях Российской Федерации с наиболее неблагоприятными тенденциями в 2013–2017 гг. (на 100 тыс. соответствующего населения)

Бронхит хронический и неуточненный			Астма, астматический статус		
Ранг	Субъекты Российской Федерации	Впервые выявленная заболеваемость	Ранг	Субъекты Российской Федерации	Впервые выявленная заболеваемость
	Российская Федерация	37,9		Российская Федерация	140,3
1	Чеченская Республика	214,3	1	Новгородская область	399,4
2	Камчатский край	178,6	2	Новосибирская область	397,6
3	Ростовская область	158,3	3	Ленинградская область	294,9
4	Республика Саха (Якутия)	135,3	4	Челябинская область	289,4
5	Чукотский автономный округ	113,6	5	Республика Марий Эл	270,7
6	Республика Дагестан	103,9	6	Ульяновская область	265,0
7	Республика Тыва	98,9	7	Томская область	250,6
8	Забайкальский край	94,3	8	г. Санкт – Петербург	248,9
9	Орловская область	88,4	9	Хабаровский край	242,2
10	Свердловская область	82,5	10	Нижегородская область	236,8
11	Пермский край	81,8	22	Пермский край	171,6

Впервые установленная заболеваемость бронхиальной астмой детей в Российской Федерации находилась на уровне 140,3 на 100 тыс. соответствующего населения и имела тенденцию к снижению на 15,5% за 2013–2017 гг. Высокие показатели первичной заболеваемости бронхиальной астмой детского населения, в 2,8 раза превышающие средне российские значения, зарегистрированы в Новгородской и Новосибирской областях (Таблица 3.1.1), а наиболее высокие темпы прироста этой нозологии отмечены в Республике Марий Эл (361,4%) и Курганской области (141,1%). В Пермском крае заболеваемость бронхиальной астмой, установленной впервые, была в 1,2 раза выше общероссийского показателя.

Болезни системы кровообращения у детей 0–14 лет занимают 15 ранговое место в структуре впервые выявленной патологии (0,4%). За анализируемый период существенный прирост первичных болезней сердечно–сосудистой системы отмечен в Чукотском автономном округе (533,8%), Алтайском крае (239,7%) и Псковской области (194,3%) (Таблица 3.1.2). Уровень болезней системы кровообращения, установленных

впервые в жизни в детском возрасте, выше среднероссийского показателя в 2,0 и более раз регистрировался на территориях Красноярского края, Республики Мордовия, Архангельской и Тамбовской областях. В Пермском крае за пятилетний период отмечается незначительный рост (5,1%) первичной заболеваемости сердечно–сосудистой патологией среди детей 0–14 лет.

Таблица 3.1.2 – Первичная заболеваемость болезнями системы кровообращения детского населения на территориях Российской Федерации с наиболее неблагоприятными тенденциями в 2013–2017 гг. (на 100 тыс. соответствующего населения)

Ранг	Субъекты Российской Федерации	Впервые выявленная заболеваемость	Ранг	Субъекты Российской Федерации	Темпы прироста
	Российская Федерация	731,5		Российская Федерация	–17,8
1	Красноярский край	1822,8	1	Чукотский автономный округ	533,8
2	Республика Мордовия	1581,6	2	Республика Алтай	239,7
3	Архангельская область	1576,3	3	Псковская область	194,3
4	Тамбовская область	1519,2	4	Еврейская автономная область	150,5
5	Оренбургская область	1439,9	5	Калужская область	112,0
6	Республика Татарстан	1398,5	6	Курганская область	107,0
7	Белгородская область	1384,1	7	Камчатский край	96,3
8	Республика Карелия	1341,9	8	Республика Северная Осетия – Алания	61,8
9	Чукотский автономный округ	1327,6	9	Оренбургская область	53,3
10	Тульская область	1168,3	10	Костромская область	46,8
27	Пермский край	830,7	25	Пермский край	5,1

Среди нозологических форм в классе «болезни системы кровообращения» у детей до 14 лет наибольший удельный вес приходился на другие болезни сердца (66%). Первичная заболеваемость детского населения этой патологией за анализируемый период снизилась на 12,4% в среднем по России, однако на территории 9 субъектов Российской Федерации показатель в 2,0–3,4 раза превышал общероссийский (Таблица 3.1.3). Высокие темпы прироста отмечены в Чукотском автономном округе (959,5%) и Республике Алтай (757,5%). В Пермском крае распространенность других болезней сердца, установленных впервые в жизни, находилась на уровне 574,8‰ и имела тенденцию к увеличению (3,4%).

Таблица 3.1.3 – Первичная заболеваемость кардиомиопатией и другими болезнями сердца детского населения на территориях Российской Федерации с наиболее неблагоприятными тенденциями в 2013–2017 гг. (на 100 тыс. соответствующего населения)

Другие болезни сердца			Кардиомиопатия		
Ранг	Субъекты Российской Федерации	Впервые выявленная заболеваемость	Ранг	Субъекты Российской Федерации	Впервые выявленная заболеваемость
	Российская Федерация	483,9		Российская Федерация	34,5
1	Красноярский край	1640,5	1	Еврейская автономная область	458,3
2	Тамбовская область	1235,1	2	Тамбовская область	449,4
3	Республика Татарстан	1112,2	3	Амурская область	267,7
4	Чукотский автономный округ	1105,8	4	Псковская область	187,7
5	Тульская область	1062,1	5	Ростовская область	159,0
6	Республика Карелия	1051,8	6	Липецкая область	143,8
7	Оренбургская область	1044,0	7	Магаданская область	143,1
8	Республика Мордовия	1002,9	8	Республика Мордовия	123,2
9	Амурская область	962,1	9	Ульяновская область	107,2
10	Еврейская автономная область	892,6	10	Смоленская область	94,9
23	Пермский край	574,8	34	Пермский край	29,5

Первичная заболеваемость детского населения кардиомиопатиями в 3,1–13,3 раза превышала средний показатель в Российской Федерации на территории Еврейской автономной области, Тамбовской, Амурской, Псковской, Ростовской, Липецкой, Магаданской, Ульяновской областей и Республике Мордовия (Таблица 3.1.3). Наиболее высокие темпы прироста этой патологии зарегистрированы в Курганской и Липецкой областях (1150% и 809,7% соответственно). В Пермском крае уровень впервые установленной кардиомиопатии составлял 30,2–34,0‰, а в 2017 году произошло в 1,8 раза снижение показателя.

В 30 субъектах Российской Федерации распространенность первичной заболеваемости у детей до 14 лет болезнями, характеризующихся повышенным кровяным давлением, была выше средних значений по России, а в Кемеровской, Саратовской областях, Республиках Мордовия, Алтай, Удмуртской Республике и Красноярском крае превышала в 3,1–5,3 раза общероссийские значения. За пятилетний период в Республике Северная Осетия, Ульяновской и Владимирской областях отмечены высокие темпы прироста этой патологии (305%; 501,8% и 248,9% соответственно). Впервые установленные болезни с повышенным артериальным давлением среди детского

населения Пермского края находились ниже показателя Российской Федерации и составили в среднем 7,8 на 100 тыс. соответствующего населения.

В структуре общей заболеваемости детей до 14 лет болезни нервной системы занимают 6 ранговое место. Уровень впервые выявленной патологии нервной системы в Российской Федерации в среднем составляет 3860,1 на 100 тыс. детского населения и имеет отрицательный темп прироста в 2013–2017 гг. (–16,1%) (Таблица 3.1.4).

Таблица 3.1.4 – Первичная заболеваемость болезнями нервной системы детского населения на территориях Российской Федерации с наиболее неблагоприятными тенденциями в 2013–2017 гг. (на 100 тыс. соответствующего населения)

Ранг	Субъекты Российской Федерации	Впервые выявленная заболеваемость	Ранг	Субъекты Российской Федерации	Темпы прироста
	Российская Федерация	3860,1		Российская Федерация	–16,1
1	Чувашская Республика	8381,1	1	Курганская область	116,4
2	Республика Марий Эл	6731,5	2	Ленинградская область	100,7
3	Ульяновская область	6424,1	3	Камчатский край	86,5
4	Нижегородская область	6377,7	4	Ненецкий автономный округ	52,1
5	гор. Санкт – Петербург	6212,1	5	Забайкальский край	46,5
6	Самарская область	6164,1	6	Мурманская область	35,6
7	Республика Мордовия	5958,9	7	Республика Калмыкия	34,7
8	Республика Саха (Якутия)	5893,5	8	Республика Хакасия	26,3
9	Кемеровская область	5846,7	9	Сахалинская область	23,3
10	Ростовская область	5667,8	10	Воронежская область	18,9
27	Пермский край	4110,1	51	Пермский край	–19,6

Наиболее высокие показатели болезней нервной системы, установленной впервые в жизни, в 1,7–2,2 раза превышающие общероссийский уровень зарегистрированы в Чувашской Республике, Республике Марий Эл, Ульяновской и Нижегородской областях, а темпы прироста более 100% отмечены в Курганской и Ленинградской областях (Таблица 3.1.4). Первичная заболеваемость у детей Пермского края болезнями нервной системы была незначительно выше показателя Российской Федерации и имела отрицательный прирост за пятилетний период (–19,6%).

Таким образом, в 2013–2017 гг. отмечалась стагнация показателей общей и впервые установленной заболеваемости всего населения, при этом среди детского населения динамика этих показателей имела тенденцию к снижению. В структуре общей и первичной заболеваемости во всех возрастных группах основную долю составляли болезни органов дыхания, при этом ½ приходилась на заболеваемость детей. Удельный вес респираторной патологии, установленной впервые в жизни, у детей до 14

лет в среднем достигал 65% (117724,1 на 100 тыс. детского населения). Болезни системы кровообращения занимали второе ранговое место среди общей заболеваемости за счет сердечно–сосудистой патологии взрослого населения. За 5–летний период отмечен рост более 10% первичной заболеваемости болезнями системы кровообращения взрослого населения. Распространенность у детей до 14 лет впервые выявленной кардиоваскулярной патологии в среднем составила 731,5 на 100 тыс. детского населения (15 ранговое место), при этом $\frac{2}{3}$ случаев приходилось на нозологическую форму «другие болезни сердца». Болезни нервной системы всего населения находились на 9–10 ранговом месте, при этом $\frac{1}{4}$ показателя – вклад детской заболеваемости, которая в своей возрастной группе занимала в структуре 6 ранговое место. За 2013–2017 гг. у детей до 14 лет выявлено снижение на 16,1% впервые установленной патологии нервной системы.

3.2. Анализ заболеваемости в регионах Российской Федерации с различным уровнем санитарно–гигиенического состояния окружающей среды и обоснование выбора приоритетной территории

Согласно данным государственных докладов за последние пять лет (2013–2017 гг.) наблюдалось стабильное улучшение состояния атмосферного воздуха, питьевой воды и почвы.

К 2017 г. доля проб атмосферного воздуха, не соответствующих гигиеническим нормативам (ПДКм.р.), снизилась на 34,8%. На территориях поселений 28 субъектов Российской Федерации уровень загрязнения атмосферного воздуха превышал среднероссийские значения (0,69%), в том числе в Республиках Тыва, Бурятия, Красноярском, Хабаровском краях, Челябинской, Курской, Саратовской и Иркутской областях, где количество проб с превышением максимально разовых концентраций содержания загрязняющих веществ было в 3,1–5,4 раза выше показателя, в целом, по России. В 15 субъектах Российской Федерации за пятилетний период произошло увеличение уровня загрязнения атмосферного воздуха, наиболее значимые темпы прироста доли проб с превышением 1,0 ПДКм.р. зарегистрированы в Иркутской, Белгородской и Кемеровской областях. Высокие уровни загрязнения атмосферного воздуха (более 5 ПДКс.с.) в 2013–2017 гг. наблюдались в 24 субъектах Российской

Федерации, в том числе на территории Забайкальского, Красноярского, Хабаровского краев, Республиках Бурятия, Ингушетия, Хакасия, Тыва.

Анализ тенденций загрязнения атмосферного воздуха поселений Российской Федерации в течение 2013–2017 гг. показал увеличение доли проб с превышением ПДКм.р. по содержанию углерода оксида, углеводородов, в том числе ароматических, сероуглерода, бенз(а)пирена, фтора и его соединений, марганца и его соединений. Несмотря на снижение доли проб по ряду химических примесей, в отдельных регионах отмечается увеличение доли проб, превышающих гигиенические нормативы (Таблица 3.2.1). Высокие темпы прироста концентраций загрязняющих примесей в атмосферном воздухе отмечены в Иркутской (взвешенные вещества), Челябинской и Свердловской областях (ароматические углеводороды).

Качество атмосферного воздуха вносит существенный вклад в дополнительную заболеваемость населения. Так, в среднем показатель дополнительных случаев всех болезней, вероятно связанных с аэрогенным загрязнением, составил 1129,2 на 100 тыс. всего населения (1,44% от первичной заболеваемости) в 2017 г. Заболеваемость болезнями органов дыхания, ассоциированных с загрязнением атмосферного воздуха, вероятно составила по 2,6% от всей заболеваемости по этой причине среди всего населения (910,6 на 100 тыс. населения) и детей 0–14 лет (3074,7 на 100 тыс. соответствующего населения).

За последние пять лет в Российской Федерации отмечается улучшение качества и безопасности питьевой воды. К 2017 г. доля источников централизованного питьевого водоснабжения, не соответствующих санитарно–гигиеническим требованиям, снизилась на 3,8%, доля некачественной питьевой воды нецентрализованного водоснабжения практически – на 23,9%. В среднем на 39 территориях страны количество источников, не отвечающих санитарно–гигиеническим требованиям, было выше среднероссийского показателя, а в Республиках Дагестан, Калмыкия, Хакасия, Карачаево–Черкесской, Чеченской Республиках и Красноярском крае превышало этот уровень в 3,2–5,1 раза. Наибольшая доля проб неудовлетворительного качества питьевой воды из систем централизованного водоснабжения по санитарно–химическим показателям в 2013–2017 гг. зарегистрирована в Ханты–Мансийском автономном округе (80,7%), Ростовской (63,1%), Ярославской (58,0%), Томской (57,5%), Новгородской областях (56,4%) и г.Москва (57,7%).

Таблица 3.2.1 – Химические примеси в атмосферном воздухе поселений субъектов Российской Федерации с наиболее высокой долей проб с превышением ПДКм.р. в 2017г.

Загрязняющее вещество	Субъекты Российской Федерации с наиболее высокой долей проб с превышением ПДКм.р.	Доли проб с превышением ПДКм.р., %	Темп прироста, %
Взвешенные вещества	Российская Федерация	1,44	-43,8
	Республика Бурятия	19,1	106,7
	Иркутская область	8,3	1070,4
	Саратовская область	6,3	69,1
Азота диоксид	Российская Федерация	0,47	-33,8
	Хабаровский край	10,3	-
	Республика Бурятия	5,3	-5,5
	Курская область	4,7	1,5
Ароматические углеводороды	Российская Федерация	0,43	26,5
	Челябинская область	19,9	1479,4
	Республика Башкортостан	4,52	-58,1
	Свердловская область	3,03	3266,7
Бензол	Российская Федерация	0,1	-33,3
	Калининградская область	2,71	867,9
	Сахалинская область	2,36	-
	Красноярский край	0,79	102,6
Фенол	Российская Федерация	1,2	-44,3
	Челябинская область	15,8	-57,1
	Иркутская область	11,2	746,4
	Курганская область	8,22	-
Углеводороды	Российская Федерация	0,41	7,9
	Челябинская область	12,91	682,4
	Свердловская область	2,61	521,4
	Республика Башкортостан	2,15	-58,1
Серы диоксид	Российская Федерация	0,26	-36,6
	Ульяновская область	6,04	-44,3
	Красноярский край	2,53	-20,9
	Омская область	2,46	-
Углерод оксид	Российская Федерация	0,92	30,3
	Курская область	9,51	-11,9
	Республика Крым	8,75	-
	Саратовская область	6,4	27,5
Формальдегид	Российская Федерация	0,29	-85,6
	Республика Тыва	5,26	-
	Иркутская область	5,19	710,9
	Алтайский край	2,18	-57,5
Марганец и его соединения	Российская Федерация	0,10	900,0
	Ульяновская область	12,5	-
	Челябинская область	5,29	-
Тяжелые металлы	Российская Федерация	0,76	24,6
	Красноярский край	11,54	-13,8
	Челябинская область	2,2	1,85

Качество питьевой воды водопроводов по санитарно–химическим показателям имело тенденцию к ухудшению (темп прироста 2,85% доли проб). В Республиках Мордовия, Калмыкия и Новгородской области более 45% проб не соответствовали гигиеническим нормативам по санитарно–химическим критериям, а за пятилетний период доля проб некачественной воды увеличилась более чем в 450% в Республиках Дагестан (2204,8%), Хакасия (566,7%) и Еврейской автономной области (471,7%).

Наиболее высокие доли проб воды из распределительной сети систем централизованного питьевого водоснабжения с превышением гигиенических нормативов по санитарно–химическим показателям в 2012–2017 гг. зафиксированы в Томской (48,7%), Новгородской областях (43,6%), Чукотском автономном округе (45,2%) и Республике Карелия (41,8%).

Согласно информации федерального информационного фонда данных социально–гигиенического мониторинга на качество питьевой воды систем центрального питьевого водоснабжения по санитарно–химическим показателям в ряде территорий Российской Федерации оказывало влияние содержание алюминия, железа, марганца, хлороформа, нитратов и других химических веществ (Таблица 3.2.2).

Высокие темпы прироста за 2014–2017 гг. доли проб питьевой воды с превышением ПДК по санитарно–химическим показателям отмечены в Волгоградской (все вещества, железо, хлороформ), Ленинградской (марганец), Свердловской (алюминий), Кировской (хлороформ), Ульяновской областях (нитраты).

Наличие в питьевой воде системы централизованного питьевого водоснабжения повышенных уровней различных химических соединений может формировать дополнительные случаи заболеваемости. В 2017 г. этот показатель вероятностно составил 1404,6 на 100 тыс. всего населения (1,79% от всей первичной заболеваемости), а среди детского населения – 2233,9‰. Заболеваемость всего населения болезнями системы кровообращения, связанная с ненадлежащим качеством питьевой воды, составляет 0,67% от всех случаев заболеваемости сердечно–сосудистой патологией (21,3 на 100 тыс. населения).

Таблица 3.2.2 – Доля проб воды систем централизованного питьевого водоснабжения с превышением ПДК по содержанию отдельных химических веществ в субъектах Российской Федерации в 2017 г.

Загрязняющее вещество	Субъекты Российской Федерации с наиболее высокой долей проб с превышением ПДК	Доли проб с превышением ПДК, %	Темп прироста, %
Все вещества	Российская Федерация	3,54	-1,94
	Курганская область	21,56	23,3
	Амурская область	19,47	-49,6
	Ямало–Ненецкий автономный округ	19,16	233,8
Железо (включая хлорное железо) по Fe	Российская Федерация	12,71	-15,9
	Томская область	55,59	-3,4
	Тамбовская область	54,25	12,8
	Новгородская область	52,40	6,81
Марганец	Российская Федерация	6,76	-4,79
	Республика Карелия	35,42	53,5
	Еврейская автономная область	31,86	16,8
	Томская область	26,34	-0,94
Алюминий	Российская Федерация	3,72	54,5
	Свердловская область	46,32	346,7
	Мурманская область	30,67	104,5
	Новгородская область	28,31	5,36
Хлороформ	Российская Федерация	8,96	-20,8
	Волгоградская область	85,59	1010,1
	Кировская область	51,04	4807,7
	Архангельская область	28,25	-22,2
Нитраты (по NO ₃)	Российская Федерация	1,54	-0,65
	Липецкая область	17,87	4,44
	Республика Хакасия	15,44	-31,1
	Удмуртская Республика	6,43	62,4

Для выделения приоритетной территории для последующего изучения проведена многомерная классификация субъектов Российской Федерации, которая позволила выделить по заболеваемости, смертности населения, уровню загрязнения атмосферного воздуха и воды (Рисунок 3.2.1, Таблица 3.2.3).

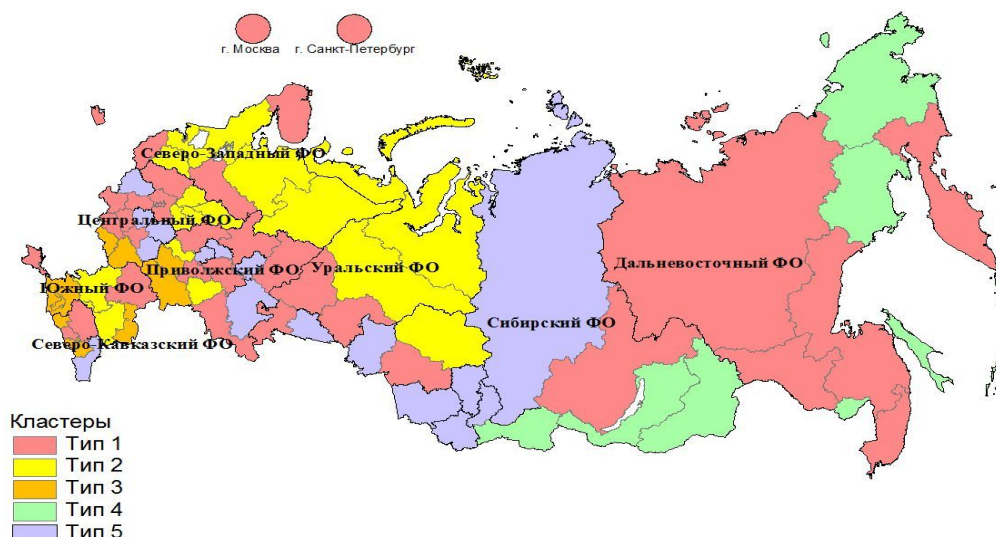


Рисунок 3.2.1 – Распределение субъектов Российской Федерации по кластерам

Таблица 3.2.3 – Состав и наполнение кластеров по заболеваемости, смертности населения, уровню загрязнения воздуха и воды в 2013–2017 гг.

№ кластера	Наполнение кластера, ед.	Состав кластера
1	33	Брянская область, Калужская область, Курская область, Липецкая область, Московская область, Орловская область, Тверская область, г. Москва, Вологодская область, Калининградская область, Мурманская область, Псковская область, г. Санкт – Петербург, Волгоградская область, Кабардино–Балкарская Республика, Ставропольский край, Республика Татарстан, Пермский край , Кировская область, Нижегородская область, Оренбургская область, Ульяновская область, Свердловская область, Тюменская область, Челябинская область, Иркутская область, Новосибирская область, Республика Саха (Якутия), Камчатский край, Приморский край, Хабаровский край, Амурская область, Республика Крым
2	17	Владимирская область, Ивановская область, Костромская область, Ярославская область, Республика Карелия, Республика Коми, Архангельская область, Ненецкий автономный округ, Ленинградская область, Новгородская область, Республика Калмыкия, Ростовская область, Республика Мордовия, Ямало–Ненецкий автономный округ, Самарская область, Ханты–Мансийский автономный округ – Югра, Томская область
3	11	Белгородская область, Воронежская область, Республика Адыгея, Краснодарский край, Астраханская область, Республика Ингушетия, Карачаево–Черкесская Республика, Республика Северная Осетия – Алания, Чеченская Республика, Пензенская область, Саратовская область
4	7	Республика Бурятия, Республика Тыва, Забайкальский край, Магаданская область, Сахалинская область, Еврейская автономная область, Чукотский автономный округ
5	16	Рязанская область, Смоленская область, Тамбовская область, Тульская область, Республика Дагестан, Республика Башкортостан, Республика Марий Эл, Удмуртская Республика, Чувашская Республика, Курганская область, Республика Алтай, Республика Хакасия, Алтайский край, Красноярский край, Кемеровская область, Омская область

При анализе средних значений показателей в разрезе кластеров выявлены отличительные особенности каждого кластера, проиллюстрированные на Рисунке 3.2.2.

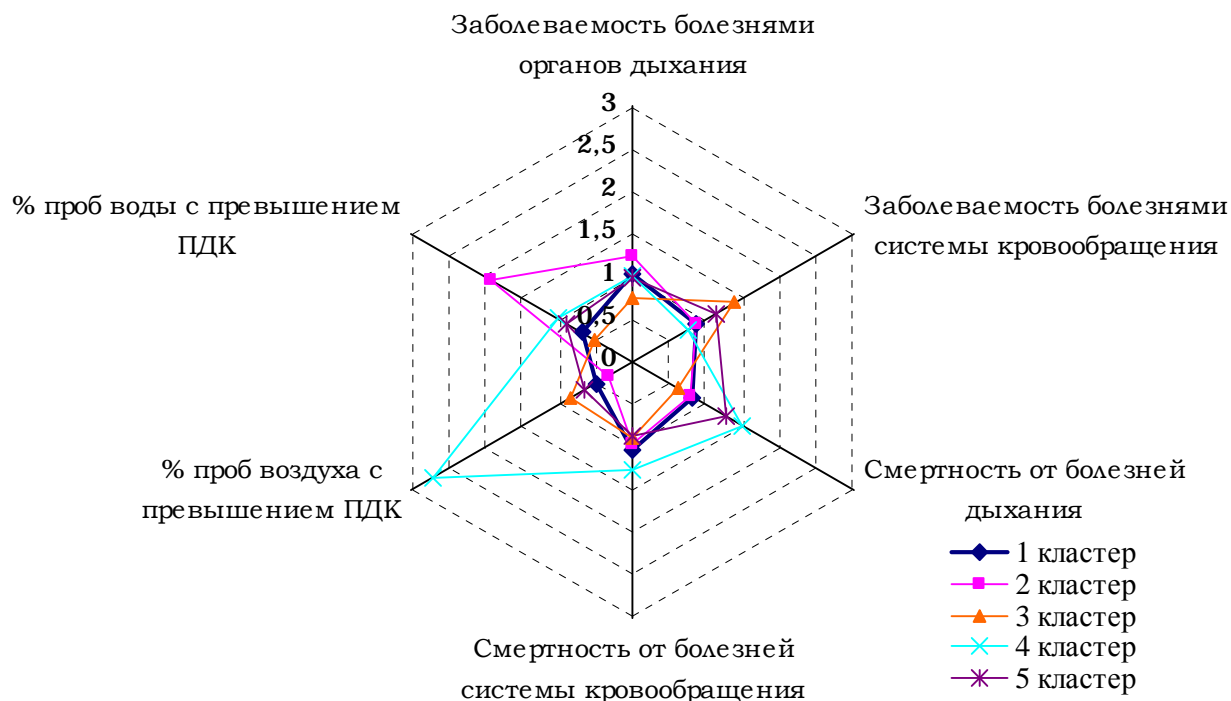


Рисунок 3.2.2 – Показатели заболеваемости, смертности населения, уровня загрязнения воздуха и воды в разрезе кластеров

Первый кластер в целом характеризуется средним уровнем заболеваемости и смертности по обоим классам болезней, при этом загрязнение окружающей среды находится также на среднем уровне (Таблица 3.2.4).

Таблица 3.2.4 – Средние значения переменных по кластерам

Показатели	1 кластер	2 кластер	3 кластер	4 кластер	5 кластер
Болезни органов дыхания (на 100 тыс. всего населения)	34884,38	42378,54	25234,32	34291,14	33835,09
Болезни системы кровообращения (на 100 тыс. всего населения)	2755,88	2746,61	4413,43	2319,19	3539,94
Стандартизованные коэффициенты смертности от болезней органов дыхания (на 100 тыс. населения)	40,72	40,34	31,05	76,08	63,64
Стандартизованные коэффициенты смертности от болезней системы кровообращения (на 100 тыс. населения)	562,31	517,17	489,56	687,74	475,70
% проб атмосферного воздуха, не соответствующих гигиеническим нормативам	0,92	0,60	1,59	5,06	1,25
% проб воды, не соответствующих гигиеническим нормативам по санитарно-химическим показателям	13,48	38,18	10,21	19,92	17,55

Во втором кластере отмечается высокий уровень заболеваемости по болезням органов дыхания и средние значения заболеваемости сердечно–сосудистой патологией и смертности населения по двум классам болезней. На этих территориях установлен высокий уровень загрязнения воды при благоприятном состоянии атмосферного воздуха в отличие от других регионов.

Третий кластер отличается высокой заболеваемостью населения болезнями системы кровообращения, низкими уровнями заболеваемости респираторной патологией и показателями смертности по обоим классам болезней. В этом кластере отмечен средний уровень загрязнения атмосферного воздуха при относительно благоприятном состоянии водных ресурсов.

Для четвертого кластера характерны средняя заболеваемость болезнями органов дыхания и низкие показатели заболеваемости сердечно–сосудистой патологией при высоких уровнях смертности. На этих территориях установлен самый высокий уровень загрязнения атмосферного воздуха и средние показатели загрязнения воды по сравнению с другими территориями.

В пятом кластере отмечаются средние показатели заболеваемости респираторной патологией при уровне выше среднего смертности от этих причин, повышенная заболеваемость болезнями системы кровообращения при низких показателях смертности. Загрязнение окружающей среды находится на среднем уровне.

Проведенный анализ состояния заболеваемости населения в связи с негативным воздействием загрязнений атмосферного воздуха и питьевых вод в разрезе кластеров показал, что на территориях пятого и первого кластера возможно наибольшее количество заболеваний органов дыхания, ассоциированных с аэрогенными факторами среды обитания (1041,1 и 849,1 случаев на 100 тыс. населения соответственно). Показатели стандартизованной смертности всего населения от болезней органов дыхания, связанной с загрязнением атмосферного воздуха, находились в пределах от 0,27 (второй кластер) до 3,4 случаев (четвертый кластер) на 100 тыс. населения, в первом кластере в среднем составили $1,32^{\circ}/_{\text{oooo}}$.

Заболеваемость всего населения болезнями системы кровообращения, возможно обусловленная аэрогенным загрязнением техногенными факторами, имела наибольший уровень в субъектах Российской Федерации третьего кластера (121,2 случая на 100 тыс. населения). В первом кластере доля ассоциированных с загрязнением атмосферного

воздуха дополнительных случаев болезней системы кровообращения составляет 65,4 на 100 тыс. населения или около 2,37% от всей первичной заболеваемости.

Высокий показатель ассоциированной с ненадлежащим качеством питьевой воды по санитарно–химическим критериям заболеваемости сердечно–сосудистой патологией регистрировался во втором кластере (29,4 ‰), в этом же кластере отмечалось вероятное наибольшее число дополнительных случаев смерти от болезней системы кровообращения (17,1 случая на 100 тыс. населения). Заболеваемость болезнями сердечно–сосудистой системы, связанная с загрязнением питьевой воды, в первом кластере вероятностно составила 1,32 ‰, а смертность от этого вида патологии – 5,5 случаев на 100 тыс. населения, что было ниже среднероссийских показателей.

Анализ первичной заболеваемости детского населения показал, что впервые установленная респираторная патология выше показателя Российской Федерации в 1,1–1,3 раза была характерна для территорий, входящих в первый и второй кластер (Таблица 3.2.5). Загрязнение атмосферного воздуха формирует дополнительные случаи болезней органов дыхания на уровне 2701,7‰ (диапазон 129,2–57782,9 на 100 тыс. детей) в субъектах Российской Федерации первого кластера, во втором кластере – 936,6‰ (диапазон 843,4–3539,8 на 100 тыс. детей). Наибольшее число случаев заболеваний дыхательной системы, вероятно ассоциированных с загрязнением атмосферного воздуха, отмечалось на территориях Иркутской области (57782,9 на 100 тыс. детей). В 2017 году с негативным влиянием повышенных уровней атмосферных загрязнителей могут быть связаны от 0,6% (второй кластер) до 2,9% случаев (третий кластер) первичной заболеваемости детей до 14 лет болезнями органов дыхания.

Таблица 3.2.5 – Первичная заболеваемость детского населения болезнями органов дыхания, системы кровообращения и нервной системы на территориях Российской Федерации в 2013–2017 гг. в разрезе кластеров (на 100 тыс. соответствующего населения)

№ кластера	Впервые выявленная заболеваемость болезнями органов дыхания	Впервые выявленная заболеваемость болезнями системы кровообращения	Впервые выявленная заболеваемость болезнями нервной системы
Российская Федерация	117724,1	731,5	3860,1
1	126733,2	662,4	3677,9
2	154397,1	808,6	3863,1
3	78466,5	667,3	3158,6
4	115470,1	563,5	2319,7
5	114484,3	794,8	4397,7

Показатели первичной заболеваемости детского населения наиболее значимыми нозологическими формами болезней органов дыхания в разрезе кластеров представлены на Рисунках 3.2.3 и 3.2.4.

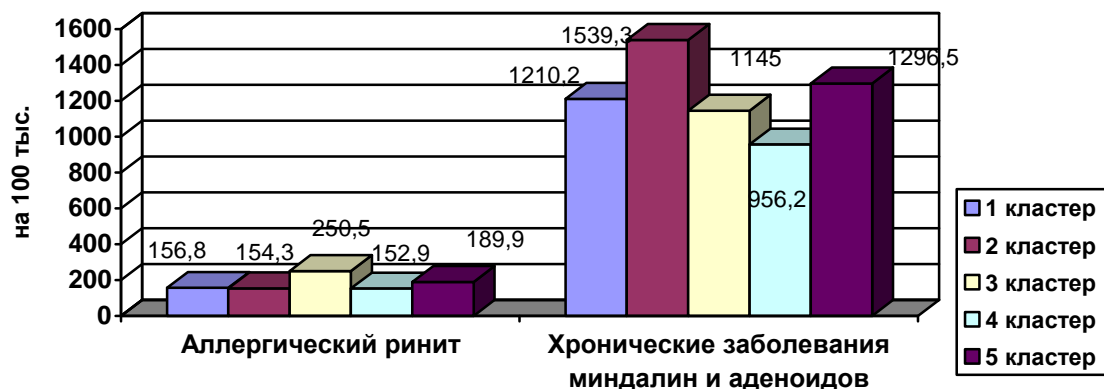


Рисунок 3.2.3 – Показатели первичной заболеваемости аллергическим ринитом и хроническими болезнями миндалин и аденоидов детского населения за 2013–2017 гг. в разрезе кластеров (на 100 тыс. соответствующего населения)

Патология верхних отделов дыхательных путей, установленная впервые в жизни, выше среднероссийского уровня регистрировалась в третьем (аллергический ринит) и втором кластерах (хронические заболевания миндалин и аденоидов) (Рисунок 3.2.3). В первом кластере заболеваемость данной патологией имела средние значения.

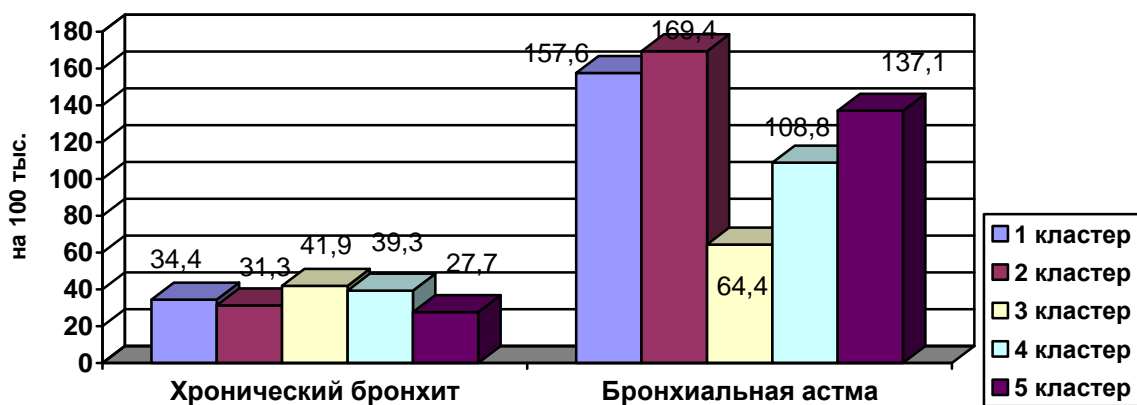


Рисунок 3.2.4 – Показатели первичной заболеваемости хроническим бронхитом и бронхиальной астмы детского населения за 2013–2017 гг. (на 100 тыс. соответствующего населения)

Хронический бронхит, выявленный впервые, встречался с наибольшей частотой в третьем и четвертом кластерах, а бронхиальная астма была характерна для второго и первого кластера (Рисунок 3.2.4). Однако, наибольшее количество дополнительных случаев хронического бронхита и бронхиальной астмы, вероятно ассоциированных

с загрязнением атмосферного воздуха, регистрируется на территориях первого кластера и составляет в среднем 3,4 и 3,65 на 100 тыс. детского населения (диапазон 0,01–90,2‰/0000 и 0,05–67,8‰/0000 соответственно).

Впервые выявленная заболеваемость детского населения болезнями системы кровообращения превышала средние значения по Российской Федерации на территориях, входящих во второй и пятый кластеры (Таблица 3.2.5). Установлено, что дополнительные случаи заболеваемости детей болезнями сердечно-сосудистой системы, связанными с загрязнением атмосферного воздуха селитебных территорий, формируются только на двух территориях первого кластера и вероятностно составили 37,4‰/0000 (Курская область) и 26,1‰/0000 (Республика Крым). Наибольшее количество дополнительных случаев заболеваний системы кровообращения, вероятностно ассоциированных с загрязнением питьевой воды по санитарно-химическим показателям, установлено на уровне 202,4 на 100 тыс. детского населения в субъектах Российской Федерации второго кластера (диапазон 80,7–410,2 на 100 тыс. детей). Наличие в питьевой воде повышенного уровня различных химических веществ формирует от 6,6 до 154,4 дополнительных случаев заболеваемости сердечно-сосудистой патологией на 100 тыс. детского населения на территориях первого кластера. В 2017 году с неудовлетворительным качеством питьевой воды могут быть связаны от 6,6% (третий кластер) до 36,5% случаев (четвертый кластер) первые установленной заболеваемости детского населения болезнями системы кровообращения.

Среди нозологических форма класса «болезни системы кровообращения» повышенная первичная заболеваемость кардиомиопатиями отмечалась в четвертом кластере (Рисунок 3.2.5) и была обусловлена высоким ее уровнем в Еврейской автономной области (458,3 на 100 тыс. детей).

Другие болезни сердца, установленные впервые в жизни, с наибольшей частотой регистрировались у детей на территориях пятого кластера (Рисунок 3.2.5). Показатели первичной заболеваемости детского населения кардиомиопатиями и другими болезнями сердца в первом кластере находились на среднем уровне.

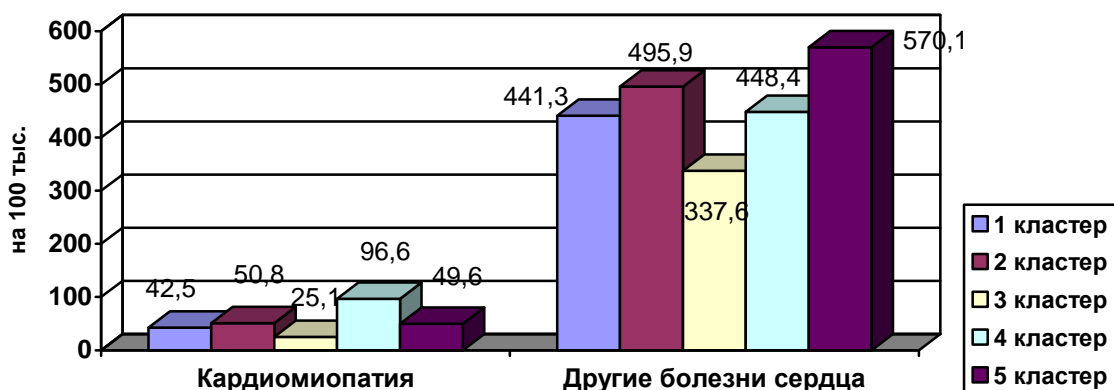


Рисунок 3.2.5 – Показатели первичной заболеваемости кардиомиопатией и другими болезнями сердца детского населения за 2013–2017 гг. (на 100 тыс. соответствующего населения)

Впервые установленная заболеваемость болезнями нервной системы наиболее часто встречались в субъектах Российской Федерации пятого кластера (Таблица 3.2.5). Однако, преимущественно в первом кластере вероятно формируются дополнительные случаи заболеваемости детей болезнями нервной системы, связанными с загрязнением атмосферного воздуха селитебных территорий (в среднем $32,7\text{‰}$).

Таким образом, за последние пять лет наблюдается устойчивая тенденция повышения качества окружающей среды, однако на 24 территориях субъектов Российской Федерации остаются высокие уровни загрязнения атмосферного воздуха, в 39 субъектах качество питьевой не соответствует гигиеническим нормативам. Негативное воздействие факторов окружающей среды формирует дополнительные случаи заболеваемости болезнями органов дыхания, ассоциированные с загрязнением атмосферного воздуха (в среднем около 1,4% от всей первичной патологии), дополнительная заболеваемость болезнями системы кровообращения, связанная с неудовлетворительным качеством питьевой воды, вероятно составляет 0,7% от всех случаев этого класса болезней среди всего населения Российской Федерации.

Проведенный анализ уровня заболеваемости, смертности и состояния окружающей среды с точки зрения кластерного подхода позволил выделить первый кластер, включающий более $\frac{1}{3}$ субъектов Российской Федерации, в котором при средних показателях заболеваемости населения в классах «болезни органов дыхания», «болезни системы кровообращения» доля дополнительной заболеваемости, обусловленная многокомпонентным загрязнением атмосферного воздуха и питьевых вод, находится на уровне среднероссийских значений. При этом, на территориях,

входящих в первый кластер, дополнительная заболеваемость детского населения болезнями органов дыхания, системы кровообращения и нервной системы, вероятно ассоциированные с негативными факторами окружающей среды, была выше, чем в других кластерах. Полученные данные позволяют отнести данные субъекты к территориям опасности развития у детей болезней респираторной, сердечно-сосудистой и нервной систем, связанных с неблагоприятным действием факторов окружающей среды. Типичным представителем этого кластера является Пермский край, что позволило в дальнейшем провести детальные исследования на примере его отдельных территорий.

ГЛАВА 4. ГИГИЕНИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ФАКТОРОВ ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ И ОЦЕНКА РИСКА ИХ ВЛИЯНИЯ НА РАЗВИТИЕ У ДЕТЕЙ ЗАБОЛЕВАНИЙ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ И КОМОРБИДНОЙ ПАТОЛОГИИ, АССОЦИИРОВАННЫХ С ЗАГРЯЗНЕНИЕМ АТМОСФЕРНОГО ВОЗДУХА ТЕХНОГЕННЫМИ ХИМИЧЕСКИМИ ВЕЩЕСТВАМИ

4.1 Гигиеническая характеристика качества окружающей среды, оценка риска здоровью детского населения и анализ заболеваемости детей, проживающих на территории с многокомпонентным загрязнением атмосферного воздуха преимущественно органическими ароматическими соединениями и взвешенными веществами

4.1.1 Гигиеническая характеристика качества окружающей среды территории с многокомпонентным загрязнением атмосферного воздуха преимущественно органическими ароматическими соединениями и взвешенными веществами (г. Березники)

Березники – второй по величине город Пермского края, расположенный на левом берегу реки Камы, является крупным промышленным центром и имеет статус городского округа с населением около 145,1 тыс. человек. Общая площадь городского округа составляет 431,1 км², в том числе площадь собственно города Березники – 66,0 км². Город расположен в условиях умеренно континентального климата.

В Березниках функционирует около 2,5 тысяч предприятий и организаций различных форм собственности. На территории города размещены крупные промышленные предприятия: «Корпорация ВСМПО–АВИСМА» (производство титана губчатого и титановых порошков, металлического магния, магниевых сплавов и изделий, химической продукции), ОАО «Уралкалий» (производство калийных удобрений), «Азот» АО «ОХК «УРАЛХИМ» (производство аммиака, аммиачной и натриевой селитры, комплексных жидких удобрений), АО «Березниковский содовый завод» и ООО «Сода–Хлорат».

Общая протяженность улично–дорожной сети города Березники составляет 298,95 км, а автомобильных дорог общего пользования – 59,63 км⁸.

В атмосферный воздух г.Березники в 2010–2014 гг. по данным отчетов «2–тп воздух» ежегодно от стационарных источников поступало более 12 тыс. тонн вредных загрязняющих веществ, включающих 123 компонента (Рисунок 4.1.1.1). В структуре выбросов преобладают углерода оксид – 43,7%, метан – 16,7%, азота диоксид – 15,7%, аммиак – 3,7%, титан диоксид – 3,0%, прочие – 17,2%. Кроме этого стабильно присутствуют бензол, толуол, фенол, формальдегид и взвешенные вещества.

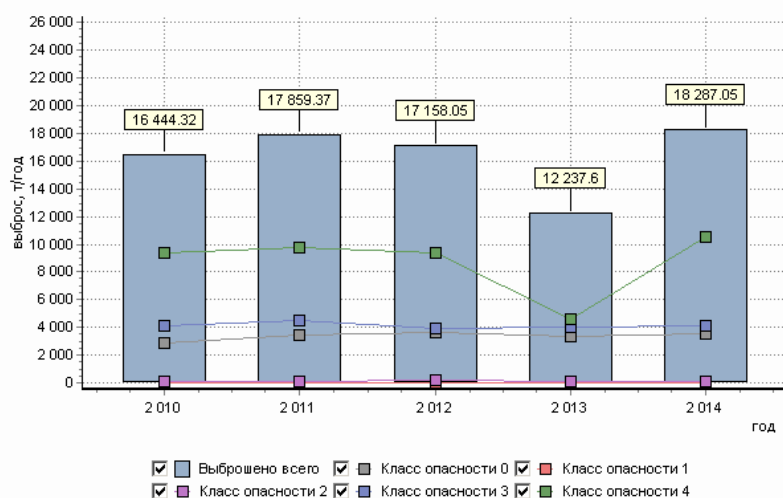


Рисунок 4.1.1.1 – Динамика выбросов загрязняющих веществ предприятиями г.Березники в 2010–2014 гг.

Выбросы от передвижных источников (автотранспорта) в среднем превышали 8,5 тыс. тонн в год, при этом долю углерода оксида составляет 76,7%, азота оксида – 11,8%, летучих органических соединений (не метанового ряда) – 9,7%. В валовом выбросе загрязняющих веществ в атмосферу г. Березники 35,6% составила доля автотранспорта.

По данным систематических натурных исследований в рамках социально–гигиенического мониторинга, на территории г.Березники атмосферный воздух имел высокий (в 2010 году) или повышенный (в 2016 году) уровень загрязнения (Рисунок 4.1.1.2).

В период проводимого исследования максимальные разовые концентрации взвешенных частиц в воздухе селитебной зоны составляли 1,6–2,8 ПДК, диоксида азота – 1,1–2,5 ПДК, фенола – 1,5–3,5 ПДК; формальдегида – 2,2 ПДК; бензола – 14,7 ПДК.

⁸ Березники. Официальный сайт администрации города: [Сайт]. URL: <https://adnbrk.ru/nash-gorod/> (дата обращения: 19.11.2018).

Толуол определялся в атмосферном воздухе ниже допустимого уровня. Наибольшие среднесуточные концентрации бензола (1,15 ПДК) отмечены в 2010 году. Среднегодовые концентрации взвешенных веществ находились на уровне 1,1–1,3 ПДКс.с., содержание фенола – 1,3–2,3 ПДКс.с. Среднегодовая концентрация формальдегида в 2011–2013 гг. составила 1,4–3,0 ПДКс.с., диоксида азота в 2010–2015 гг. – 1,1–1,3 ПДКс.с. Другие определяемые вещества находились ниже допустимых норм.

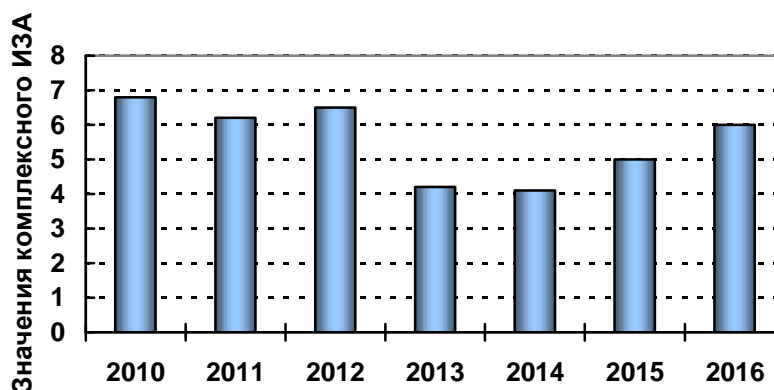


Рисунок 4.1.1.2 – Динамика изменения ИЗА за 2010 – 2016 годы в г. Березники

По результатам исследований, выполненных специалистами ФБУН «Федеральный научный центр медико–профилактических технологий управления рисками здоровью», в 2011 г. на территориях дошкольных образовательных учреждений г. Березники в атмосферном воздухе определялись мелкодисперсные частицы PM_{10} и $PM_{2,5}$, однако их содержание было ниже среднесуточных концентраций (0,6 ПДКс.с. и 0,5 ПДКс.с. соответственно). В результате сопряжения расчетных и натурных данных установлено, что концентрации азота диоксида в точках жилой застройки составили до 5,5 ПДКм.р., взвешенных веществ – до 5,5 ПДКм.р. и до 1,6 ПДКс.с., мелкодисперсных пылей PM_{10} – до 4,1 ПДКм.р.

При оценке качества воздуха внутри групповых помещений и атмосферного воздуха на территории дошкольных учреждений по данным натурных исследований в отапливаемый (зимне–весенний период) и не отапливаемый периоды (летний период) установлено, что бензол постоянно присутствовал в воздухе помещений и атмосферном воздухе в течение года ниже предельно допустимых максимально разовых и среднесуточных концентраций. Максимальный уровень фенола до 2 ПДКм.р. выявлен в зимний период в атмосферном воздухе в 5% проб, превышения ПДКс.с. не установлено. В воздухе групповых помещений фенол, в основном, определялся также в зимний

период в концентрациях 1–5 ПДК_{м.р.} и 1,2–6,1 ПДК_{с.с.} На территории детских учреждений в 92,2% проб атмосферного воздуха обнаруживали формальдегид в концентрациях ниже ПДК_{м.р.} и ПДК_{с.с.} При этом, в летний период в пробах воздуха внутри помещений формальдегид определялся на уровне 1,1–1,2 ПДК_{м.р.}, а среднесуточная концентрация превышала ПДК_{с.с.} в 1,1–3,5 раза. В отопляемый период не установлено превышения максимально–разовых концентраций формальдегида. Кроме того установлено, что в воздухе внутри помещений содержание формальдегида выше в 2,7–21,2 раза по сравнению с его содержанием в атмосферном воздухе на территории учреждений.

Таким образом, качество атмосферного воздуха г. Березники в 2011–2016 гг. не соответствовало требованиям СанПиН 2.1.6.1032–01 «Гигиенические требования к обеспечению качества атмосферного воздуха населенных мест» и ГН 2.1.6.1338–03 «Предельно допустимые концентрации (ПДК) загрязняющих веществ в атмосферном воздухе населенных мест» по содержанию азота диоксида (5,5 ПДК_{м.р.}), взвешенных частиц (1,6 ПДК_{с.с.}), мелкодисперсной пыли РМ₁₀ (4,1 ПДК_{м.р.}), бензола (14,7 ПДК_{м.р.}), по фенолу (6,1 ПДК_{с.с.}), формальдегида (3,5 ПДК_{с.с.}).

Питьевое водоснабжение населения г. Березники осуществляется из 3 подземных источников централизованного водоснабжения. На водозаборах «Извер», «Усолка» осуществляется водоподготовка (обеззараживание) воды с помощью хлорирования. В 2013 году водозабор в пос. Легино не эксплуатировался в связи с проведением мероприятий по приведению водозабора в соответствие с санитарными правилами. Население п. Легино было обеспечено питьевой водой путем подвоза воды.

Согласно критериям оценки качества питьевой воды в 2012–2015 гг. 100% населения г.Березники обеспечено условно доброкачественной питьевой водой.

В рамках социально–гигиенического мониторинга за состоянием хозяйственно–питьевой воды в г.Березники (из источников и сетей централизованного водоснабжения) исследовали пробы по микробиологическим и санитарно–химическим показателям. Все пробы питьевой воды в 2011–2016 гг. соответствовали гигиеническим нормативам по микробиологическим показателям. В 2011 г. выявлено 2 нестандартные пробы по мутности воды (3,3%) и одна проба с повышенным содержанием железа (1,7%). В целом, по населенному пункту и в каждой точке отбора в 2012–2016 гг. не

зафиксированы нестандартные пробы питьевой воды по санитарно–химическим показателям.

Обобщенный анализ результатов производственного контроля, надзорных мероприятий и данных социально–гигиенического мониторинга свидетельствует о том, что в период с 2011–2016 гг. качество питьевой воды г. Березники по санитарно–гигиеническим показателям соответствовало требованиям СанПиН 2.1.4.1074–01 «Питьевая вода. Гигиенические требования к качеству воды централизованных систем питьевого водоснабжения. Контроль качества» и ГН 2.1.5.1315–03 «Предельно допустимые концентрации (ПДК) химических веществ в воде водных объектов хозяйственно–питьевого и культурно–бытового водопользования».

4.1.2 Оценка риска здоровью детского населения на территории с многокомпонентным загрязнением атмосферного воздуха преимущественно органическими ароматическими соединениями и взвешенными веществами

При оценке риска здоровью населения установлено превышение приемлемых значений коэффициентов опасности при хронической экспозиции для взвешенных веществ (НҚ 1,4–2,4), диоксида азота (НҚ 1,0–1,8), формальдегида (НҚ 1,5–4,8), фенола (НҚ 0,28–1,27), бензола (НҚ 0,36–0,75), толуола (НҚ 0,02–0,04). По данным аппроксимации расчетных и натуральных концентраций в атмосферном воздухе загрязняющих веществ коэффициенты опасности для взвешенных веществ без учета дисперсного состава при хронической экспозиции составили до 2,86.

При хроническом комбинированном с однонаправленным действием на критические органы и системы воздействию химических веществ у населения г.Березники формируется риск развития заболеваний органов дыхания (НІ 2,0–9,6), иммунной патологии (НІ 1,4–5,4), болезней сердечно–сосудистой системы (НІ 0,62–1,8), системы крови (НІ 1,02–2,1) и нарушений со стороны центральной нервной системы (НІ 0,64–1,9). Индексы опасности формирования болезней респираторной системы при хронической экспозиции веществ по результатам аппроксимации расчетных и натуральных концентраций загрязняющих веществ в атмосферном воздухе составили 1,1–2,97.

Риск развития заболеваний органов дыхания при длительной экспозиции химических веществ связан с воздействием взвешенных веществ, диоксида азота и

формальдегида, суммарный вклад которых в индексы опасности составил до 94,5%. Установлено, что вклад взвешенных веществ в индексы опасности для болезней респираторного тракта, рассчитанные в точках постоянного проживания детей, может достигать до 96,3%, включая PM_{10} (1,6%). Основной вклад в риск развития заболеваний сердечно–сосудистой системы крови вносит фенол (53,4%), нарушений центральной нервной системы – фенол (32,5%) и бензол (10,9%), в индексы опасности иммунной патологии – формальдегид (57,8%).

Результаты расчетов коэффициентов опасности в отношении химических веществ (нитраты, железо, марганец, мышьяк, хлороформ), поступающих пероральным путем с питьевой водой системы хозяйственно–питьевого водоснабжения, не показали превышения допустимых значений ($HQ \leq 1$).

При длительном комбинированном пероральном поступлении нитратов, железа, марганца, мышьяка, хлороформа с питьевой водой установлено, что уровни неканцерогенного риска для нарушений со стороны сердечно–сосудистой, иммунной и центральной нервной системы не превышали допустимых значений ($HI=0,55–0,7$).

По данным расчета суммарных индексов опасности для условий многосредового поступления химических веществ для детского населения г.Березники в период с 2011 по 2015 гг. формировались неприемлемые уровни неканцерогенного риска в отношении нарушений со стороны сердечно–сосудистой системы ($TNI=1,20–2,46$), центральной нервной системы ($TNI=1,26–2,55$) и иммунной системы ($TNI=2,80–5,96$). Основной вклад в неприемлемые уровни риска развития патологии кардиоваскулярной и центральной нервной системы связан с содержанием в воздухе фенола в 2011–2012 гг. (до 51,62% и до 49,8% соответственно), бензола в 2013 г. (41,2% и 39,89% соответственно), с содержанием в воде мышьяка (до 44,16% и до 43,19% соответственно); иммунных нарушений – с содержанием в воздухе формальдегида (до 80,87%).

В условиях ингаляционного поступления канцерогенных веществ (бензол, формальдегид) установлены превышения приемлемых значений уровня канцерогенного риска ($CR \leq 10^{-4}$) с 2011 по 2012 гг. для детского населения (CR_t до $1,31E-04$).

При поступлении канцерогенов (мышьяк, хлороформ) с питьевой водой суммарный индивидуальный канцерогенный риск для детского населения оценивался как допустимый и составил в 2011–2015 гг. от $2,10E-05$ до $2,48E-05$. Основной вклад в

величину суммарного индивидуального риска связан с содержанием в питьевой воде мышьяка (до 98,8%).

В условиях многосредового поступления химических веществ уровень канцерогенного риска превышал приемлемые значения для детского населения в 2011–2013 и 2015 гг. (CR от $1,07E-04$ до $1,53E-04$). Основной вклад в величину суммарного индивидуального риска в этот период связан с аэрогенным поступлением бензола (до 61,5%) и формальдегида (до 50,7%).

Таким образом, оценка влияния на здоровье населения загрязнений атмосферного воздуха показала, что на территории города Березники при хронической экспозиции химических веществ формируется неприемлемый риск развития болезней органов дыхания (HIch до 9,6), связанный с воздействием взвешенных веществ (HQch до 2,9), формальдегида (HQch до 4,8), фенола (HQch до 1,3) и диоксида азота (HQch до 1,8). Недопустимый уровень риска развития заболеваний сердечно–сосудистой системы (THIch до 2,5) обусловлен аэрогенным воздействием фенола (HQch до 1,3), бензола (HQch до 0,75) и пероральным поступлением мышьяка (HQch до 0,63), патологии центральной нервной системы (THIch до 2,6) – с воздействием фенола (HQch до 1,3), бензола (HQch до 0,75) и пероральным поступлением мышьяка (HQch до 0,63), патологии иммунной системы (THIch до 5,9) – с воздействием формальдегида (HQch до 4,8) и бензола (HQch до 0,75). Суммарный индивидуальный канцерогенный риск для детского населения г. Березники, связанный с аэрогенным воздействием бензола (HQch до 0,75) и формальдегида (HQch до 4,8), достигал недопустимого уровня (CR до $1,53 \times 10^{-4}$).

4.1.3 Анализ заболеваемости детей на территории с многокомпонентным загрязнением атмосферного воздуха преимущественно органическими ароматическими соединениями и взвешенными веществами

Распространённость общей заболеваемости детского населения г.Березники согласно данным федеральной формы № 12 статистической отчетности медицинской организации в 2017 году увеличилась на 10,7% по сравнению с 2010 г. и составила 2837,37‰ (Рисунок 4.1.3.1), при этом 78,5–82,2% приходилось на долю первичной заболеваемости.

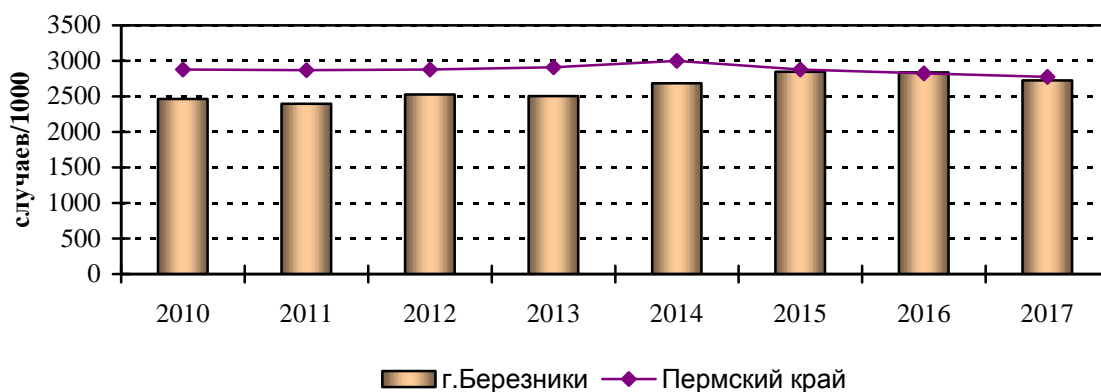


Рисунок 4.1.3.1 – Динамика заболеваемости детского населения г.Березники в 2010–2017 гг., на 1000 населения

Уровень общей заболеваемости детского населения в 2010–2014 гг. был ниже среднекраевых значений (в 1,1–1,2 раз), а в 2015–2017 гг. находился на уровне средних показателей по Пермскому краю.

В структуре общей заболеваемости детского населения в 2017 году приоритетные позиции в порядке убывания занимали «болезни органов дыхания» (1496,95‰) (как и в 2010 году), «болезни органов пищеварения» (166,36‰) (в 2010 г. IV ранговое место), «некоторые инфекционные и паразитарные болезни» (154,88‰), «болезни глаза и его придаточного аппарата» (151,12‰), «травмы, отравления и другие последствия воздействия внешних причин» (127,89‰) (Рисунок 4.1.3.2).

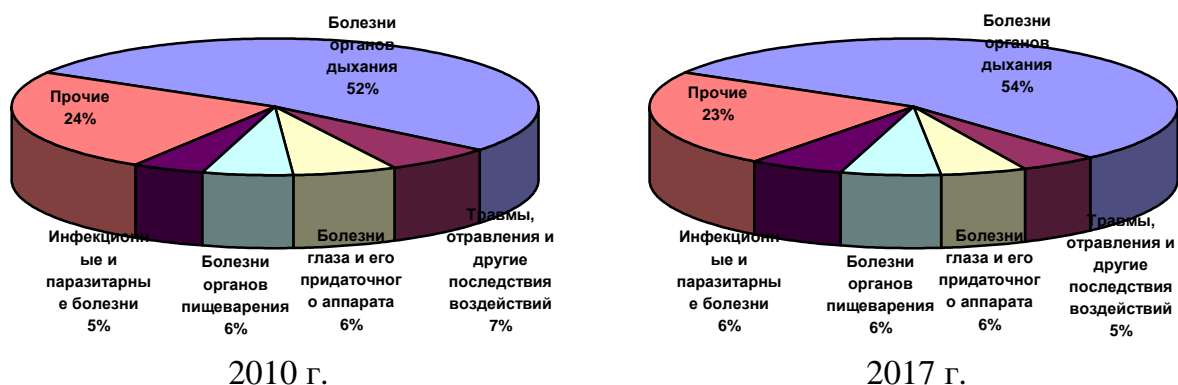


Рисунок 4.1.3.2 – Структура заболеваемости детского населения г.Березники по классам болезней

Уровень заболеваемости детей г.Березники болезнями органов дыхания за рассматриваемый период вырос на 16,0%, в основном за счет первичной заболеваемости, на которую приходилось 93,6–97,9% всей респираторной патологии. В последние 3 года наметилась тенденция к росту данного показателя, однако в 2017 г. он

был ниже среднего значения по Пермскому краю (1496,95‰ и 1590,69‰ соответственно). В среднем количество случаев болезней органов дыхания, ассоциированных с загрязнением атмосферного воздуха, составляет 44,27 на 1000 детей до 14 лет.

За анализируемый период распространённость аллергическим ринитом у детей г.Березники увеличилась на 107,5%, стабильно превышая среднекраевые уровни (в 1,6–2,3 раз), средние значения по городам Пермского края (в 1,3–2,2 раза) и средние по районам Пермского края (в 1,6–2,2 раз). К 2016 году количество больных с аллергическим ринитом, установленным впервые в жизни, выросло на 75,2% и составило 2,82‰. Заболеваемость бронхиальной астмой детского населения г.Березники в 2017 году находилась на уровне 12,69 ‰, с 2010 года прирост показателя достиг 69,8%. Распространённость впервые выявленной бронхиальной астмы в динамике увеличилась на 28,5%, составив в 2017 году 1,45‰. Загрязнение атмосферного воздуха формирует 0,38 дополнительных случаев на 1000 детского населения заболеваемости бронхиальной астмой.

Уровень заболеваемости детского населения г.Березники болезнями системы кровообращения в 2010–2017 гг. характеризовалась снижением до 23,55‰ в 2017 г., однако стабильно превышала среднекраевые показатели (в 1,1–1,4 раза), средние значения по районам Пермского края (в 1,4–1,8 раз) и в 2010–2014 гг. средние по городам Пермского края (до 1,3 раз). При этом первичная заболеваемость кардиоваскулярной патологии увеличилась в 1,2 раза (с 8,91‰ в 2010 году до 10,30‰ в 2017 году). Количество случаев болезней системы кровообращения, ассоциированных с загрязнением атмосферного воздуха, составляет 0,34 на 1000 детей. Класс «болезни системы кровообращения» за рассмотренный период занимал 15–16 ранговое место по вкладу в структуру детской заболеваемости.

В 2017 году заболеваемость детского населения болезнями нервной системы была зафиксирована на уровне 96,35‰ (6 ранговое место в структуре детской заболеваемости), что выше, чем в 2010 году. В течение рассматриваемого периода отмечается стабильный рост уровня заболеваемости детей болезнями нервной системы, к 2017 году темп прироста составил 20,9%. Распространённость болезней нервной системы детского населения г.Березники в 2010–2017 гг. была ниже среднекраевых

значений (в 1,03–1,3 раза). Патология нервной системы, установленная впервые в жизни, с 2010 г. выросла в 1,16 раза до 43,02‰ к 2017 г.

Следует отметить, что за 8–летний период расстройства вегетативной нервной системы у детского населения г.Березники имеют стабильный рост, к 2017 году темп прироста составил 101,6%. Однако, распространённость этой нозологической формы была ниже среднекраевых показателей (в 1,4–2,8 раза) и средних значений по городам Пермского края (в 1,4–2,9 раза). Количество детей с расстройством вегетативной нервной системы, зарегистрированным первично, за анализируемый период увеличилось в 2,1 раза и составило 9,44‰ в 2017 г.

Таким образом, анализ распространенности и динамических тенденций заболеваемости детского населения показал, что несмотря на соответствующее отсутствие превышений среднекраевых значений по уровню общей заболеваемости за 8–летний период отмечается отрицательная динамика по классам «Болезни органов дыхания», «Болезни системы кровообращения», «Болезни нервной системы» (темпы прироста 15,7–16,9%) и по нозологическим формам «Астма», «Расстройство вегетативной нервной системы» (28,5–111,1%).

4.1.4 Эпидемиологическая оценка уровня заболеваемости детского населения на территории с многокомпонентным загрязнением атмосферного воздуха преимущественно органическими ароматическими соединениями и взвешенными веществами

В процессе эпидемиологического исследования для классов, групп и нозологических форм болезней проведена оценка наличия причинно–следственной связи между заболеваемостью и многокомпонентным аэрогенным воздействием техногенных химических факторов. Анализ данных фактической обращаемости детского населения за медицинской помощью в поликлинику показал, что у детей, проживающих в г.Березники, вероятность возникновения болезней органов дыхания, нервной системы и системы кровообращения в 2,4–4,1 раза выше, чем на территории сравнения (Таблица 4.1.4.1).

Среди респираторной патологии у детей риск развития хронических болезней лимфоидного глоточного кольца в 2,3 раза, аллергического и вазомоторного ринита в

5,3 раза, хронического ринита в 13,2 раза выше, чем у детей сравниваемой территории. Количество дополнительных случаев болезней респираторной системы, вероятно связанных с факторами риска окружающей среды, составило 4604 случая.

Таблица 4.1.4.1 – Показатели связи нарушений здоровья с исследуемыми факторами риска окружающей среды в г.Березники (по данным ТФОМС, 2011 г.)

Класс, группа, нозологическая форма заболеваний	OR	95% DI	RR	RD	Число дополнительных случаев
Болезни органов дыхания (J00–J99)	4,09	3,70–4,51	1,70	0,32	4604
Вазомоторный и аллергический ринит (J30)	5,47	3,14–9,50	5,31	0,03	431
Хронический ринит, назофарингит и фарингит (J31)	13,47	4,32–42,07	13,22	0,02	288
Хронические болезни миндалин и аденоидов (J35)	2,44	1,86–3,19	2,34	0,04	575
Болезни системы кровообращения (I00–I99)	2,37	1,76–3,19	2,29	0,03	432
Нарушения сердечного ритма и проводимости (I44, I45, I47, I49)	4,56	2,77–7,52	4,43	0,03	432
Болезни нервной системы (G00–G99)	3,59	3,03–4,28	3,08	0,16	2302
Расстройства вегетативной [автономной] нервной системы (G 90)	6,59	4,23–10,30	6,23	0,06	863

Установлено, что риск нарушения сердечного ритма и проводимости и возникновения расстройств вегетативной нервной системы в 4,4–6,2 раза выше у детей на территории с неблагоприятного воздействия техногенных химических факторов. Число дополнительных случаев вегетативных дисфункций, вероятно ассоциированных с качеством атмосферного воздуха, составило 863 случая, а нарушений деятельности сердца – 432 случая.

По результатам скрининговых медицинских осмотров установлено наличие статистически значимой связи между исследуемыми факторами риска и развитием заболеваний со стороны дыхательной (OR=2,39; DI=1,45–3,97), иммунной (OR=1,87; DI=1,08–3,24), сердечно–сосудистой (OR=1,58; DI=1,09–2,31) и нервной системы (OR=2,23; DI=1,18–4,19).

Возникновение патологии органов дыхания, сердечно–сосудистой и нервной системы у детского населения г.Березники обусловлено воздействием вредных химических веществ (бензола, фенола, формальдегида, диоксида азота, взвешенных веществ, в том числе мелкодисперсной пыли), поступающих ингаляционным путем.

Изучение взаимосвязей по данным углубленного обследования в системе «экспозиция – заболеваемость» позволило получить и параметризовать модели, отражающие зависимость увеличения числа заболеваний болезнями органов дыхания от изменения уровня содержания взвешенных веществ, PM_{10} и азота диоксида в атмосферном воздухе (Рисунки 4.1.4.1; 4.1.4.2 и 4.1.4.3).

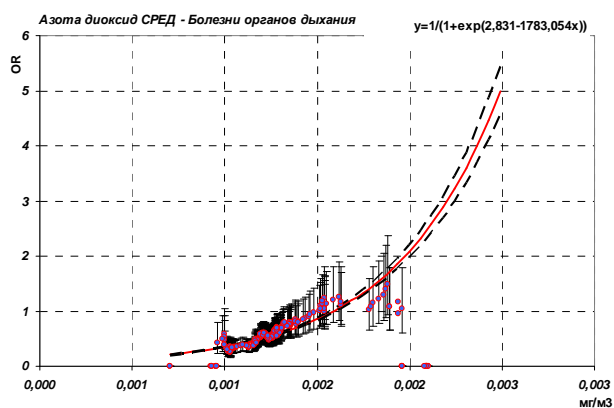


Рисунок 4.1.4.1 – Модель зависимости «концентрация азота диоксида в атмосферном воздухе – заболевания органов дыхания»

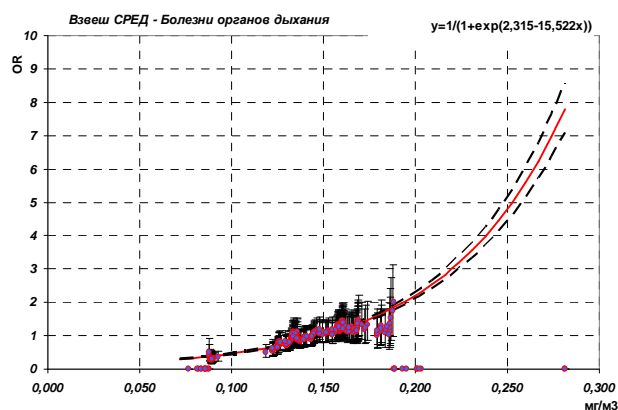


Рисунок 4.1.4.2 – Модель зависимости «концентрация взвешенных веществ в атмосферном воздухе – заболевания органов дыхания»

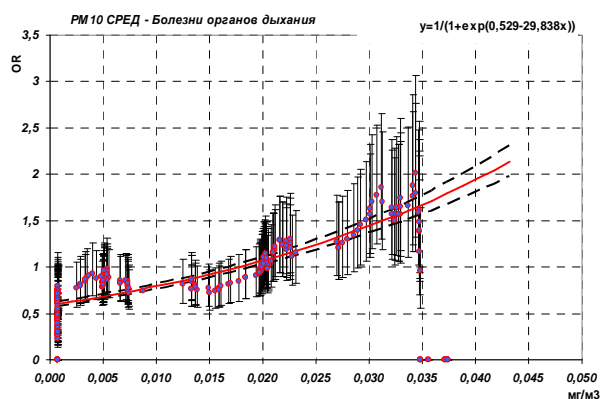


Рисунок 4.1.4.3 – Модель зависимости «концентрация PM_{10} в атмосферном воздухе – заболевания органов дыхания»

Установлена достоверная связь между заболеваниями органов дыхания детского населения и концентрацией взвешенных веществ ($b_0=-2,31$; $b_1=15,52$; $R^2=0,84$; $F=1169,52$; $p=0,0001$), PM_{10} ($b_0=-0,53$; $b_1=29,84$; $R^2=0,67$; $F=451,29$; $p=0,0001$) и азота диоксида ($b_0=-2,83$; $b_1=1783,05$; $R^2=0,82$; $F=1085,88$; $p=0,0001$) в атмосферном воздухе по данным натуральных исследований.

Таким образом, по результатам эпидемиологического исследования установлено наличие причинно–следственной связи между воздействием изучаемых химических факторов окружающей среды и развитием болезней органов дыхания ($OR=4,09$),

системы кровообращения (OR=2,37) и заболеваний нервной системы (OR=3,59). Число дополнительных случаев у детского населения болезней респираторной системы, вероятно связанных с факторами риска окружающей среды, составило 4604 случая, вегетативных дисфункций – 863 случаев, нарушений деятельности сердца – 432 случая.

4.2 Гигиеническая характеристика качества окружающей среды, оценка риска здоровью детского населения и анализ заболеваемости детей, проживающих на территории с преимущественным аэрогенным загрязнением металлами

4.2.1 Гигиеническая характеристика качества окружающей среды на территории с преимущественным аэрогенным загрязнением металлами (г.Чусовой)

Город Чусовой вместе с поселком городского типа Лямино с пригородной территорией образуют Чусовское городское поселение. Общая площадь муниципального образования составляет 125,19 км², в том числе площадь собственно города Чусовой – 58,0 км², численность населения – около 50 тыс. человек. В районе расположения Чусовского городского поселения умеренно–континентальный климат.

Речная сеть поселения представлена реками Чусовая, Усьва, Вильва, Лысьва, принадлежащим бассейну р. Кама, и городским прудом. Для водоснабжения населения используется поверхностный источник – река Усьва и подземные источники воды, на которых установлено 6 насосных станций.

На территории Чусовского городского поселения среди полезных ископаемых присутствуют глины, известняк флюсовый, камень строительный, формовочный песок, песчано–гравийные смеси. Лесной массив занимает площадь 2413 га.

Экономику Чусовского городского поселения определяют 28 крупных и 274 средних предприятий. Основное место среди отраслей промышленности занимает черная металлургия (ОАО «Чусовской металлургический завод»), вклад которой в общий объем выпускаемой продукции составляет 94%. Машиностроение и металлообработка представлены в городе ремонтно–механическим заводом. Имеются лесоперерабатывающие мощности, мебельная фабрика, сервисные предприятия по обслуживанию потребностей металлургической промышленности:

«УралДомнаРемонт», «МеталлургСервис». Из предприятий пищевой промышленности в городе действуют молокозавод, хлебокомбинат.

Территория Чусовского городского поселения обладает развитой железнодорожной и автомобильной транспортной сетью. Общая протяженность автомобильных дорог Чусовского городского поселения составляет 188,61 км⁹.

Согласно данным отчетов «2–тп воздух» ежегодно в атмосферный воздух г. Чусовой от стационарных источников поступает более 8 тыс. тонн вредных веществ, включающий около 80 компонентов загрязняющих примесей (Рисунок 4.2.1.1).

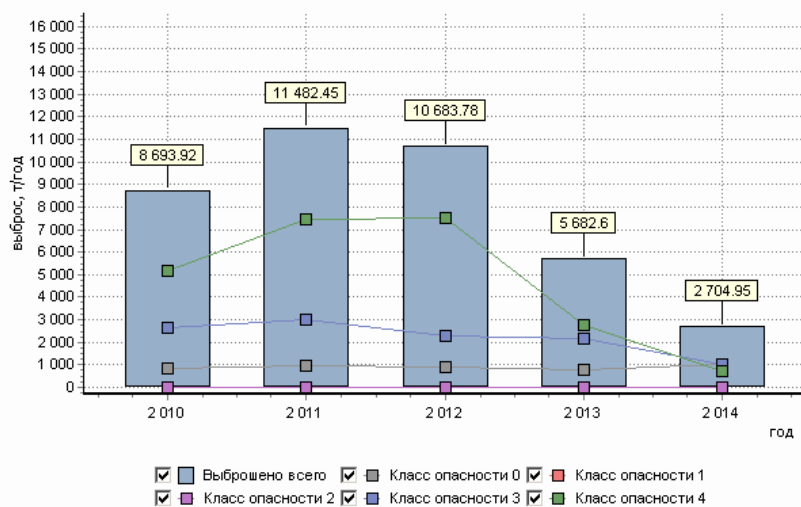


Рисунок 4.2.1.1 – Динамика выбросов загрязняющих веществ предприятиями г.Чусовой в 2010–2014 гг.

В структуре выбросов стационарных источников г.Чусовой приоритетное место занимают общераспространенные примеси: углерода оксид – 53,3%, азота диоксид – 13,7%, аммиак – 3,7%. Объем валовых выбросов в атмосферный воздух специфических примесей, приоритетных по токсичности, в 2010–2013 гг. составило: соединений марганца в среднем 11,82 тыс. тонн (0,14%) и соединений ванадия 9,76 тыс. тонн (0,11%) от общего объема выбросов. С 2014 г. ОАО «ЧМЗ», крупнейший источник загрязнения воздуха г. Чусовой, сократил выбросы в атмосферу в связи с сокращением объема производства.

Результаты проведенных мониторинговых и натурных наблюдений в 2010–2011 гг. выявили систематическое превышение гигиенических нормативов в селитебной застройке города по содержанию в атмосферном воздухе соединений марганца (1,4–2,2

⁹ Паспорт Чусовского городского поселения: Официальный сайт Чусовского городского поселения: [Сайт]. URL: http://chusovoy.muncity.ru/ape/view/source/economy_prognoz_pasport/ (дата обращения: 30.11.2018)

ПДКс.с.) и ванадия (до 1,2 ПДКс.с.). Максимальные разовые концентрации соединений марганца за этот же период составили 0,13–0,94 ПДКм.р., ванадия находились в пределах 0,003–0,01 мг/м³ (для ванадия отсутствует ПДКм.р.).

Систематические натурные исследования качества атмосферного воздуха на территории г. Чусового в 2012–2013 гг. показали, что максимальное среднегодовое значение приземной концентрации ванадия составило 0,12 ПДКс.с. (0,0002 мг/м³), марганца – 0,4 ПДКс.с. (0,0004 мг/м³). Максимальные из разовых концентраций отмечены на уровне 0,004 мг/м³ для ванадия и 0,71 ПДКм.р. (0,007 мг/м³). Содержание взвешенных веществ в атмосферном воздухе находились в диапазоне 0,26–0,6 ПДКс.с., максимальные приземные концентрации зафиксированы в пределах 0,8–1,0 ПДКм.р. Кроме того, в 41,7% проб атмосферного воздуха обнаружены превышения референтной концентрации при хроническом ингаляционном воздействии для формальдегида (Rfc=0,003 мг/м³). По результатам расчетов рассеивания изучаемых компонентов примесей от всех стационарных источников выбросов промышленных предприятий г.Чусовой выбросы ванадия пятиокиси, марганца и его соединений не создают в атмосферном воздухе селитебной застройки концентраций выше ПДКс.с. и ПДК м.р. (для марганца). Однако, концентрации неорганической пыли с содержанием SiO₂ ниже 20% достигали 8,8 ПДКм.р.

Гигиеническая оценка качества атмосферного воздуха в 2015 г. на содержание мелкодисперсной пыли показала, что концентрации мелкодисперсной пыли фракций PM_{2,5} находятся на уровне 0,04–0,73 ПДКм.р., фракции PM_{10,0} – 0,03–0,58 ПДКм.р.

Сравнительная оценка имеющихся натуральных данных с референтными концентрациями для ингаляционного воздействия показала превышение содержания пыли ванадия пятиокиси в атмосферном воздухе на уровне до 34,3 RFC (RFC=0,00007 мг/м³), взвешенных веществ – до 1,2 RFC (RFC=0,075 мг/м³), мелкодисперсных пылей фракций PM_{2,5} – до 1,8 ARFC (ARFC=0,065 мг/м³) и фракций PM₁₀ – до 1,2 ARFC (ARFC=0,15 мг/м³). Сравнительная оценка расчетных данных, аппроксимированных данными натуральных исследований, выявила превышение содержания пыли ванадия пятиокиси на уровне до 63 RFC в атмосферном воздухе. В зоне влияния мелкодисперсной пыли, содержащей ванадий, проживает около 20 тыс. населения, включая 4 тыс. детей в возрасте от 0 до 14 лет.

Таким образом, результаты многолетних мониторинговых наблюдений и натуральных исследований атмосферного воздуха свидетельствуют о превышении гигиенических

нормативов (СанПиН 2.1.6.1032–01 «Гигиенические требования к обеспечению качества атмосферного воздуха населённых мест») в селитебной застройке города Чусового по содержанию ванадия (до 1,2 ПДКс.с.), марганца (до 2,2 ПДКс.с.) на фоне стабильного присутствия взвешенных частиц (до 1 ПДКм.р.), мелкодисперсной пыли (до 0,73 ПДКм.р.) и формальдегида (до 0,12 ПДКм.р.), что соответствует вероятной экспозиции населения.

Водоснабжение г. Чусовой осуществляется из 3 поверхностных источников водоснабжения и 5 подземных источников водоснабжения (скважин). Основным источником водоснабжения Чусовского городского поселения является водозабор «Усьва» расположенный на правом берегу реки Усьва. На водозаборах водоподготовка (обеззараживание) воды осуществляется с помощью хлорирования.

В рамках производственного контроля за состоянием хозяйственно–питьевой воды в г.Чусовой (из источников и сетей централизованного водоснабжения) исследовались пробы по микробиологическим и санитарно–химическим показателям. Пробы питьевой воды соответствовали гигиеническим нормативам по микробиологическим показателям в 2011, 2013–2015 гг., в 2012 г. в 1 случае выявлены общие колиформные бактерии (5,9%). Оценка питьевой воды по санитарно–химическим показателям показала, что ежегодно регистрировалось 1–4 нестандартных проб по мутности воды (1,04–8,3%) и до 5 (1,7%) – с повышенной концентрацией алюминия (до 5,4 ПДК в 2015г.). С 2012 г. в 2,0–10,0% проб питьевой воды определялось железо на уровне 1,1–2,3 ПДК. Кроме того, в 2011–2012 гг. и 2014–2016 гг. в 29,6–66,78% случаях зафиксированы нестандартные пробы питьевой воды по содержанию хлороформа (1,1–7,0 ПДК).

Согласно критериям оценки качества питьевой воды в 2011–2016 гг. 94,1–100% населения г.Чусовой обеспечено условно доброкачественной питьевой водой.

Таким образом, анализ результатов производственного контроля, надзорных мероприятий и данных социально–гигиенического мониторинга в период 2011–2016 гг. свидетельствует о не соответствии качества питьевой воды г. Чусовой требованиям СанПиН 2.1.4.1074–01 «Питьевая вода. Гигиенические требования к качеству воды централизованных систем питьевого водоснабжения. Контроль качества» и ГН 2.1.5.1315–03 «Предельно допустимые концентрации (ПДК) химических веществ в воде водных объектов хозяйственно–питьевого и культурно–бытового водопользования» по

следующим гигиеническим показателям: мутность воды, железо, алюминий, хлороформ, содержание общих колиформных бактерий.

4.2.2 Оценка риска здоровью детского населения на территории с преимущественным аэрогенным загрязнением металлами

Оценка риска для здоровья населения г. Чусовой согласно Р 2.1.10.1920–04 по данным аппроксимации показала, что при хроническом воздействии коэффициенты опасности ванадия составили 2,3–49,0; марганца – 2,3–54,0; взвешенных частиц – 0,47–1,4. Результаты расчетов индексов опасности установили недопустимый уровень риска развития заболеваний органов дыхания, обусловленный хроническим воздействием пентоксида ванадия, марганца и взвешенных частиц, и хронический риск развития патологии ЦНС и нервной системы, связанный с действием марганца. Приоритетные вещества, включенные в оценку риска, не обладают канцерогенными свойствами.

Индексы опасности развития респираторных заболеваний при хроническом воздействии всех загрязняющих атмосферный воздух веществ (по результатам аппроксимации) составили 6,6–95,0. Вклад ванадия в индексы опасности развития патологии органов дыхания достигал 59,9%, которому соответствовала величина $HQ_{ch}=35,5$; марганца – 68,1% (величина $HQ_{ch}=54,0$).

Индексы опасности развития болезней органов дыхания при воздействии только ванадия и марганца составили 4,7–89,5, при этом вклад ванадия и марганца в риск развития патологии органов дыхания не равномерен и в сумме достигал 95,5%.

Хронический риск развития патологии ЦНС для населения г. Чусовой преимущественно формируется марганцем и зависит от удаленности источника загрязнения. Индексы опасности развития патологии ЦНС и нервной системы по результатам аппроксимации составили 2,3–54,0 при хроническом воздействии всех загрязняющих веществ. Вклад марганца в суммарные индексы опасности развития патологии ЦНС составил 96,5% ($HQ_{ch} 53,7$).

По натурным данным установлено, что при хроническом воздействии коэффициенты опасности для ванадия пентоксида составили 14,3–28,6; марганца – 6,0–40,0. Индексы опасности развития патологии органов дыхания, обусловленные хроническим воздействием всех загрязняющих атмосферный воздух веществ,

находились в пределах 9,60–68,6; при этом вклад ванадия в них составил от 23,44% (HQch 14,3) до 50,26% (HQch 28,6), марганца – от 35,2% (HQch 20,0) до 67,34% (HQch 40,0).

Общий вклад ванадия и марганца при хроническом воздействии в суммарные индексы опасности органов дыхания достигал 94,9%, а общий индекс опасности для органов дыхания для ванадия и марганца при этом составил 68,6.

Индексы опасности развития патологии ЦНС по данным натуральных исследований при хроническом воздействии всего комплекса загрязняющих атмосферный воздух веществ достигали 41,3 и до 99,0% были обусловлены воздействием марганца (HQch 40,0).

По результатам натуральных исследований фракционного состава пыли установлено, что при хроническом воздействии коэффициенты опасности для пылевых частиц $PM_{2,5}$ и $PM_{10,0}$ составляют 3,2–1,5. Индекс опасности развития патологии органов дыхания, связанный с нормируемыми фракциями мелкодисперсной пыли $PM_{2,5}$ и $PM_{10,0}$, достигал 4,8; хронический риск формирования сердечно–сосудистой патологии, обусловленный пылевыми частицами $PM_{10,0}$, – 1,5.

В условиях перорального воздействия химических веществ, поступающих с питьевой водой, коэффициенты опасности для детского населения находились в пределах допустимых значений (HQ до 0,99).

При комбинированном пероральном поступлении химических веществ (металлов, нитратов, нитритов, цианидов, мышьяка, формальдегида, хлороформа) с питьевой водой в 2011 г. отмечен неприемлемый уровень неканцерогенного риска для патологии центральной нервной системы (НИ=1,5), в 2012–2015 гг. уровень риска имел допустимые значения (НИ=0,48–0,86). При этом основной вклад в величину индекса опасности заболеваний центральной нервной системы приходился на содержание хлороформа (49,1–71,0%). За период 2011–2015 гг. индексы опасности развития нарушений со стороны сердечно–сосудистой, нервной и иммунной системы при пероральном воздействии химических веществ с питьевой воды составили 0,24–0,53.

Расчет суммарных индексов опасности для детского населения г.Чусовой при многосредовом поступлении химических веществ показал, что формируются неприемлемые уровни неканцерогенного риска в отношении нарушений со стороны сердечно–сосудистой системы (ТНИ до 2,0), центральной нервной системы (ТНИ до 55,7) и

нервной системы (ТНІ до 7,0). Основной вклад в неприемлемые уровни риска развития патологии сердечно-сосудистой системы связан с содержанием в воздухе пылевых частиц $PM_{10,0}$ (76,6%), ЦНС и нервной системы с содержанием в воздухе марганца (87,3–96,6%).

Исследуемые вещества (ванадий, марганец, взвешенные частицы) в условиях ингаляционного поступления не имеют факторов канцерогенного потенциала.

При поступлении канцерогенов (свинец, мышьяк, хлороформ) с питьевой водой суммарный индивидуальный канцерогенный риск для детского населения оценивался как допустимый и составил в 2011–2015 гг. от $9,51E-06$ до $1,04E-05$. Содержание в питьевой воде мышьяка в 54,8–86,4% определяло величину суммарного индивидуального риска.

Таким образом, оценка влияния загрязнений атмосферного воздуха на здоровье населения г.Чусовой показала, что имеются недопустимые риски заболеваний органов дыхания (НІсh до 95,0), обусловленные хроническим воздействием ванадия, марганца и взвешенных частиц; ЦНС и нервной системы (НІсh до 55,7), связанные с хроническим воздействием марганца, и патологии сердечно-сосудистой системы (НІсh до 1,5)– с хроническим воздействием мелкодисперсной пыли $PM_{10,0}$. При хроническом воздействии всего комплекса загрязнений атмосферного воздуха вклад ванадия в уровень риска формирования патологии органов дыхания достигал 59,9% (НQсh 27,5), марганца – 68,1% (НQсh 54,0). Совместный вклад ванадия и марганца в неприемлемый риск развития патологии органов дыхания составил до 98,1%. Вклад марганца в неприемлемый риск развития патологии ЦНС и нервной системы составил до 96,5% (НQсh 53,7). В условиях многосредового поступления химических веществ уровень суммарного индивидуального канцерогенного риска для детского населения находился в допустимых пределах ($CR \leq 10^{-4}$).

4.2.3 Анализ заболеваемости детей на территории с преимущественным аэрогенным загрязнением металлами

Согласно данным годовых форм федерального статистического наблюдения № 12 медицинской организации общая заболеваемость детского населения г.Чусовой в 2017 году увеличилась на 27,4%, по сравнению с 2010 г., и составила 3517,38‰, что было в

1,3 раза выше среднекраевого уровня (2775,90‰) (Рисунок 4.2.3.1). В последние 5 лет общая заболеваемость всего детского населения превышает аналогичные значения для Пермского края, в целом, а также среднегородской и среднерайонный показатели в 1,2–1,7 раза.

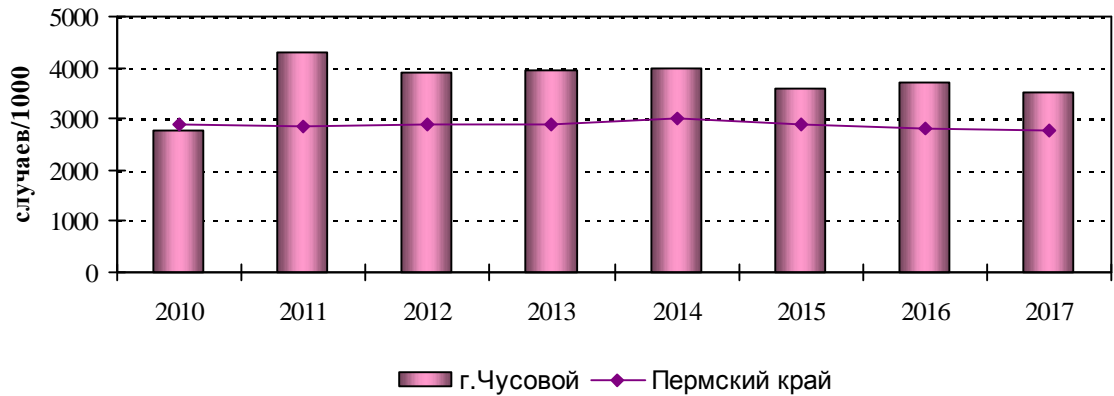


Рисунок 4.2.3.1 – Динамика заболеваемости детского населения г.Чусовой в 2010–2017 гг., на 1000 населения

Среди общей заболеваемости детского населения г.Чусовой на долю первичной заболеваемости приходится в среднем 77,5%. Следует отметить, что за анализируемый период произошел рост на 34,1% числа больных с диагнозами установленными впервые в жизни.

В структуре заболеваемости детского населения г.Чусовой в 2017 году I ранговое место занимают «болезни органов дыхания» (2037,02‰) (как и в 2010 году), на II место – «болезни глаза и его придаточного аппарата» (183,65‰) (в 2010 г. III ранговое место), III место – «болезни органов пищеварения» (146,28‰) (в 2010 г. IV ранговое место), далее в порядке убывания находятся «травмы, отравления и другие последствия воздействия внешних причин» (134,29‰) и «некоторые инфекционные и паразитарные болезни» (131,33‰) (Рисунок 4.2.3.2).

Болезни органов дыхания являются приоритетным классом в структуре детской заболеваемости на протяжении всего рассмотренного периода с вкладом более 50%. Показатель распространённости заболеваний органов дыхания среди детского населения с 2010 г. вырос до 2037,02‰ в 2017 г., темп прироста составил 44,25%. С 2011 года уровень заболеваемости детей г.Чусовой болезнями органов дыхания превышает аналогичные среднекраевые показатели (в 1,25–1,5 раз), а также значения средние для городов (в 1,2–1,45 раза) и районов Пермского края (в 1,2–1,65 раз). За последние 5 лет

прослеживается тенденция к стабилизации уровня респираторной патологии. Однако, первичная заболеваемость респираторной патологией детей г.Чусовой имеет стабильный рост до 1969,51 ‰ в 2017 г., прирост показателя составил 46,7%.

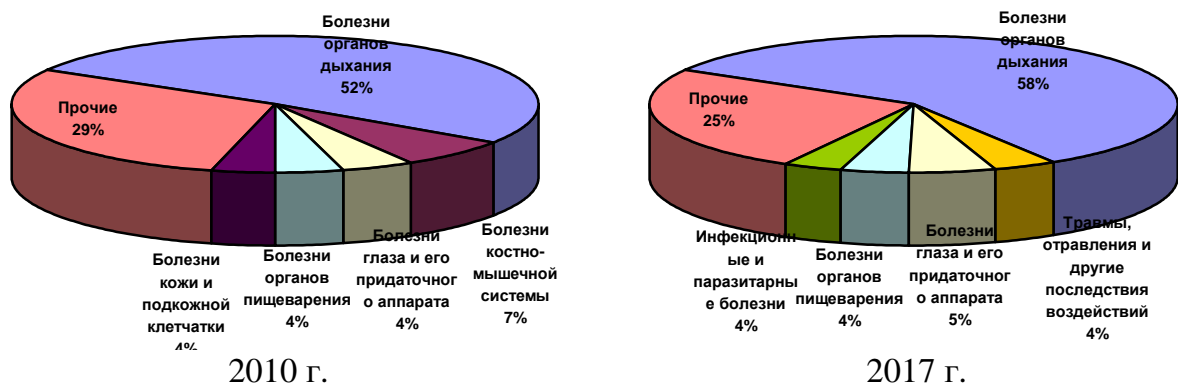


Рисунок 4.2.3.2 – Структура заболеваемости детского населения г.Чусовой по классам болезней

За анализируемый период распространённость аллергическим ринитом у детей г.Чусовой увеличилась в 4,8 раза, составив в 2017 г. 15,42‰. С 2011 г. заболеваемость поллинозам стабильно превышает среднекраевые уровни (в 1,4–3,3 раз), средние значения по городам (в 1,3–3,4 раз) и средние по районам Пермского края (в 1,3–3,4 раз). Количество больных с аллергическим ринитом, установленным впервые в жизни, увеличилось к 2015 г. в 2,7 раза и составило 3,49‰, в 2017 г. отмечено снижение показателя до уровня 2010 г., что может быть обусловлено приостановкой работы градообразующего предприятия. Максимальный уровень заболеваемости хроническими болезнями миндалин и аденоидов у детей г. Чусовой регистрировался в 2011 г. (85,18‰), в последующие годы отмечено снижение этого показателя до 46,74‰ к 2017 г. Однако за весь рассматриваемый период распространённость этой нозологической формы была выше, чем аналогичные средние значения по Пермскому краю. При этом распространённость у детей впервые установленной патологии носоглоточных миндалин в 2010–2016 гг. стабильно увеличивалась, достигнув в 2016 году уровня 21,99‰, прирост показателя составил 87,3%. Заболеваемость бронхиальной астмой детского населения г.Чусовой выросла на 49,1% и составила в 2017 году 17,91‰. Распространённость бронхиальной астмы в динамике за рассматриваемый период превышала до 2,3 раз аналогичные показатели, характерные для Пермского края. Однако, уровень впервые установленной бронхиальной астмы у детей г.Чусовой имел

тенденцию к снижению до 1,66‰ в 2017 г., максимальный уровень этого показателя (2,76‰) отмечен в 2015 г.

Уровень заболеваемости детского населения болезнями системы кровообращения в 2016 году составил 35,12‰, что соответствовало 16 ранговому месту по вкладу в структуру детской заболеваемости. Темп прироста 2010–2017 гг. составил 58,7%. Изменение показателя распространённости этого класса болезней характеризуется нестабильной динамикой с пиками подъёма (2011 год – 29,82‰, 2012 год – 32,45‰, 2014 год – 29,44‰, 2016 год – 30,79‰, 2017 год – 35,12‰,) и спада (2013 год – 27,88‰, 2015 год – 27,92‰). С 2011 г. заболеваемость болезнями системы кровообращения среди детского населения г.Чусовой стабильно превышала значения аналогичных среднекраевые уровни (в 1,2–1,6 раза), среднегородские показатели (в 1,1–1,7 раза) и средние по районам Пермского края (в 1,4–2,3 раза).

Распространенность у детей г.Чусовой болезней системы кровообращения, установленных впервые в жизни, за период 2010–2017 гг. увеличилась в 1,6 раза до 13,17‰. Среди нозологических форм этого класса болезней следует отметить рост на 83,1% «других болезней сердца» (с 6,73‰ в 2010 г. до 12,34‰ в 2017 г.).

В 2017 году заболеваемость детского населения болезнями нервной системы зарегистрирована на уровне 116,86‰ (7 ранговое место в структуре детской заболеваемости), что выше, чем в 2010 году на 20,9% (8 ранговое место). В 2011 году был отмечен пик значения показателя распространённости данного класса болезней (159,94‰), в последующие годы наблюдалось снижение рассматриваемого показателя. В 2017 году темп прироста составил 18,1% по отношению к 2010 году. С 2011 г. заболеваемость детского населения г.Чусовой болезнями нервной системы превышает аналогичные значения для Пермского края, в целом, а также в среднегородской и среднерайонный показатели в 1,02–1,68 раз. Количество детей с впервые установленными болезнями нервной системы возросло с 36,33‰ в 2010 г. до 49,12‰ в 2017 г., прирост показателя составил 35,2%.

Среди нозологических форм в классе «болезни нервной системы» распространённость расстройства вегетативной нервной системы у детского населения г.Чусовой в 2017 году составила 14,36 ‰, что было ниже в 1,8 раза ниже среднего уровня по Пермскому краю (25,80‰). Следует отметить, что за 2010–2017 гг. общий показатель был нестабильным и имел пики подъёма (2011 год – 36,11‰, 2013 год –

33,22‰, 2016 год – 29,24‰) и спада (2012 год – 24,50‰, 2014 год – 15,03‰, 2017 год – 14,36‰). Максимальный уровень первичной заболеваемости зарегистрирован в 2012 г (10,69‰), а самый низкий – в 2017 г. (4,03‰).

Таким образом, анализ статистических данных за период 2010–2017 гг. свидетельствует о росте общей заболеваемости детского населения г.Чусовой, за счет увеличения на $\frac{1}{3}$ числа больных с диагнозами установленными впервые в жизни. Темпы прироста первичной заболеваемости по классам «Болезни органов дыхания», «Болезни системы кровообращения», «Болезни нервной системы» за 8–летний период составили 35,2–62,5%. Однако, максимальный уровень первичной заболеваемости аллергическим ринитом (3,49‰) регистрировался в 2015 г., расстройством вегетативной нервной системы – в 2012 г (10,69‰).

4.2.4 Эпидемиологическая оценка уровня заболеваемости детского населения на территории с преимущественным аэрогенным загрязнением металлами

Оценка наличия причинно–следственной связи между заболеваемостью и аэрогенным воздействием техногенных химических факторов по данным фактической обращаемости детского населения за медицинской помощью в поликлинику показала, что у детей, проживающих в г.Чусовой, вероятность возникновения болезней органов дыхания и нервной системы была выше в 1,6–1,7 раза, чем у детей на территории сравнения (Таблица 4.2.4.1).

Таблица 4.2.4.1 – Показатели связи нарушений здоровья с исследуемыми факторами риска окружающей среды в г.Чусовой (по данным ТФОМС, 2011 г.)

Класс, группа, нозологическая форма заболеваний	OR	95% DI	RR	RD	Число дополнительных случаев
Болезни органов дыхания (J00–J99)	1,63	1,47–1,80	1,27	0,12	531
Хронические болезни миндалин и аденоидов (J35)	2,54	1,92–3,36	2,43	0,04	177
Болезни нервной системы (G00–G99)	1,67	1,393–2,01	1,59	0,05	221
Расстройства вегетативной (автономной) нервной системы (G 90)	2,88	1,81–4,57	2,82	0,02	89

Риск развития хронических болезней миндалин и аденоидов был в 2,4 раза выше у детей, проживающих на территории с негативным действием техногенных химических

факторов. Количество дополнительных случаев респираторных заболеваний, вероятно связанных с факторами риска окружающей среды, составило 531 случай, в том числе патологии лимфоидной ткани носоглотки – 177 случаев.

Установлено, что у детей г.Чусовой риск возникновения расстройств вегетативной нервной системы в 2,8 выше по сравнению с детским населением территории сравнения. Количество дополнительных случаев респираторных заболеваний, вероятно связанных с факторами риска окружающей среды, составило 221 случай.

Эпидемиологическая оценка уровня заболеваемости детского населения по результатам скринингового медицинского осмотра показала наличие статистически значимой причинно–следственной связи между исследуемыми химическими факторами риска и развитием заболеваний со стороны дыхательной (OR=1,77; DI=1,08–2,90), нервной системы (OR=2,73;DI=1,58–4,70), функциональной кардиопатии (OR=2,15; DI=1,05–4,38).

Изучение взаимосвязей по данным углубленного обследования в системе «экспозиция – заболеваемость» позволило получить и параметризовать модели, отражающих зависимость увеличения числа заболеваний болезнями органов дыхания при изменении уровня содержания ванадия, марганца и его соединений в атмосферном воздухе (Рисунки 4.2.4.1 и 4.2.4.2).

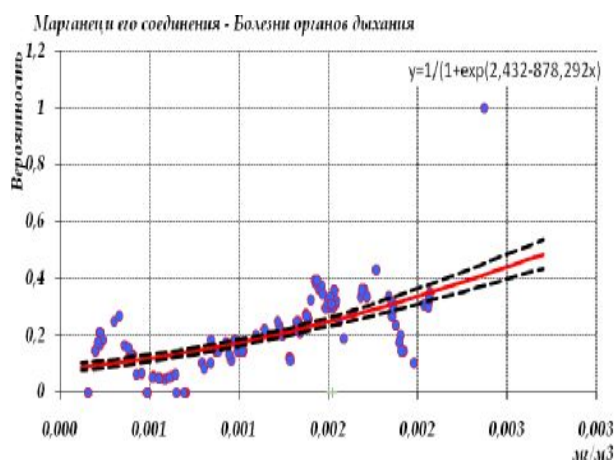


Рисунок 4.2.4.1 – Модель зависимости «концентрация марганца и его соединений в атмосферном воздухе – заболевания органов дыхания»

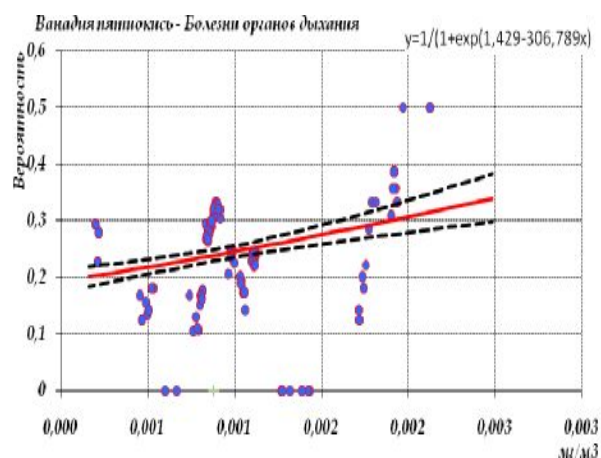


Рисунок 4.2.4.2 – Модель зависимости «концентрация ванадия в атмосферном воздухе – заболевания органов дыхания»

Установлена достоверная связь между заболеваниями органов дыхания детского населения (по данным обращаемости) и концентрацией марганца и его соединений

($b_0=-2,43$; $b_1=878,3$; $R^2=0,49$; $F=192,27$; $p=0,0001$) и ванадия ($b_0=-1,43$; $b_1=306,8$; $R^2=0,12$; $F=26,37$; $p=0,0001$) в атмосферном воздухе по данным натуральных наблюдений.

Таким образом, по результатам проведенного эпидемиологического исследования установлено наличие значимой причинно–следственной связи между воздействием неблагоприятных химических факторов окружающей среды и возникновением заболеваний со стороны нервной системы ($OR=2,73$) и органов дыхания ($OR=1,8$). Число дополнительных случаев у детского населения болезней респираторной системы, вероятно связанных с факторами риска окружающей среды, составило 531 случай, патологии нервной системы – 221 случай.

4.3 Гигиеническая характеристика качества окружающей среды, оценка риска здоровью детского населения и анализ заболеваемости детей на территории с многокомпонентным аэрогенным загрязнением, содержащим органические предельные спирты, альдегиды, взвешенные вещества

4.3.1 Гигиеническая характеристика качества окружающей среды на территории с многокомпонентным аэрогенным загрязнением, содержащим органические предельные спирты, альдегиды, взвешенные вещества (г. Губаха)

Город Губаха является административным центром Губахинского городского округа, расположенного в восточной части Пермской края на западном склоне Уральских гор и имеющего холмисто–увалистую, предгорную местность, пересеченную долинами рек и ручьев. Общая площадь территории Губахинского муниципального района (городским округом) составляет 1009,5 км². Численность населения – около 35 тыс. человек. Климат территории умеренно–континентальный с наличием порывистого и холодного штормового ветра (бора), дующего с юго–востока.

Территория г. Губахи лежит в районе реки Косьвы (левый приток Камы), на которой находится Широковское водохранилище, и реки Вильвы (левый приток Яйвы). Для водоснабжения жителей г. Губаха используются подземные и поверхностные воды.

Экономика Губахинского городского округа представлена химической, топливно–энергетической, металлургической, а также легкой и пищевой промышленностью. Основным промышленным предприятием территории является химический комплекс

ПАО «Метафракс», производящий метанол, формалин и другие продукты органического синтеза. Другое крупное предприятие города – ОАО «Губахинский кокс» (производство каменноугольных лаков, нафталина, каменноугольного масла, кокса, сульфата аммония, бензола, дёгтя и др.). По территории Губахинского муниципального района проходят 6 магистральных газопроводов. Отличительной чертой Губахи является достаточно высокая степень концентрации на сравнительно небольшой территории: промышленные и жилые зоны почти непрерывно сменяют друг друга на протяжении более 25 километров вдоль основного транспортного «жгута». Общая протяженность улично–дорожной сети города Губаха – 102,9 км¹⁰.

В 2010–2014 гг. в атмосферный воздух г.Губаха ежегодно от стационарных источников поступало более 5 тыс. тонн вредных загрязняющих веществ, включающих более 80 компонента (Рисунок 4.3.1.1). В структуре выбросов преобладают углерода оксид – 26,0%, азота диоксид – 23,9%, серы диоксид – 18,9%, азота оксид – 8,3%, метан – 4,3%, прочие – 17,2%. Также в составе выбросов присутствуют метанол, бензол, ксилол, толуол, фенол, формальдегид и взвешенные вещества.

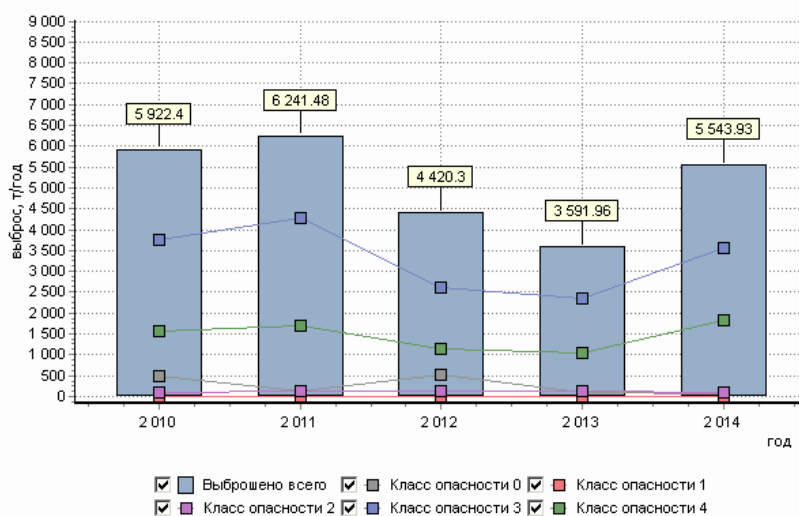


Рисунок 4.3.1.1 – Динамика выбросов загрязняющих веществ предприятиями г.Губаха в 2010–2014 гг.

Выбросы от передвижных источников (автотранспорта) составили более 1,6 тыс. тонн в год, в составе которых на долю углерода оксида приходилось 76,4%, азота оксида – 12,1%, летучих органических соединений (не метанового ряда) – 9,7%. Вклад

¹⁰ О Губахе. Городской округ «Город Губаха»: [Сайт]. URL: <http://gubakhaokrug.ru/O-rajone/> (дата обращения: 06.12.2018)

автотранспорта в объем валового выброса загрязняющих примесей по г. Губаха составил 21,3%.

По данным натуральных исследований в рамках социально-гигиенического мониторинга на территории г.Губаха уровень загрязнения атмосферного воздуха характеризовался от высокого (в 2011 году) до повышенного (в 2016 году) (Рисунок 4.3.1.2).

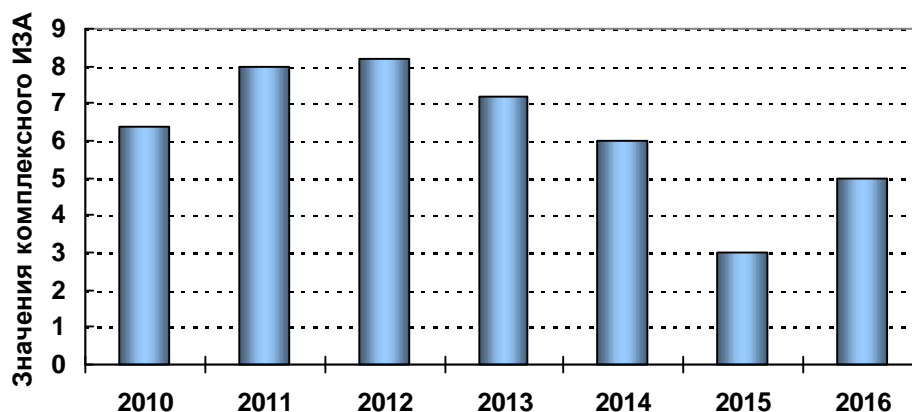


Рисунок 4.3.1.2 – Динамика изменения ИЗА за 2010 – 2016 годы в г. Губаха

В период проводимого исследования максимальные разовые концентрации взвешенных частиц в воздухе селитебной зоны составляли 1,2–4,2 ПДК, фенола – 1,1–4,0 ПДК; формальдегида – 1,3–3,3 ПДК. Ароматические углеводороды (бензол, ксилолы, толуол, этилбензол) присутствовали в атмосферном воздухе ниже допустимого уровня. Максимальные среднесуточные концентрации формальдегида (13,3ПДКс.с.), бенз(а)пирена (до 9,9 ПДКс.с.), бензола (до 7,7 ПДКс.с.), фенола (до 2,7 ПДКс.с.) отмечены в 2010 году. Среднегодовые концентрации формальдегида находились на уровне 1,0–2,9 ПДК, содержание бенз(а)пирена – 1,1–2,4 ПДК. Остальные определяемые вещества регистрировались ниже допустимых норм.

По результатам натуральных исследований в 2011 году выявлены превышения гигиенических нормативов в атмосферном воздухе по фенолу (до 10 ПДКм.р. и 3,5 ПДКс.с.) и формальдегиду (до 1,9 ПДКм.р. и 2,4 ПДКс.с.). Практически в каждой третьей пробе атмосферного воздуха определялся метиловый спирт, максимальная из разовых концентрация которого составила 0,059 мг/м³ (0,06 ПДКм.р.). Средние суточные концентрации метанола находились в пределах 0,01–0,012 ПДКс.с.

Оценка качества воздуха в помещениях детских учреждений показала, что содержание метилового спирта было ниже, чем в атмосферном воздухе, и не превышало

гигиенических нормативов (до 0,04 ПДКм.р. и до 0,036 ПДКс.с.). В пробах воздуха помещений концентрации фенола были ниже предельно-допустимых значений (0,2–0,9 ПДКм.р.), однако среднесуточная концентрация составила 1,85 ПДКс.с. Содержание формальдегида внутри детских учреждений зарегистрированы на уровне до 1,1 ПДКм.р. и до 3,8 ПДКс.с.

При сопряжении расчетных и натурных данных с постов Росгидромета и собственных исследований (метод аппроксимации) установлено, что концентрации метанола составили до 4,6 ПДКм.р. и 0,96 ПДКс.с.; фенола – до 353,0 ПДКм.р. и 76,8 ПДКс.с.; формальдегида – до 56,8 ПДКм.р. и до 20,6 ПДКс.с.

Таким образом, в атмосферном воздухе г. Губаха и в воздухе помещений детских учреждений регистрируются превышения гигиенических нормативов (СанПиН 2.1.6.1032–01 «Гигиенические требования к обеспечению качества атмосферного воздуха населенных мест» и ГН 2.1.6.1338–03 «Предельно допустимые концентрации (ПДК) загрязняющих веществ в атмосферном воздухе населенных мест») взвешенных частиц (до 4,2 ПДКм.р.), бензола (до 7,7 ПДКс.с.), фенола (до 3,5 ПДКс.с.), формальдегида (13,3 ПДКс.с.), что свидетельствует о вероятном влиянии загрязнения на здоровье населения и условия его проживания.

Для водоснабжения жителей г. Губаха используются подземные и поверхностные воды из Широковского водохранилища. На подземных водозаборах г. Губахи и отсутствует система очистных сооружений и обеззараживающих установок. Водоподготовка (обеззараживание) воды перед подачей в сеть осуществляется с помощью хлорирования.

При проведении санитарно-гигиенического мониторинга, производственного контроля и надзорных мероприятий за состоянием хозяйственно-питьевой воды в г. Губаха по микробиологическим и санитарно-химическим показателям установлено, что в питьевой воде содержались (ниже ПДК) ряд металлов (алюминий, железо, кадмий, марганец, медь, никель, кобальт, молибден, свинец). В 2011–2013 гг. были выявлены по 2–3 нестандартные пробы по содержанию железа (1,1–1,7 ПДК), что составило 4,2–6,2% от числа отобранных проб. Кроме того, в 2011 г. зарегистрирована 1 нестандартная проба по мутности воды (2,1%).

Исследование по микробиологическим показателям выявило наличие в воде общих колиформных бактерий (в 2011 г. – 1 нестандартная проба, в 2012 г. – 7 проб и в

2014–2015 гг. – по 2 пробы), а в 2015 г. присутствовали термотолерантные колиформные бактерии (1 нестандартная проба).

В 2011 г. специалистами ФБУН «Федеральный научный центр медико–профилактических технологий управления рисками здоровью» было проведено исследование качества питьевой воды на водоразборных кранах в детских дошкольных учреждениях на содержание метанола, фенола, формальдегида. Фенол определялся во всех пробах воды, метанол в ½ проб, формальдегид в 1 пробе в концентрациях ниже предельно–допустимых уровней (ПДК) и референтных доз (RfD).

За анализируемый период доля населения, обеспеченного доброкачественной и условно доброкачественной питьевой водой, в целом, по Губахинскому округу составила 94%.

Таким образом, качество питьевой воды в 2011–2016 гг. в г. Губаха, в основном, соответствует гигиеническим нормативам, предусмотренным СанПиН 2.1.4.1074–01 «Питьевая вода. Гигиенические требования к качеству воды централизованных систем питьевого водоснабжения. Контроль качества» и ГН 2.1.5.1315–03 «Предельно допустимые концентрации (ПДК) химических веществ в воде водных объектов хозяйственно–питьевого и культурно–бытового водопользования», за исключением разовых превышений по железу в пределах 1,1–1,7 ПДК и микробиологическим показателям.

4.3.2 Оценка риска здоровью детского населения на территории с многокомпонентным аэрогенным загрязнением, содержащим органические предельные спирты, альдегиды, взвешенные вещества

При оценке риска для здоровья населения г. Губаха согласно Р 2.1.10.1920–04 по данным натурных исследований установлено, что при хроническом воздействии коэффициенты опасности (HQ_{ch}) бензола для критических органов и систем составили 0,42–3,1; формальдегида – 1,0–3,3; взвешенных веществ – 1,3–2,1; фенола – 0,12–0,16.

При хроническом воздействии исследуемых химических веществ у населения г. Губаха формируется неприемлемый уровень риска развития заболеваний органов дыхания (HI_{ch} 4,8–6,4), иммунной патологии (HI_{ch} 2,9–6,7), болезнью центральной нервной системы (HI_{ch} 1,0–4,1), сердечно–сосудистой системы (HI_{ch} до 3,7). Риск

развития заболеваний органов дыхания, в основном, связан с экспозицией формальдегидом (23,7%) и пыли (24,4%), а иммунной патологии – с формальдегидом (51,2%).

Оценка неканцерогенного риска по данным расчетов рассеивания загрязняющих веществ выявила при хронической экспозиции повышенный риск от воздействия азота диоксида (HQch до 1,5), углерода оксида (HQch до 1,1), бензола (HQch до 4,25), фенола (HQch до 1,7), формальдегида (HQch до 2,8), взвешенных веществ (HQch до 9,6).

При комбинированном хроническом действии химических веществ формируется опасность развития болезней органов дыхания (HIch до 13,3), иммунной патологии (HIch до 7,6), заболеваний ЦНС (HIch до 6,4), сердечно–сосудистой системы (HIch до 5,1). Повышенный уровень риска развития заболеваний органов дыхания обусловлен экспозицией взвешенных веществ (вклад в HIch в точке максимального риска 72%, которому соответствовала величина HQch=9,6); хронический риск развития патологии ЦНС и сердечно–сосудистой системы связан с длительной экспозицией бензола (вклад 66–83,2%, величина HQch=4,25) и фенола (величина HQch=1,7); недопустимый риск формирования иммунной патологии обусловлен хроническим воздействием бензола (вклад 50,7%, величина HQch=3,9) и формальдегида (15,2%, величина HQch=1,2).

В условиях перорального воздействия химических веществ (металлы, нитраты, нитриты, мышьяк, цианиды, формальдегид), поступающих с питьевой водой системы хозяйственно–питьевого водоснабжения, коэффициенты опасности не превышали допустимых значений ($HQ \leq 1$). Расчет индексов опасности для веществ, обладающих однонаправленным действием, не выявил неприемлемых уровней неканцерогенного риска для нарушений со стороны критических органов и систем ($HI=0,12-0,35$).

При условии многосредового поступления химических веществ для детского населения г.Гухаба формируются неприемлемые уровни неканцерогенного риска формирования нарушений со стороны сердечно–сосудистой системы ($TNI=0,87-4,0$), центральной нервной системы ($TNI=0,81-4,45$) и иммунной системы ($TNI=2,7-6,8$). Основной вклад в неприемлемые уровни риска развития патологии кардиоваскулярной и центральной нервной системы связан с содержанием в воздухе бензола (до 77,1% и 69,4% соответственно), иммунных нарушений – с содержанием в воздухе формальдегида (76,9–96,3%).

В условиях ингаляционного поступления бензола и формальдегида в 2013 г. установлены превышения приемлемых значений уровня канцерогенного риска ($CR \leq 10^{-4}$) для детского населения ($CR_T = 1,09E-04$).

При поступлении мышьяка и свинца с питьевой водой суммарный индивидуальный канцерогенный риск для детского населения оценивался как допустимый и составил в 2011–2015 гг. от $4,12E-06$ до $7,80E-05$. Основной вклад в величину суммарного индивидуального риска связан с содержанием в питьевой воде мышьяка (до 99,75%).

В условиях многосредового поступления химических веществ уровень канцерогенного риска превышал приемлемые значения для детского населения в 2013 г. ($CR 1,13E-04$). Основной вклад в величину суммарного индивидуального риска обусловлен с аэрогенным поступлением формальдегида (45,6%).

Таким образом, при оценке влияния загрязнений атмосферного воздуха на здоровье населения г.Губаха установлено наличие недопустимых уровней риска заболеваний органов дыхания (HI_{ch} до 13,3), обусловленных длительной экспозицией взвешенных веществ (HQ_{ch} до 9,6); патологии ЦНС (HI_{ch} до 6,4) и сердечно-сосудистой системы (HI_{ch} до 5,1), связанных с хроническим воздействием бензола (HQ_{ch} до 4,25) и фенола (HQ_{ch} до 1,7); иммунной патологии (HI_{ch} до 7,6), обусловленной длительной экспозицией бензола и формальдегидом (HQ_{ch} до 3,3). Вклад взвешенных веществ в уровень риска развития патологии органов дыхания при хроническом воздействии всего комплекса загрязнений атмосферного воздуха достигал 72% ($HQ_{ch}=9,6$), бензола в формирование неканцерогенных эффектов со стороны ЦНС, сердечно-сосудистой системы – 66–99,3% ($HQ_{ch}=4,25$). Вклад бензола в уровень риска развития иммунных нарушений при хроническом воздействии всего комплекса загрязнений атмосферного воздуха достигал 50,7% ($HQ_{ch}=4,25$), формальдегида – 15,2% ($HQ_{ch}=1,2$). В условиях многосредового поступления химических веществ суммарный индивидуальный канцерогенный риск для детского населения г. Губаха, связанный с аэрогенным воздействием бензола и формальдегида (HQ_{ch} до 3,3), достигал недопустимого уровня (CR до $1,13 \times 10^{-4}$).

4.3.3 Анализ заболеваемости детей на территории с многокомпонентным аэрогенным загрязнением, содержащим органические предельные спирты, альдегиды, взвешенные вещества

Уровень общей заболеваемости детского населения г.Губаха согласно данным статистической отчетности (ф. № 12) в 2017 году увеличилась на 10,23% по сравнению с 2010 г. и составила 3254,26‰ (Рисунок 4.3.3.1), превышая среднекраевой, среднегородской и среднерайонный показатели в 1,1–1,3 раза.

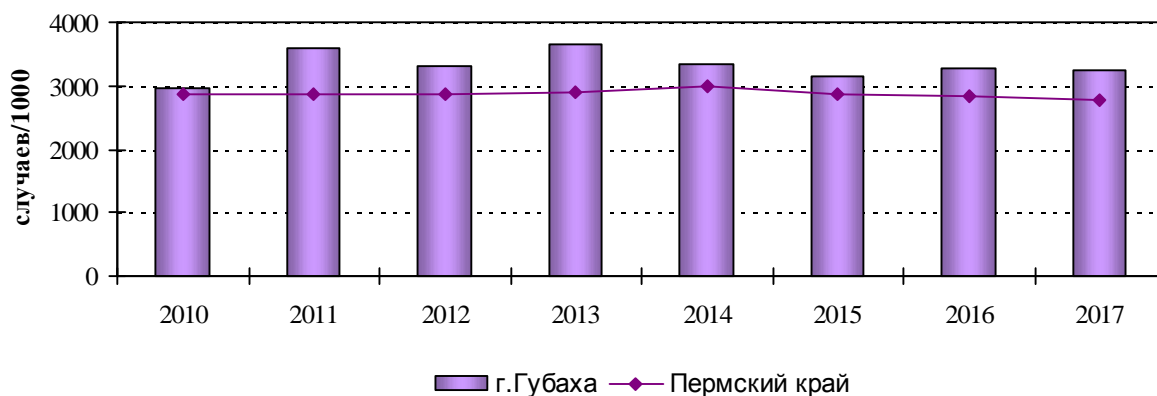


Рисунок 4.3.3.1 – Динамика заболеваемости детского населения г.Губаха в 2010–2017 гг., на 1000 населения

С 2011 г. общая заболеваемость всего детского населения стабильно превышает аналогичные значения для Пермского края в целом (в 1,1–1,25 раз), а также в среднегородской (в 1,0–1,2 раз) и среднерайонный показатели (в 1,2–1,4 раз). Следует отметить, что в среднем на долю первичной заболеваемости детского населения г.Губаха приходится 72,8%, в 2017 г. количество детей в впервые установленным диагнозом составило 2129,1 ‰.

В структуре заболеваемости детского населения в 2017 году первые пять позиций в порядке убывания занимают «болезни органов дыхания» (1894,52‰) (как и в 2010 году), «некоторые инфекционные и паразитарные болезни» (188,14‰) (в 2010 г. IV ранговое место), «врождённые аномалии (пороки развития), деформации и хромосомные нарушения» (171,08‰), «болезни органов пищеварения» (170,03‰), «болезни мочеполовой системы» (119,39‰) (Рисунок 4.3.3.2).

Болезни органов дыхания в структуре общей заболеваемости детского населения с 2012 года составляют 51,3–58,2%. Распространённость респираторной патологии в 2017 году составила 1894,52‰, превысив аналогичные показатели, характерные для

Пермского края (в 1,2–1,2 раза). Уровень заболеваемости детей г.Губаха болезнями органов дыхания за 2010–2017 гг. вырос на 36,4%, в основном за счет первичной заболеваемости, на которую приходилось 60,9–90,8% всей респираторной патологии. С 2011 года заболеваемость детского населения г.Губаха болезнями органов дыхания превышает аналогичные среднекраевые показатели (в 1,1–1,3 раз), а также значения средние для городов (в 1,1–1,2 раза) и районов Пермского края (в 1,1–1,3 раз). Количество случаев болезней органов дыхания, ассоциированных с загрязнением атмосферного воздуха, в среднем составляет 20,39 на 1000 детского населения.

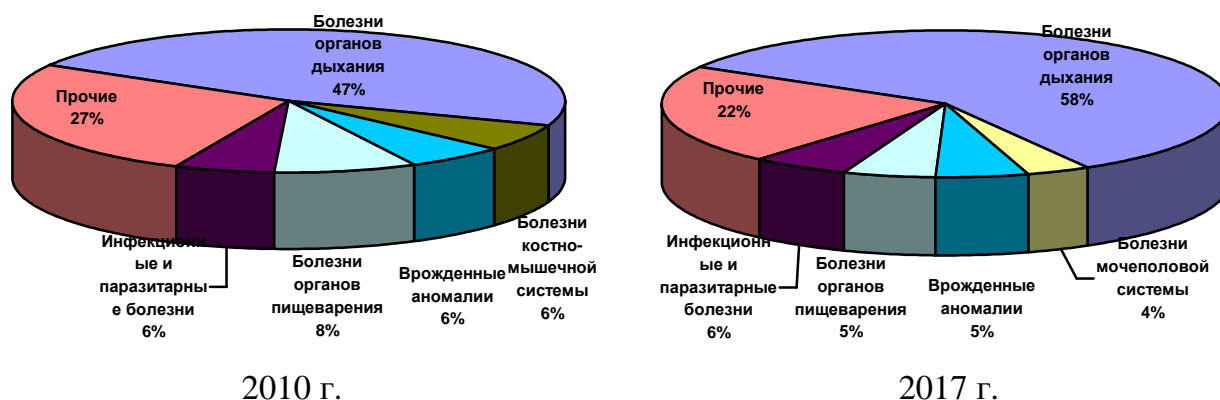


Рисунок 4.3.3.2 – Структура заболеваемости детского населения г.Губаха по классам болезней

Распространённость аллергического ринита у детей г.Губаха за рассматриваемый период увеличилась в 7,11 раза с 2,88‰ в 2010 г. до 20,47‰ в 2017 г. За последние 5 лет заболеваемость поллинозом стабильно превышает среднекраевые уровни (в 1,6–4,5 раза), среднегородские (в 1,7–3,4 раза) и среднерайонные значения (в 1,6–4,3 раза). Количество больных с аллергическим ринитом, установленным впервые в жизни, в 2017 году достигло 8,13‰ (прирост показателя – 4132,3%). Заболеваемость бронхиальной астмой детского населения г.Губаха выросла на 37,6% и составила в 2017 году 32,01 ‰. Распространённость бронхиальной астмы в динамике за 2010–2017 гг. превышала аналогичные среднекраевые показатели (в 1,9–3,5 раз), а также значения средние для городов (в 1,7–2,9 раза) и районов Пермского края (в 2,0–2,9 раз). Количество детей с впервые выявленной бронхиальной астмой с 2010 г. возросло на 18,3%, составив в 2017 году 3,41‰.

Болезни системы кровообращения в 2017 году находились на 14 ранговом месте в структуре детской заболеваемости г.Губаха и составили 35,42‰ (Рисунок 4). За

последние 5 лет отмечен стабильный рост этого показателя, с 2010 г. уровень заболеваемости увеличился в 1,4 раза (темп прироста – 39,6%). С 2012 года распространённость болезней кровообращения у детского населения г.Губаха превышает аналогичные показатели, характерные для Пермского края (в 1,2–3,0 раз). При этом первичная заболеваемость сердечно-сосудистой патологии увеличилась в 6,4 раза: с 2,31‰ в 2010 году до 14,79‰ в 2016 году, в 2017 г. отмечено снижение показателя до 2,09‰.

Распространённость болезней нервной системы у детей г.Губаха в 2017 году зарегистрирована на уровне 66,65‰ (10 ранговое место в структуре детской заболеваемости). Максимальное значение заболеваемости зафиксировано в 2011 году (140,55‰), в последующие годы наблюдалось снижение рассматриваемого показателя, к 2017 году темп прироста составил – 33,9%. Первичная заболеваемость детского населения г.Губаха патологией нервной системы также снижалась. В течение последних 5 лет заболеваемость детского населения г.Губаха болезнями нервной системы не превысило значения аналогичных среднекраевых, среднегородских и среднерайонных показателей для Пермского края.

Среди нозологических форм в классе «болезни нервной системы» распространённость расстройства вегетативной нервной системы у детского населения г.Губаха в 2017 году составила 4,19 ‰, что было в 6,16 раза ниже среднекраевого уровня (25,80‰). Первичная заболеваемость расстройствами вегетативной нервной системы зарегистрирована только в 2010 г. (0,77‰), 2014 г (16,25‰), 2016 г. (2,34‰) и 2017 г. (0,52‰).

Таким образом, динамический анализ статистических данных свидетельствует о высоком уровне общей заболеваемости детского населения г.Губаха. За период за 2010–2017 гг. темп прироста первичной заболеваемости по классу «Болезни органов дыхания» составил 30,5%, первичная заболеваемость сердечно-сосудистой патологии увеличилась в 6,4 раза (до 14,79‰) к 2016 году. Число детей с впервые выявленной бронхиальной астмы, аллергическим ринитом увеличилось в 1,2–42,8 раза.

4.3.4 Эпидемиологическая оценка уровня заболеваемости детского населения на территории с многокомпонентным аэрогенным загрязнением, содержащим органические предельные спирты, альдегиды, взвешенные вещества

Эпидемиологическая оценка наличия причинно–следственной связи между заболеваемостью и аэрогенным многокомпонентным воздействием техногенных химических веществ по данным фактической обращаемости детского населения за медицинской помощью в поликлинику показал, что у детей г.Губаха вероятность возникновения болезней органов дыхания была практически в 2,0 раза выше, чем в группе сравнения (Таблица 4.3.4.1).

Таблица 4.3.4.1 – Показатели связи нарушений здоровья с исследуемыми факторами риска окружающей среды в г.Губаха (по данным ТФОМС, 2011 г.)

Класс, группа, нозологическая форма заболеваний	OR	95% DI	RR	RD	Число дополнительных случаев
Болезни органов дыхания (J00–J99)	1,97	1,75–2,20	1,37	0,17	415
Вазомоторный и аллергический ринит (J30)	6,12	3,74–11,71	6,37	0,04	98
Хронические болезни миндалин и аденоидов (J35)	2,06	1,52–2,78	1,99	0,03	73

Среди нозологических форм болезней дыхательной системы риск развития вазомоторного и аллергического ринита в 6,4 раза, хронических болезней лимфоидного кольца в 1,99 раза выше у детей, проживающих на территории хронического ингаляционного воздействия техногенных химических факторов. Количество дополнительных случаев респираторных заболеваний, вероятно связанных с факторами риска окружающей среды, составило 415 случаев.

По результатам медицинских осмотров детского населения г.Губаха установлено наличие статистически значимой причинно–следственной связи между изучаемыми химическими факторами риска и возникновением заболеваний со стороны дыхательной (OR=1,77; DI=1,07–2,93), пищеварительной системы (OR=1,71; DI=1,05–2,78), в том числе билиарной дисфункции (OR=1,89; DI=1,03–3,46), малых аномалий развития сердца (OR=2,51; DI=1,43–4,42).

Изучение взаимосвязей по данным углубленного обследования в системе «экспозиция – заболеваемость» позволило получить и параметризовать модели, отражающих зависимость увеличения числа заболеваний болезнями органов дыхания,

системы кровообращения и патологии нервной системы при изменении уровня содержания фенола, формальдегида в атмосферном воздухе (Рисунки 4.3.4.1; 4.3.4.2; 4.3.4.3 и 4.3.4.4).

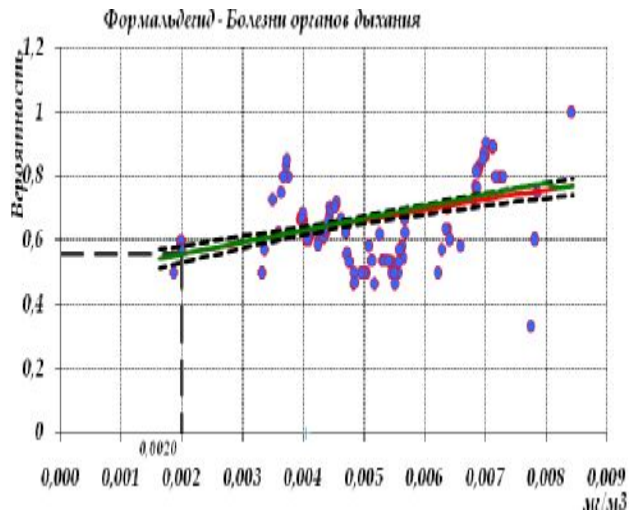


Рисунок 4.3.4.1 – Модель зависимости «концентрация формальдегида в атмосферном воздухе – заболевания органов дыхания»

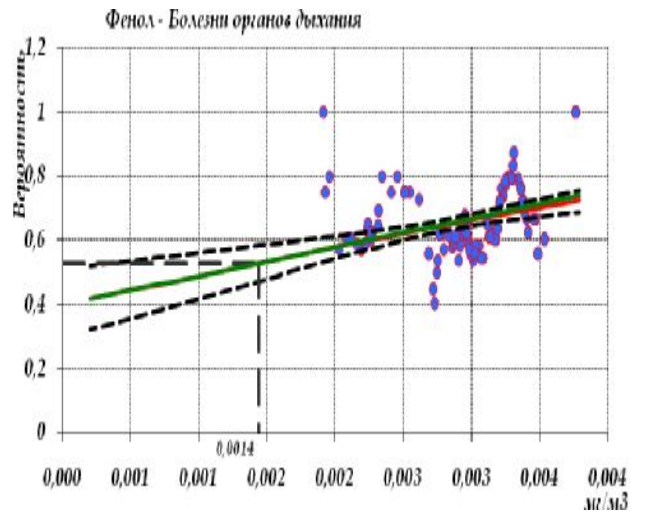


Рисунок 4.3.4.2 – Модель зависимости «концентрация фенола в атмосферном воздухе – заболевания органов дыхания»

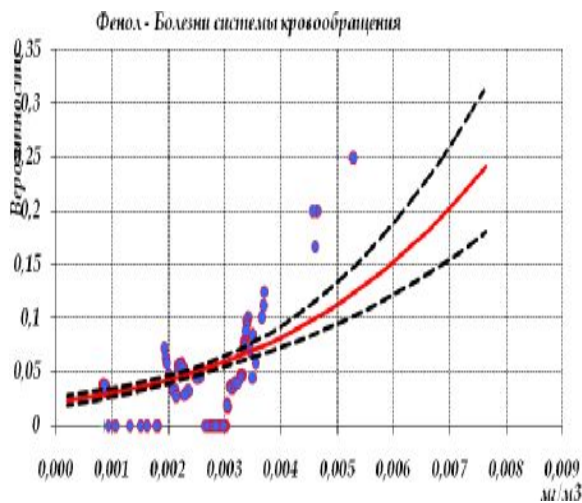


Рисунок 4.3.4.3 – Модель зависимости «концентрация фенола в атмосферном воздухе – заболевания системы кровообращения»

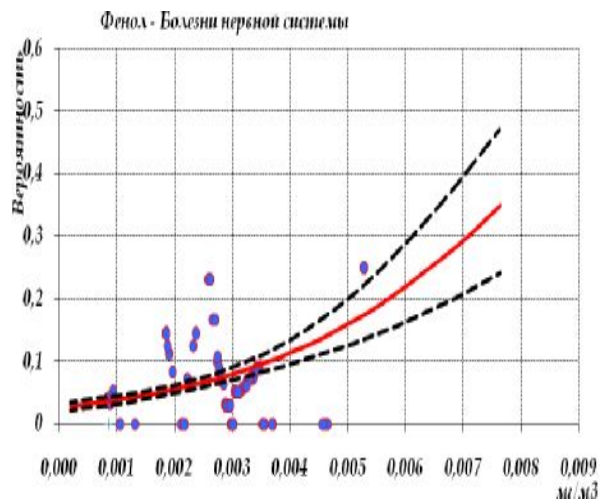


Рисунок 4.3.4.4 – Модель зависимости «фенола в атмосферном воздухе – заболевания нервной системы»

Установлена достоверная связь между заболеваниями органов дыхания детского населения (по данным обращаемости) и концентрацией формальдегида ($b_0=-0,21$; $b_1=207,4$; $R^2=0,38$; $F=111,02$; $p=0,0001$), фенола ($b_0=-0,41$; $b_1=360,5$; $R^2=0,15$; $F=21,06$; $p=0,0001$) в атмосферном воздухе по данным натуральных исследований; между

патологией системы кровообращения и содержанием фенола ($b_0=-3,80$; $b_1=348,0$; $R^2=0,41$; $F=93,62$; $p=0,0001$) в атмосферном воздухе; между болезнями нервной системы и содержанием фенола ($b_0=-3,63$; $b_1=393,1$; $R^2=0,40$; $F=65,17$; $p=0,0001$) в атмосферном воздухе.

Таким образом, согласно данным эпидемиологического исследования установлено наличие причинно–следственной связи между воздействием изучаемых химических факторов окружающей среды и возникновением болезней органов дыхания ($OR=1,97$) и заболеваний пищеварительной системы кровообращения ($OR=1,7$) и патологии нервной системы ($OR=3,6$). Число дополнительных случаев у детского населения болезней респираторной системы, вероятно связанных с факторами риска окружающей среды, составило 415 случаев.

4.4 Гигиеническая характеристика качества окружающей среды, оценка риска здоровью детского населения и анализ заболеваемости детей территорий сравнения

4.4.1 Гигиеническая характеристика качества окружающей среды территорий сравнения

Для решения поставленных задач выполнена гигиеническая оценка качества окружающей среды территорий сравнения – посёлка Ильинский и села Сива.

Поселок городского типа Ильинский является административным центром Ильинского района Пермского края с населением более 6 тыс. человек, находится в 93 км к северо–западу от города Перми, расположен при впадении реки Челвы в реку Обва. Районный центр соединен с краевым центром дорогой с асфальтобетонным покрытием, общая протяженность дорог районного значения – 375,92 км. Экономика поселка в настоящее время представлена пищевой, лесозаготовительной и нефтедобывающей промышленностью¹¹.

Гигиеническая оценка качества атмосферного воздуха, выполненная специалистами ФБУН «Федеральный научный центр медико–профилактических технологий управления рисками здоровью», показала, что в атмосферном воздухе на

¹¹ Ильинский муниципальный район. Официальный сайт муниципального образования [Сайт]. URL: <http://ilinsk.ru/o-rayone/> (дата обращения: 24.12.2018)

территории п.Ильинский содержание сероводорода, сернистого ангидрида, азота диоксида, углерода оксида, бензола, толуола, метанола, ванадия, марганца и взвешенных веществ в концентрациях ниже максимально разовых значений. В период наблюдения зафиксированы две пробы атмосферного воздуха (0,6%) с превышением в 1,1 и 6,9 ПДКм.р. по формальдегиду, превышения ПДКс.с. не установлено.

Исследование качества воздуха внутри групповых помещений детских учреждений выявило присутствие бензола, фенола и формальдегида в воздухе помещений ниже предельно допустимых максимально разовых и среднесуточных концентраций.

Водоснабжение п. Ильинский осуществляется из подземных источников водоснабжения (скважин), где отсутствует система очистных сооружений и обеззараживающих установок.

Качество питьевой воды по микробиологическим и санитарно–химическим показателям оценивалось в рамках социально–гигиенического мониторинга за состоянием хозяйственно–питьевой воды в п. Ильинский. Все пробы питьевой воды в 2011–2016 гг. соответствовали гигиеническим нормативам по исследуемым показателям.

Исследование качества воды питьевого назначения в водопроводной воде дошкольных образовательных учреждений п. Ильинский, проведенной в 2011 г. специалистами ФБУН «Федеральный научный центр медико–профилактических технологий управления рисками здоровью», не выявило наличия большинства регламентируемых органических веществ (метанол, фенол, крезолы, формальдегид, 1,2–дихлорэтан, дибромхлорметан). Содержание хлорорганических соединений (хлороформ, дихлорбромметан, тетрахлорметан) и металлов (марганец, ванадий, хром, никель, цинк, свинец) в питьевой воде определялось в концентрациях ниже предельно допустимых уровней.

Село Сива с населением более 4,5 тыс. жителей, являющее административным центром Сивинского района Пермского края, расположено в восточной части Верхнекамской возвышенности на реке Сива в 163 км от краевой столицы. На территории села находятся сельскохозяйственные предприятия, лесопереработка, молокозавод, хлебокомбинат¹².

¹² Сивинский муниципальный район [Сайт]. URL: http://sivaperm.ru/o_raione/ (дата обращения: 06.12.2018)

По данным отчетов «2-гп воздух» в атмосферный воздух Сивинского муниципального района в 2010–2014 гг. ежегодно от стационарных источников поступало в среднем около 250 тонн вредных загрязняющих веществ, основную долю (84,5%) среди которых составляли вещества, не имеющие класса опасности, вещества II класса опасности составили 0,07% (сероводород, бензол), вещества I класса опасности отсутствовали.

В 2014 году специалистами ФБУН «Федеральный научный центр медико–профилактических технологий управления рисками здоровью» проведена гигиеническая оценка качества атмосферного воздуха, показавшая что на территории с.Сива содержание в атмосферном воздухе бензола, фенола, этилбензола, формальдегида находилось в концентрациях ниже максимально разовых (0,20–0,45 ПДКм.р.) и средне суточных значений (0,19–0,40 ПДКс.с.). Исследования уровня железа, кадмия, марганца (в пересчете на оксид +4), никеля, свинца, хрома (в пересчете на оксид +3), мышьяка и стронция в атмосферном воздухе с. Сива не превышали 1 ПДКс.с. и показатель RfC.

Одновременно с отбором проб атмосферного воздуха на территории обследуемых детских организаций проводилось исследование качества воздуха внутри групповых помещений детских учреждений. Установлено, что бензол присутствовал в воздухе помещений ниже ПДКсс. в 100 % проб. Формальдегид обнаружен во всех пробах, при этом максимальная из разовых концентраций на уровне 1 ПДК зарегистрирована однократно в летний период (0,053 мг/м³). Средне суточные концентрации формальдегида в помещениях детских учреждений в летний период находились на уровне до 3,5 ПДКс.с., в зимне–весенний период – на уровне 1,4 ПДКс.с.

Водоснабжение центральной части села Сива осуществляется из четырех водозаборных скважин, одновременно работающих только в летний период, в остальное время в работе находятся две скважины. Водоподготовка воды перед подачей в сеть осуществляется с помощью хлорирования. Остальная часть села Сива снабжается водой из децентрализованных источников.

Санитарно–гигиенический мониторинг за состоянием хозяйственно–питьевой воды в селе Сива в 2011–2016 гг. показала, что все отобранные пробы питьевой воды соответствовали гигиеническим нормативам по исследуемым показателям.

В 2014 году специалистами ФБУН «ФНЦ медико–профилактических технологий управления рисками здоровью населения» исследовалось качество питьевой воды на

водоразборных кранах внутри здания в Муниципальном дошкольном образовательном учреждении «Сивинский детский сад №2» (ул. Красная, 27). Установлено, что содержание химических веществ (ванадия, кадмия, марганца, никеля, свинца, хрома, меди, мышьяка, цинка, стронция, фторидов, хлороформа, четыреххлористого углерода, дибромхлорметана, дихлорбромметана, 1,2-дихлорэтана) в питьевой воде находилось ниже предельно-допустимых концентраций.

Таким образом, качество атмосферного воздуха поселка Ильинский и села Сива в 2011–2016 гг. соответствовало требованиям СанПиН 2.1.6.1032–01 «Гигиенические требования к обеспечению качества атмосферного воздуха населенных мест» и ГН 2.1.6.1338–03 «Предельно допустимые концентрации (ПДК) загрязняющих веществ в атмосферном воздухе населенных мест» по содержанию исследуемых химических веществ, за исключением формальдегида, который находился в атмосферном воздухе на уровне до 6,9 ПДКм.р. Результаты исследований показали, что качество питьевой воды на территориях сравнения соответствовало требованиям СанПиН 2.1.4.1074–01 «Питьевая вода. Гигиенические требования к качеству воды централизованных систем питьевого водоснабжения. Контроль качества» и ГН 2.1.5.1315–03 «Предельно допустимые концентрации (ПДК) химических веществ в воде водных объектов хозяйственно-питьевого и культурно-бытового водопользования».

4.4.2 Оценка риска здоровью детского населения на территориях сравнения

Оценка риска для здоровья населения п.Ильинский согласно Р 2.1.10.1920–04 показала, что при хроническом аэрогенном воздействии коэффициенты опасности формальдегида составили 0,64–2,4, других химических веществ были ниже неприемлемого уровня ($HQ \leq 1$). Результаты расчетов индексов опасности установили недопустимый уровень индивидуального риска развития заболеваний органов дыхания ($HI=1,05–3,45$) и патологии иммунной системы ($HI=1,0–2,4$), связанный с преимущественным действием формальдегида.

В условиях ингаляционного поступления канцерогенных веществ (бензол, формальдегид) не установлено превышения приемлемых значений уровня канцерогенного риска для детского населения (CR до $7,39E-05$).

Результаты расчетов коэффициентов опасности в отношении химических веществ (нитраты, нитриты, железо, марганец, алюминий, свинец, цинк, мышьяк, цианиды), поступающих пероральным путем с питьевой водой системы хозяйственно–питьевого водоснабжения, не показали превышения допустимых значений ($HQ \leq 1$).

При хроническим комбинированном пероральном поступлении нитратов, алюминия, железа, марганца, мышьяка, свинца, цианидов с питьевой водой установлено, что уровни неканцерогенного риска для нарушений со стороны сердечно–сосудистой, иммунной и центральной нервной системы не превышали допустимых значений ($HI=0,12–0,50$).

При поступлении канцерогенов (свинец, мышьяк) с питьевой водой суммарный индивидуальный канцерогенный риск для детского населения оценивался как допустимый и составил в 2011–2015 гг. от $4,21E-06$ до $4,37E-05$.

Оценка риска для здоровья населения с.Сива показала, что при хроническом воздействии коэффициенты опасности не превышали приемлемых значений ни для одного из исследуемых веществ (марганец, кадмий, мышьяк, никель, свинец, хром и железо) ($HQ \leq 1$). Результаты расчетов индексов опасности установили, что уровень риска развития заболеваний органов дыхания, патологии центральной нервной системы и иммунной системы является допустимым ($HI=0,17–0,56$).

При ингаляционном поступлении канцерогенных веществ суммарный индивидуальный канцерогенный риск для детского населения находился на допустимом уровне от $2,48E-08$ до $1,24E-05$.

При оценке неканцерогенных эффектов, связанных с загрязнением питьевой воды (нитраты, железо, марганец, мышьяк, свинец, кадмий хром, продукты гиперхлорирования) с.Сива, не установлено превышений приемлемых значений коэффициентов опасности для исследованных веществ ($HQ=0,01–0,64$).

Расчет индексов опасности для веществ с однонаправленным действием показал, что при длительном комбинированном пероральном поступлении отсутствовал недопустимый риск развития нарушений со стороны здоровья, связанного с нитратами, металлами (железом, марганцем, мышьяком, свинцом, кадмием, хромом), продуктами гиперхлорирования.

Суммарный индивидуальный канцерогенный риск при поступлении канцерогенов (кадмий, свинец, мышьяк, тетрахлорметан, 1,2–дихлорэтан) с питьевой водой для

детского населения в 2011–2015 гг. составлял от $5,2E-07$ до $4,11E-05$, что оценивалось как допустимый риск.

Таким образом, оценка влияния на здоровье населения загрязнений атмосферного воздуха показала, что на территории поселка Ильинский при хронической экспозиции химических соединений формируется неприемлемый риск развития болезней органов дыхания (HCh до 3,45) и патологии иммунной системы (HCh до 2,4), связанный с воздействием формальдегида (HQch до 2,4). Установленный уровень хронического неканцерогенного риска развития респираторных заболеваний и иммунных нарушений на территории сравнения был в 2,5–27,5 раза ниже, чем на территориях наблюдения (г.Березники, г.Губаха, г.Чусовой). В условиях многосредового поступления химических веществ уровень суммарного индивидуального канцерогенного риск для детского населения территорий сравнения находился в допустимых пределах ($CR \leq 10^{-4}$).

4.4.3 Анализ заболеваемости детей на территориях сравнения

Согласно данным статистической отчетности (ф. № 12 «Сведения о числе заболеваний, зарегистрированных у пациентов, проживающих в районе обслуживания медицинской организации») распространённость общей заболеваемости детского населения на территориях сравнения в 2017 году снизилась на 25,8–27,9% по сравнению с 2010 г. и составила 1466,29‰ в Ильинском районе, 1391,43 ‰ в Сивинском районе (Рисунок 4.4.3.1), на долю первичной заболеваемости в среднем приходилось 75,2–78,1%.

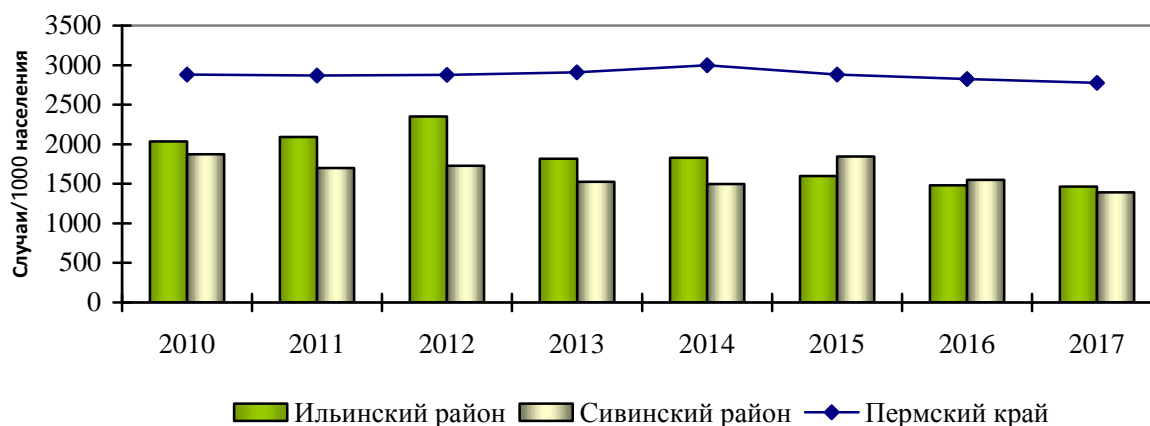


Рисунок 4.4.3.1 – Динамика заболеваемости детского населения территорий сравнения в 2010–2017 гг., на 1000 населения

Уровень общей заболеваемости детского населения за анализируемый период зарегистрирован в 1,2–2,0 раза ниже среднекраевых значений и в 1,1–2,7 раза – показателей территорий наблюдения.

В структуре общей заболеваемости детского населения Ильинского района в 2017 году приоритетные позиции в порядке убывания занимали «болезни органов дыхания» (819,62‰) (как и в 2010 году), «некоторые инфекционные и паразитарные болезни» (102,31‰) (в 2010 г. IV ранговое место), «травмы, отравления и другие последствия воздействия внешних причин» (85,21‰), «болезни органов пищеварения» (73,44‰) (Рисунок 4.4.3.2).

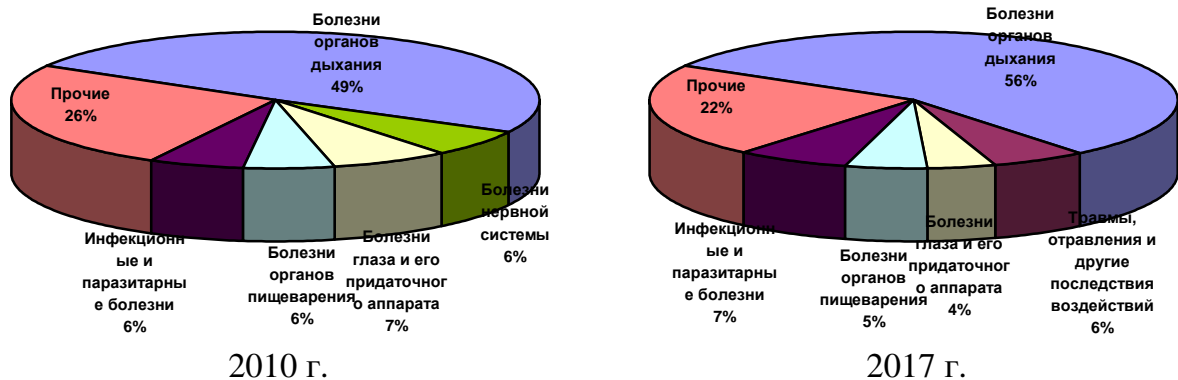


Рисунок 4.4.3.2 – Структура заболеваемости детского населения Ильинского района по классам болезней

В 2017 году в Сивинском районе приоритетные позиции в порядке убывания в структуре общей заболеваемости детского населения занимали «болезни органов дыхания» (911,67‰) (как и в 2010 году), «болезни органов пищеварения» (76,81‰), «психические расстройства и расстройства поведения» (72,97‰) (в 2010 г. VII ранговое место), (Рисунок 4.4.3.3).

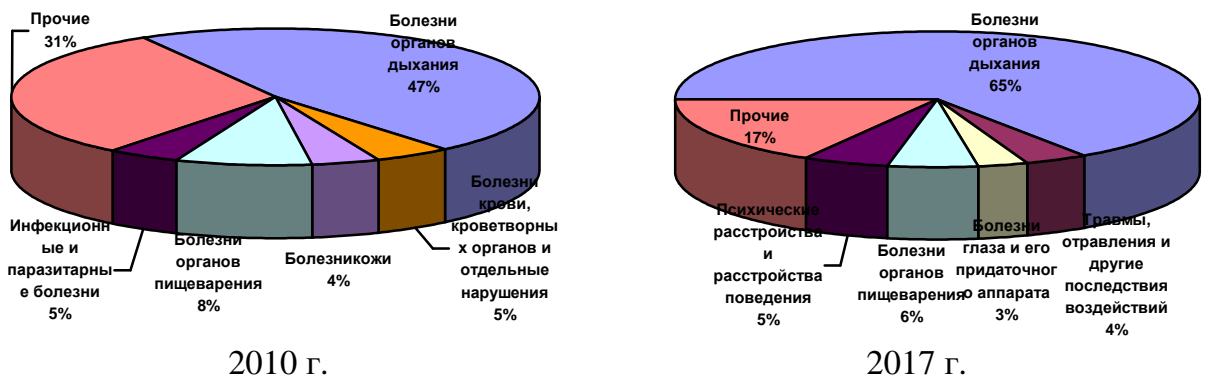


Рисунок 4.4.3.3 – Структура заболеваемости детского населения Сивинского района по классам болезней

Уровень заболеваемости болезнями органов дыхания детей Ильинского района за 2010–2017 гг. снизился на 18,8%, а в Сивинском районе незначительно вырос (на 2,96%) в основном за счет первичной заболеваемости, на которую приходилось 85,9–97,9% всей респираторной патологии.

За анализируемый период распространённость аллергическим ринитом у детей территорий сравнения была ниже в 1,15–10,5 раза среднекраевых уровней и в 1,2–44,3 показателей исследуемых территорий. К 2017 году первичная заболеваемость аллергическим ринитом среди детского населения Сивинского района снизилось на 66,52% и составило 0,30‰, в Ильинском районе больных с аллергическим ринитом, установленным впервые в жизни, не выявлено. Заболеваемость бронхиальной астмой детского населения Ильинского района за анализируемый период снизилась на 30,2% и находилась в 2017 году на уровне 11,77 ‰, что было в 1,1–2,7 раза ниже среднекраевых значений и показателей территорий наблюдения. Распространённость бронхиальной астмой в Сивинском районе в 2010–2017 гг. была ниже в 1,01–2,5 раза краевых показателей и в 1,2–4,8 раза уровней г.Березники, г.Чусовой, г.Губаха. Распространённость впервые выявленной бронхиальной астмы у детей в динамике увеличилась в 2,0 раза в Сивинском районе, составив в 2017 году 0,89‰, и снизилась в 14,3 раза в Ильинском районе, составив 0,28‰.

Уровень заболеваемости детского населения болезнями системы кровообращения в 2010–2017 гг. характеризовалась снижением в Сивинском районе до 3,55‰ в 2017 г., повышением в Ильинском районе до 27,47‰ к 2017 году, что было выше в 1,2 раза среднекраевого уровня, показателя г.Березники, но в 1,3 раза ниже уровней г.Губаха и г.Чусовой. Показатель впервые установленной кардиоваскулярной патологии в Ильинском районе снизился в 2,6 раза (с 5,14‰ в 2010 году до 1,96‰ в 2017 году), а в Сивинском районе – в 6,6 раза (с 9,71‰ в 2010 году до 1,48‰ в 2017 году). Класс «болезни системы кровообращения» за рассмотренный период занимал 10–16 ранговое место по вкладу в структуру детской заболеваемости на территориях сравнения.

В 2017 году заболеваемость детского населения болезнями нервной системы была зафиксирована на уровне 54,94‰ в Ильинском районе (6 ранговое место в структуре детской заболеваемости) и 7,68‰ в Сивинском районе (13 ранговое место в структуре детской заболеваемости), что ниже в 1,2–12,9 раза показателей по краю и территорий наблюдения. В течение рассматриваемого периода отмечается стабильное снижение

уровня заболеваемости детей болезнями нервной системы на территориях сравнения, к 2017 году темп прироста составил –57,1–87,0%. Патология нервной системы, установленная впервые в жизни, с 2010 г. выросла в 2,5 раза до 24,67‰ к 2017 г. у детей Ильинского района, и снизилась в 5,2 раза в Сивинском районе (до 1,48‰). Первичная заболеваемость болезнями нервной системы у детского населения Ильинского района в 2017 году превышала в 9,4 раза уровень г.Губаха и была ниже в 1,5–2,0 раза среднекраевого значения и показателей г.Березники и г.Чусовой.

Следует отметить, что за 8–летний период расстройства вегетативной нервной системы у детского населения Ильинского района имеют стабильный рост, к 2017 году темп прироста составил 1306,01%, превысив в 1,4–8,6 раза среднее значение по Пермскому краю и показатели территорий наблюдения. В Сивинском районе данная нозологическая форма регистрировалась только в 2016 году на уровне 0,59‰. Количество детей с расстройством вегетативной нервной системы, зарегистрированным первично, за анализируемый период в Ильинском районе увеличилось в 6,4 раза и составило 14,58‰ в 2017 г.

Таким образом, анализ данных официальной статистики за 2010–2017 гг. свидетельствует о низком уровне общей заболеваемости детского населения территорий сравнения. За 8–летний период на территориях сравнения отмечено снижение первичной заболеваемости по классам «Болезни органов дыхания», «Болезни системы кровообращения», «Болезни нервной системы» до 6,6 раза; выявлен рост расстройств вегетативной нервной системы в 6,4 раза. Полученные данные по качеству объектов окружающей среды, величине риска и заболеваемости позволили данные территории выбрать в качестве территорий сравнения.

**ГЛАВА 5. ДИНАМИКА И СТРУКТУРА ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ДЕТЕЙ
БОЛЕЗНЯМИ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ И КОМОРБИДНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ В
УСЛОВИЯХ ЗАГРЯЗНЕНИЯ АТМОСФЕРНОГО ВОЗДУХА ТЕХНОГЕННЫМИ
ХИМИЧЕСКИМИ ФАКТОРАМИ (ПО РЕЗУЛЬТАТАМ КОГОРТНОГО
ИССЛЕДОВАНИЯ)**

**5.1 Динамика и структура заболеваемости детей болезнями органов дыхания и
коморбидной патологией на территории с многокомпонентным загрязнением
атмосферного воздуха преимущественно органическими ароматическими
соединениями и взвешенными веществами**

В начале периода наблюдения у детей дошкольного возраста группы наблюдения 1 среди заболеваний органов дыхания аллергическая патология верхних дыхательных путей (J30.0– J30.3, J31.0) встречалась в 1,3 раза значимо чаще, а бронхиальная астма и рецидивирующий бронхит – в 1,7 раза, чем в группе сравнения ($p=0,05-0,033$) (Таблица 5.1.1). Установлено, что вероятность развития аллергического ринита в условиях аэрогенного многокомпонентного загрязнения преимущественно органическими ароматическими соединениями и взвешенными веществами у детей 4–6 лет была в 14,6 раза выше ($OR=14,64$; $DI=4,24-50,62$). Вторичная иммунная недостаточность (D83.9) также в 1,4 раза преобладала у детей, проживающих в условиях аэрогенного воздействия органических ароматических соединений и взвешенных веществ ($p=0,06$). В дошкольном возрасте у детей в группе наблюдения 1 отмечались в 1,9 раза чаще признаки функциональной кардиопатии (R01.0), однако не выявлено статистически значимых различий между сравниваемыми группами. Кроме того, у большинства детей группы наблюдения 1 (89,4%) регистрировалась функциональная патология пищеварительной системы (K30, K75.2, K83.8, K86.8), в группе сравнения таких детей было в 1,4 раза меньше ($p=0,01$) (Таблица 5.1.1). Выявлено, что у детей 4–6 лет группы наблюдения 1 вероятность развития функциональных нарушений желудочно–кишечного тракта была в 4,8 раза выше сравниваемой группы ($OR=4,80$; $DI=1,35-17,10$).

Таблица 5.1.1 – Заболеваемость детей группы наблюдения 1 и группы сравнения за период когортного наблюдения, %

Нозология	Группа наблюдения 1			Группа сравнения			Достоверность различий		
	4–6 лет	7–10 лет	11–14 лет	4–6 лет	7–10 лет	11–14 лет	p ¹	p ²	p ³
Хронический тонзиллит, гипертрофия миндалин и аденоидов (J35.0, J35.1, J35.2, J35.3)	42,6	48,6	31,3	31,8	31,2	33,3	0,39	0,24	0,31
Поллиноз, аллергический ринит (J30.0, J30.1, J30.3)	87,2	91,9	93,8	68,2	62,5	66,7	0,05	0,01	0,06
Рецидивирующий трахеит, рецидивирующий бронхит (J39.8, J44.8)	6,4	10,8	0	0	0	0	0,31	0,23	–
Бронхиальная астма (J45.0)	57,4	59,5	62,5	36,4	31,2	50,0	0,06	0,04	0,51
Общий переменный иммунодефицит вторичный (D83.9)	70,2	72,9	68,7	50,0	50,0	25,0	0,06	0,07	0,02
Функциональная кардиопатия (R01.0)	34,0	35,1	25,0	18,2	25,0	16,7	0,10	0,20	0,32
Расстройства вегетативной нервной системы (G90.8)	61,7	67,6	75,0	54,5	56,2	33,3	0,57	0,43	0,03
Функциональная диспепсия, реактивный панкреатит, реактивный гепатит, дискинезия желчевыводящих путей (K30, K75.2, K83.8, K86.8)	89,4	97,3	100,0	63,6	68,7	66,7	0,01	0,01	0,02
Хронический гастрит, гастродуоденит (K29.5, K29.9)	4,3	24,3	62,5	9,1	18,7	25,0	0,29	0,26	0,05

p¹ – достоверность различий между сравниваемыми группами в 4–6-летнем возрасте

p² – достоверность различий между сравниваемыми группами в 7–10-летнем возрасте

p³ – достоверность различий между сравниваемыми группами в 11–14-летнем возрасте

Отмечено, что в этот возрастной период количество детей с заболеваниями органов дыхания, имеющих сопутствующую вторичную иммунную недостаточность, в группе наблюдения 1 было в 1,5 раза статистически значимо больше сравниваемой группы (p=0,04) (Таблица 5.1.2). У 85,1% детей с хроническими респираторными заболеваниями выявлены функциональные нарушения желудочно-кишечного тракта, в группе сравнения данная сопутствующая патология встречалась в 1,3 раза реже (p=0,04). Установлено, что вероятность формирования заболеваний пищеварительной системы в

условиях аэрогенного многокомпонентного загрязнения преимущественно органическими ароматическими соединениями и взвешенными веществами у дошкольников в 3,3 раза выше (OR=3,27; DI=1,00–10,66). Кроме того, практически у каждого третьего ребенка в группе наблюдения 1 отмечена тенденция к развитию функциональной кардиопатии при наличии болезней дыхательной системы, в группе сравнения таких детей было в 2,3 раза меньше ($p=0,07$).

Таблица 5.1.2 – Структура сочетанной патологии у детей группы наблюдения 1 и группы сравнения за период когортного наблюдения, %

Сочетанная патология	Группа наблюдения 1			Группа сравнения			Достоверность различий		
	4–6 лет	7–10 лет	11–14 лет	4–6 лет	7–10 лет	11–14 лет	p^1	p^2	p^3
Болезни органов дыхания и Общий переменный иммунодефицит вторичный	68,1	70,3	68,7	45,4	50,0	25,0	0,04	0,09	0,02
Болезни органов дыхания и Заболевания нервной системы	70,2	75,7	81,2	54,5	66,7	58,3	0,20	0,49	0,14
Болезни органов дыхания и Расстройство вегетативной нервной системы	57,4	64,9	75,0	50,0	56,2	33,3	0,56	0,55	0,03
Болезни органов дыхания и Функциональная кардиопатия	31,9	35,1	25,0	13,6	25,0	16,7	0,07	0,20	0,32
Болезни органов дыхания и Функциональная патология пищеварительного тракта	85,1	89,2	93,7	63,6	62,5	66,7	0,04	0,03	0,06
Болезни органов дыхания и Хронические заболевания желудочно–кишечного тракта	4,3	21,6	56,2	4,5	18,7	25,0	0,45	0,28	0,08

p^1 – достоверность различий между сравниваемыми группами в 4–6–летнем возрасте

p^2 – достоверность различий между сравниваемыми группами в 7–10–летнем возрасте

p^3 – достоверность различий между сравниваемыми группами в 11–14–летнем возрасте

При обследовании детей в возрасте 7–10 лет в группе наблюдения 1 отмечен рост заболеваний органов дыхания и пищеварительного тракта (Таблица 5.1.1). Распространенность аллергического ринита в условиях аэрогенного воздействия органических ароматических соединений и взвешенных веществ оставалась высокой (91,9%), что в 1,5 раза значимо выше сравниваемой группы ($p=0,01$), где отмечалось снижение частоты данной патологии. Установлено, что вероятность развития аллергического ринита была в 6,8 раза выше у детей группы наблюдения 1 (OR=6,80; DI=1,44–32,20). Хронической аллергической патологией нижних отделов дыхательных путей (J45.0, J39.8, J44.8) страдали 70,3% детей группы наблюдения 1, в то время как в

группе сравнения данная патология встречалась у каждого третьего ребенка ($p=0,012$). Вероятность формирования бронхиальной астмы и рецидивирующего бронхита в младшем школьном возрасте в группе наблюдения 1 относительно территории сравнения в 4,6 раза выше ($OR=4,58$; $DI=1,30-16,18$). Следует отметить, что в группе наблюдения 1 гипертрофия небных миндалин и аденоиды диагностировались в 1,6 раза чаще группы сравнения, но различия не достигали статистической значимости (Таблица 5.1.1). Функциональная патология пищеварительного тракта встречалась практически у всех детей группы наблюдения 1 (97,3%), что было в 1,5 раза статистически значимо чаще сравниваемой группы ($p=0,01$). Вероятность формирования функциональных нарушений желудочно-кишечного тракта в 7–10-летнем возрасте была в 16,4 раза выше у детей группы наблюдения 1 ($OR=16,36$; $DI=1,72-155,36$). Частота встречаемости вторичной иммунной недостаточности в младшем школьном возрасте оставалась прежней и преобладала в 1,5 раза у детей, проживающих в условиях аэрогенного воздействия органических ароматических соединений и взвешенных веществ ($p=0,07$).

Выявлено, что в 7–10 возрасте в 89,2% случаев у детей группы наблюдения 1 хронические заболевания дыхательной системы сочетаются с функциональной патологией пищеварительного тракта (Таблица 5.1.2), что в 1,4 раза чаще, чем в группе сравнения (62,5%, $p=0,03$). Вероятность развития заболеваний пищеварительной системы в условиях аэрогенного многокомпонентного загрязнения преимущественно органическими ароматическими соединениями и взвешенными веществами у детей в возрасте 7–10 лет была в 4,9 раза выше ($OR=4,95$; $DI=1,16-21,09$). Кроме того, в группе наблюдения 1 в младшем школьном возрасте отмечалась тенденция развития вторичной иммунной недостаточности ($p=0,09$).

У обследованных детей, достигших 11–14 лет, из группы наблюдения 1 аллергическая патология верхних дыхательных путей диагностировалась в 1,4 раза чаще сравниваемой группы ($p=0,06$) (Таблица 5.1.1). Бронхиальная астма в старшем школьном возрасте в 1,2 раза преобладала у детей, проживающих на территории с многокомпонентным загрязнением атмосферного воздуха органическими ароматическими соединениями и взвешенными веществами ($p=0,51$). Частота вторичного иммунодефицита среди детей группы наблюдения 1 к 11–14 годам практически осталась на том же уровне, превысив в 2,7 раза статистически значимо показатель группы сравнения ($p=0,02$), в которой произошло снижение данной

патологии в 2,0 раза. Установлено, что вероятность развития вторичной иммунной недостаточности в условиях загрязнения техногенными химическими факторами у детей 11–14 лет в 6,6 раза выше (OR=6,60; DI=1,23–35,44). В группе наблюдения 1 к старшему школьному возрасту в 1,2 раза возросло количество детей с вегетативными нарушениями (Таблица 5.1.1), при этом частота встречаемости ее статистически значимо 2,2 раза выше относительно показателя сравниваемой группы ($p=0,03$). Вероятность развития вегетативных дисфункций (G90.8) в 11–14-летнем возрасте в условиях загрязнения атмосферного воздуха органическими ароматическими соединениями и взвешенными веществами была в 6,0 раза выше, чем в группе сравнения (OR=6,00; DI=1,15–31,23). Установлено, что в группе наблюдения 1 все дети к старшему школьному возрасту имели функциональные нарушения пищеварительной системы, практически каждый третий (62,5%) хроническую гастропатологию (K29.5, K29.9), что было в 1,5–2,5 раза значимо чаще группы сравнения ($p=0,02–0,05$). За период когортного наблюдения на территории негативного аэрогенного воздействия органических ароматических соединений и взвешенных веществ отмечен рост в 14,5 раза количества детей с хроническими заболеваниями пищеварительного тракта, при этом вероятность формирования хронических заболеваний верхних отделов желудочно–кишечного тракта у детей 11–14-летнего возраста была в 18,3 раза выше сравниваемой группы (OR=18,33; DI=1,87–179,90).

Выявлено, что в старшем школьном возрасте частота встречаемости вторичной иммунной недостаточности у детей с хроническими респираторными заболеваниями в группе наблюдения 1 была статистически значимо в 2,7 раза выше, чем на территории сравнения ($p=0,02$) (Таблица 5.1.2). Количество детей, страдающих хронической респираторной патологией и расстройством вегетативной нервной системы, в группе наблюдения 1 было в 2,2 раза статистически значимо больше ($p=0,03$). Практически у половины детей хронические заболевания дыхательной системы сочетались с хронической патологией желудочно–кишечного тракта, а в 97,3% случаев – с функциональными нарушениями пищеварительной системы, что в 1,4–2,2 раза чаще, чем в группе сравнения ($p=0,06–0,08$).

Таким образом, в начале когортного наблюдения большинство детей дошкольного возраста группы наблюдения 1 имели аллергический ринит (87,2%) и функциональную патологию желудочно–кишечного тракта (89,4%), $\frac{2}{3}$ обследованных –

заболевания нижних дыхательных путей и вторичную иммунную недостаточность, при этом у 68% детей с болезнями органов дыхания развивалась вторичное иммунодефицитное состояние, в 85,1% случаев – функциональные нарушения пищеварительной системы. К 7–10 годам у детей группы наблюдения 1 вероятность развития аллергического ринита возрастает в 6,8 раза, бронхиальной астмой и рецидивирующего бронхита – в 4,6 раза, функциональной патологии желудочно–кишечного тракта – в 16,4 раза. В группе наблюдения 1 у детей с хроническими заболеваниями органов дыхания в возрасте 11–14 лет отмечалось в 2,7 раза чаще развитие вторичных иммунодефицитных состояний, в 2,2 раза – вегетативных нарушений. Вероятность формирования вторичной иммунной недостаточности и расстройства вегетативной нервной системы в старшем школьном возрасте выше в 6,0–6,6 раза относительно показателей у детей группы сравнения. В группе сравнения частота заболеваний органов дыхания, функциональной кардиопатии, функциональных нарушений пищеварительной системы у детей за период когортного наблюдения оставалась на одном уровне, за исключением бронхиальной астмы и хронических заболеваний желудочно–кишечного тракта, распространенность которых увеличилась в 1,4–2,7 раза, а количество детей с вторичным иммунодефицитом и вегетативными нарушениями возросло в 2,0–1,6 раза.

5.2 Динамика и структура заболеваемости детей болезнями органов дыхания и коморбидной патологией на территории с преимущественным аэрогенным загрязнением металлами

При первичном осмотре детей в возрасте 4–6 лет на территории с преимущественным загрязнением атмосферного воздуха металлами выявлено, что большинство обследованных в детей группе наблюдения 2 имели аллергический ринит (J30.0, J30.3, J31.0), который встречался в 1,2 раза чаще, чем в группе сравнения ($p=0,29$) (Таблица 5.2.1). У $\frac{2}{3}$ детей регистрировались хронические лимфо–пролиферативные процессы носоглотки (J35.0, J35.1, J35.2), в группе сравнения таких детей в 2,1 раза статистически значимо меньше ($p=0,007$). Установлено, что вероятность формирования гипертрофии небных миндалин и аденоидов в условиях аэрогенного загрязнения металлами у детей 4–6 лет была в 4,3 раза выше ($OR=4,29$; $DI=1,44–12,75$).

Хроническая аллергическая патология нижних отделов дыхательных путей (J45.0, J39.8, J44.8), вторичная иммунная недостаточность (D83.9) встречались в сравниваемых группой практически с одинаковой частотой ($p=0,30-0,80$).

Таблица 5.2.1 – Заболеваемость детей группы наблюдения 2 и группы сравнения за период когортного наблюдения, %

Нозология	Группа наблюдения 2			Группа сравнения			Достоверность различий		
	4–6 лет	7–10 лет	11–14 лет	4–6 лет	7–10 лет	11–14 лет	p^1	p^2	p^3
Хронический тонзиллит, гипертрофия миндалин, аденоидов (J35.0, J35.1, J35.2, J35.3)	66,7	65,8	66,7	31,8	31,2	33,3	0,007	0,019	0,06
Поллиноз, аллергический ринит (J30.0, J30.1, J30.3)	80,0	86,8	83,3	68,2	62,5	66,7	0,29	0,043	0,20
Рецидивирующий трахеит, рецидивирующий бронхит (J39.8, J44.8)	6,7	7,9	8,3	0	0	0	0,30	0,34	0,60
Бронхиальная астма (J45.0)	40,0	47,4	58,3	36,4	31,2	50,0	0,78	0,27	0,65
Общий переменный иммунодефицит вторичный (D83.9)	53,3	52,6	75,0	50,0	50,0	25,0	0,80	0,86	0,007
Функциональная кардиопатия (R01.0)	31,1	34,2	16,7	18,2	25,0	16,7	0,13	0,21	1,0
Расстройства вегетативной нервной системы (G90.8)	75,6	71,1	91,7	54,5	56,2	33,3	0,05	0,29	0,001
Функциональная диспепсия, реактивный панкреатит, реактивный гепатит, дискинезия желчевыводящих путей (K30, K75.2, K83.8, K86.8)	86,7	92,1	83,3	63,6	68,7	66,7	0,03	0,04	0,20
Хронический гастрит, гастроуденит (K29.5, K29.9)	11,1	31,6	27,8	9,1	18,7	25,0	0,32	0,18	0,87

p^1 – достоверность различий между сравниваемыми группами в 4–6-летнем возрасте

p^2 – достоверность различий между сравниваемыми группами в 7–10-летнем возрасте

p^3 – достоверность различий между сравниваемыми группами в 11–14-летнем возрасте

В дошкольном возрасте вегетативные дисфункции (G90.8) преобладали в 1,4 раза статистически значимо у детей группы наблюдения 2 ($p=0,05$) (Таблица 5.2.1). Признаки функциональной кардиопатии (R01.0) отмечались в 1,7 раза чаще у детей на территории с негативным воздействием металлов, однако не выявлено статистически значимых

различий между сравниваемыми группами. Функциональная патология желудочно–кишечного тракта (K30, K75.2, K83.8, K86.8) диагностирована у большинства детей (86,7%) группы наблюдения 2, в группе сравнение таких детей было в 1,4 раза статистически значимо меньше ($p=0,03$). Установлено, что вероятность развития функциональных нарушений пищеварительной системы была в 3,7 раза выше в дошкольном возрасте у детей, проживающих в условиях с преимущественным аэрогенным загрязнением металлами ($OR=3,71$; $DI=1,09–12,61$).

Выявлено, что в возрасте 4–6 лет у детей с заболеваниями органов дыхания в условиях загрязнения атмосферного воздуха металлами в 1,5 раза статистически значимо чаще встречаются болезни нервной системы (G00–G99), чем в сравниваемой группе ($p=0,008$) (Таблица 5.2.2). Установлено, что относительный риск сочетания хронических респираторных заболеваний и патологии нервной системы у детей, проживающих в условиях воздействия техногенных химических факторов, составил 1,86 ($RR=1,86$; 95% $DI: 1,16–2,99$). Развитие вегетативных нарушений у детей с хроническими болезнями органов дыхания регистрировалось статистически значимо в 1,4 раза чаще в группе наблюдения 2 ($p=0,05$). Кроме того, у каждого третьего ребенка в группе наблюдения 2 при наличии болезней дыхательной системы отмечена тенденция к развитию функциональной кардиопатии, а в 80,0% случаев – функциональной патологии пищеварительного тракта ($p=0,08$).

При обследовании детей, достигших младшего школьного возраста, отмечен рост заболеваний органов дыхания и хронической желудочно–кишечной патологии в группе наблюдения 2 (Таблица 5.2.1). Частота встречаемости аллергического ринита в условиях длительного аэрогенного воздействия металлов была в 1,4 раза больше, чем на территории сравнения ($p=0,043$). Выявлено, что вероятность развития аллергического ринита была в 3,9 раза выше у детей группы наблюдения 2 ($OR=3,96$; $DI=0,99–15,77$). Хронические лимфо–пролиферативные заболевания носоглотки диагностировались в 2,1 раза статистически значимо чаще у детей на территории с загрязнением атмосферного воздуха металлами ($p=0,019$). Вероятность формирования гипертрофии небных миндалин и аденоидов в условиях аэрогенного воздействия преимущественно металлами у детей младшего школьного возраста была в 4,2 раза выше ($OR=4,23$; $DI=1,21–14,79$). В группе наблюдения 2 дети в 1,7 раза чаще страдали бронхиальной астмой и рецидивирующим бронхитом ($p=0,07$).

Таблица 5.2.2 – Структура сочетанной патологии у детей группы наблюдения 2 и группы сравнения за период когортного наблюдения, %

Сочетанная патология	Группа наблюдения 2			Группа сравнения			Достоверность различий		
	4–6 лет	7–10 лет	11–14 лет	4–6 лет	7–10 лет	11–14 лет	p ¹	p ²	p ³
Болезни органов дыхания и Общий переменный иммунодефицит вторичный	51,1	52,6	75,0	45,4	50,0	25,0	0,66	0,86	0,007
Болезни органов дыхания и Заболевания нервной системы	84,4	78,9	100,0	54,5	66,7	58,3	0,008	0,34	0,01
Болезни органов дыхания и Расстройство вегетативной нервной системы	71,1	65,8	91,7	50,0	56,2	33,3	0,05	0,51	0,001
Болезни органов дыхания и Функциональная кардиопатия	31,1	31,6	16,7	13,6	25,0	16,7	0,08	0,23	1,0
Болезни органов дыхания и Функциональная патология пищеварительного тракта	80,0	89,5	66,7	63,6	62,5	66,7	0,08	0,02	1,0
Болезни органов дыхания и Хронические заболевания желудочно–кишечного тракта	8,9	28,9	16,7	4,5	18,7	25,0	0,34	0,21	0,30

p¹ – достоверность различий между сравниваемыми группами в 4–6–летнем возрасте

p² – достоверность различий между сравниваемыми группами в 7–10–летнем возрасте

p³ – достоверность различий между сравниваемыми группами в 11–14–летнем возрасте

К 7–10 годам распространенность вегетативных нарушений осталась в группах на прежнем уровне и не имела статистически значимых различий (p=0,29) (Таблица 5.2.1). Уровень заболеваемости функциональной патологией пищеварительной системы в младшем дошкольном возрасте также оставался высоким в группе наблюдения 2, превышая в 1,3 раза показатель сравниваемой группы (p=0,04), при этом в условиях аэрогенного воздействия преимущественно металлами вероятность развития функциональных нарушений желудочно–кишечного тракта была в 8,2 раза выше (OR=8,18; DI=1,39–48,20). Кроме того, практически у каждого третьего ребенка в группе наблюдения 2 диагностированы хронические заболевания желудка и двенадцатиперстной кишки, что было в 1,7 раза чаще группы сравнения (p=0,18).

Оценка частоты коморбидной патологии у детей с заболеваниями органов дыхания в 7–10–летнем возрасте выявила наличие функциональной патологии пищеварительного тракта у большинства детей (89,5%), проживающих на территории с

преимущественным аэрогенным загрязнением металлами, в сравниваемой группе таких детей было в 1,4 раза меньше ($p=0,02$) (Таблица 5.2.2). Установлено, что вероятность сочетания хронических болезней органов дыхания и функциональных нарушений желудочно–кишечного тракта была в 5,1 раза выше у детей группы наблюдения 2 ($OR=5,10$; $DI=1,20–21,71$).

В возрасте 11–14 лет у обследованных детей хронические заболевания дыхательной системы в группе наблюдения 2 встречались в 1,2–2,0 раза чаще ($p=0,65–0,06$) (Таблица 5.2.1). Отмечено, что количество детей с вторичным иммунодефицитом на территории с загрязнением атмосферного воздуха металлами к 11–14 годам возросло в 1,4 раза за 6–летний период, превысив в 3,0 раза показатель группы сравнения ($p=0,007$), в которой произошло снижение этой патологии в 2,0 раза. Установлено, что вероятность развития вторичной иммунной недостаточности в условиях негативного аэрогенного воздействия металлами у детей старшего школьного возраста была в 9,0 раза выше ($OR=9,0$; $DI=1,42–57,12$). В группе наблюдения 2 за 6–летний период возросла в 1,2 раза частота встречаемости вегетативными нарушениями и составила 91,7%, что было в 2,7 раза значимо чаще сравниваемой группы ($p=0,001$). Вероятность развития вегето–сосудистой дистонии у детей 11–14 лет была в 22,0 раза выше в условиях аэрогенного воздействия металлами ($OR=22,0$; $DI=2,05–236,05$). Частота заболеваний желудочно–кишечного тракта у старших школьников не имела статистически значимых различий между сравниваемыми группами, однако следует отметить рост в 2,5–2,7 раза хронической патологии пищеварительной системы в группах за период когортного наблюдения (Таблица 5.2.1).

Выявлено, что в возрасте 11–14 лет у детей с хроническими респираторными заболеваниями в группе наблюдения 2 частота развития вторичной иммунной недостаточности статистически значимо в 3,0 раза выше, чем на территории сравнения ($p=0,007$) (Таблица 5.2.2). Установлено, что относительный риск сочетания хронических заболеваний органов дыхания и вторичного иммунодефицитного состояния у детей, проживающих в условиях аэрогенного воздействия преимущественно металлами, составил 3,0 ($RR=3,00$; 95% $DI: 1,07–8,43$). Отмечено, что все дети с болезнями органов дыхания группы наблюдения Б в старшем школьном возрасте имели патологию нервной системы, что было в 1,7 раза статистически значимо чаще сравниваемой группы ($p=0,01$). Относительный риск наличия сопутствующей патологии нервной системы при

хронических заболеваниях дыхательных путей составил 1,71 у детей, проживающих в условиях аэрогенного воздействия металлами (RR=1,71; 95% DI: 1,06–2,76). Частота развития вегетативной дисфункции у детей с хронической респираторной патологией в группе наблюдения 2 была статистически значимо в 2,7 раза выше, чем на территории сравнения ($p=0,001$). Установлено, что у детей, проживающих в условиях аэрогенного воздействия преимущественно металлами, относительный риск сочетания хронических респираторных заболеваний и вегето–сосудистой дистонии составил 2,75 (RR=2,75; 95% DI: 1,21–6,23).

Таким образом, когортное исследование группы наблюдения 2 показало, что $\frac{2}{3}$ детей 4–6–летнего возраста имели хроническую лимфо–пролиферативную патологию носоглотки, 86,7% обследованных – функциональную патологию пищеварительной системы, 75,6% детей – вегетативные дисфункции, при этом у 84,4% детей с болезнями органов дыхания регистрировались заболевания нервной системы, а риск сочетания этих видов патологии составляет 1,86. К 7–10 годам у детей в условиях загрязнения атмосферного воздуха преимущественно металлами возрастает вероятность развития аллергического ринита в 3,9 раза, патологии лимфоидной ткани носоглотки – в 4,2 раза, функциональных нарушений желудочно–кишечного тракта – в 8,2 раза, при этом у 89,5% детей с болезнями органов дыхания регистрировались функциональная патология пищеварительной системы. К старшему школьному возрасту вероятность формирования вторичной иммунной недостаточности в 9,0 раза и расстройства вегетативной нервной системы в 22,0 раза выше на территории с аэрогенным воздействием металлов. У детей с хроническими заболеваниями органов дыхания в возрасте 11–14 лет в группе наблюдения 2 возрастает риск развитие вторичных иммунодефицитных состояний в 3,0 раза, патологии нервной системы – в 1,7 раза, вегетативных дисфункций – в 2,7 раза. В течение 10–летнего периода наблюдения в группе сравнения хронические лимфо–пролиферативные заболевания носоглотки отмечались лишь у каждого третьего обследованного, $\frac{2}{3}$ детей страдали аллергическим ринитом. Кроме того, к 11–14 годам у этих детей произошло снижение частоты встречаемости вторичных иммунодефицитов и вегето–сосудистой дистонии.

5.3 Динамика и структура заболеваемости детей болезнями органов дыхания и коморбидной патологией на территории с многокомпонентным аэрогенным загрязнением, содержащим органические предельные спирты, альдегиды, взвешенные вещества

При обследовании детей в возрасте 4–6 лет на территории загрязнения атмосферного воздуха органическими предельными спиртами, альдегидами и взвешенными веществами среди заболеваний органов дыхания преобладала аллергическая патология верхних дыхательных путей (J30.0, J30.3, J31.0), которая встречалась в 1,2 раза чаще, чем в группе сравнения ($p=0,21$) (Таблица 5.3.1). Практически у каждого второго ребенка в группе наблюдения 3 регистрировались хронические лимфо–пролиферативные процессы носоглотки (J35.0, J35.1, J35.2), что было в 1,8 раза статистически значимо чаще сравниваемой группы ($p=0,042$). Установлено, что вероятность формирования гипертрофии небных миндалин и аденоидов в условиях ингаляционного воздействия органических предельных спиртов, альдегидов и взвешенных веществ у детей 4–6 лет была в 2,7 раза выше ($OR=2,72$; $DI=1,01–7,29$). Отмечено, что рецидивирующим трахеобронхитом (J39.8, J44.8) в дошкольном возрасте страдали только дети группы наблюдения 3 ($p=0,06$).

Признаки функциональной кардиопатии (R01.0) отмечались в 1,9 раза чаще у детей в условиях негативного аэрогенного воздействия органических предельных спиртов, альдегидов и взвешенных веществ ($p=0,14$) (Таблица 5.3.1). Функциональная патология желудочно–кишечного тракта в группе наблюдения 3 диагностировалась в 1,5 раза значимо чаще, чем в группе сравнения ($p=0,001$). Установлено, что вероятность развития функциональных нарушений пищеварительного тракта у детей, проживающих на территории с аэрогенным загрязнением органическими предельными спиртами, альдегидами и взвешенными веществами, была в 26,0 раза выше ($OR=26,00$; $DI=5,00–135,18$).

Отмечено, что в дошкольном возрасте в группе наблюдения 3 количество детей с болезнями органов дыхания и сопутствующей функциональной кардиопатией в 2,5 раза значимо больше, чем в сравниваемой группе ($p=0,05$) (Таблица 5.3.2). Сочетание хронических заболеваний дыхательной системы и функциональной патологии

желудочно–кишечного тракта встречалось у большинства детей группы наблюдения 3 (91,4%), превышая аналогичный показатель группы сравнения в 1,4 раза ($p=0,001$).

Таблица 5.3.1 – Заболеваемость детей группы наблюдения 3 и группы сравнения за период когортного наблюдения, %

Нозология	Группа наблюдения 3			Группа сравнения			Достоверность различий		
	4–6 лет	7–10 лет	11–14 лет	4–6 лет	7–10 лет	11–14 лет	p^1	p^2	p^3
Хронический тонзиллит, гипертрофия миндалин, аденоидов (J35.0, J35.1, J35.2, J35.3)	55,9	55,1	51,2	31,8	31,2	33,3	0,042	0,05	0,15
Поллиноз, аллергический ринит (J30.0, J30.1, J30.3)	80,6	80,8	85,4	68,2	62,5	66,7	0,21	0,07	0,11
Рецидивирующий трахеит, рецидивирующий бронхит (J39.8, J44.8)	13,9	17,9	17,1	0	0	0	0,06	0,06	0,15
Бронхиальная астма (J45.0)	33,3	37,2	48,8	36,4	31,2	50,0	0,78	0,65	0,94
Общий переменный иммунодефицит вторичный (D83.9)	56,9	55,1	60,9	50,0	50,0	25,0	0,84	0,71	0,03
Функциональная кардиопатия (R01.0)	34,4	37,2	21,9	18,2	25,0	16,7	0,14	0,16	0,30
Расстройства вегетативной нервной системы (G90.8)	66,7	66,7	75,6	54,5	56,2	33,3	0,28	0,42	0,01
Функциональная диспепсия, реактивный панкреатит, реактивный гепатит, дискинезия желчевыводящих путей (K30, K75.2, K83.8, K86.8)	97,8	94,9	95,1	63,6	68,7	66,7	0,001	0,001	0,02
Хронический гастрит, гастродуоденит (K29.5, K29.9)	8,6	25,6	34,1	9,1	18,7	25,0	0,94	0,22	0,24

p^1 – достоверность различий между сравниваемыми группами в 4–6–летнем возрасте

p^2 – достоверность различий между сравниваемыми группами в 7–10–летнем возрасте

p^3 – достоверность различий между сравниваемыми группами в 11–14–летнем возрасте

Установлено, что у детей 4–6–летнем возрасте в условиях аэрогенного воздействия органических предельных спиртов, альдегидов и взвешенных веществ относительный риск сочетания хронических респираторных заболеваний и функциональных нарушений пищеварительной системы составил 1,44 (RR=1,44; 95% DI: 1,04–1,98).

Таблица 5.3.2 – Структура сочетанной патологии у детей группы наблюдения 3 и группы сравнения за период когортного наблюдения, %

Сочетанная патология	Группа наблюдения 3			Группа сравнения			Достоверность различий		
	4–6 лет	7–10 лет	11–14 лет	4–6 лет	7–10 лет	11–14 лет	p ¹	p ²	p ³
Болезни органов дыхания и Общий переменный иммунодефицит вторичный	54,8	53,8	60,9	45,4	50,0	25,0	0,43	0,78	0,03
Болезни органов дыхания и Заболевания нервной системы	69,9	67,9	80,5	54,5	66,7	58,3	0,17	0,93	0,09
Болезни органов дыхания и Расстройство вегетативной нервной системы	61,3	58,9	75,6	50,0	56,2	33,3	0,33	0,84	0,01
Болезни органов дыхания и Функциональная кардиопатия	34,4	37,2	21,9	13,6	25,0	16,7	0,05	0,16	0,30
Болезни органов дыхания и Функциональная патология пищеварительного тракта	91,4	87,2	90,2	63,6	62,5	66,7	0,001	0,017	0,05
Болезни органов дыхания и Хронические заболевания желудочно–кишечного тракта	6,4	23,1	34,1	4,5	18,7	25,0	0,74	0,25	0,21

p¹ – достоверность различий между сравниваемыми группами в 4–6–летнем возрасте

p² – достоверность различий между сравниваемыми группами в 7–10–летнем возрасте

p³ – достоверность различий между сравниваемыми группами в 11–14–летнем возрасте

К 7–10 годам у детей в группе наблюдения 3 частота респираторной патологии оставалась на том же уровне, что в дошкольном возрасте (Таблица 5.3.1). Однако, распространенность хронических лимфо–пролиферативных заболеваний носоглотки у детей в условиях загрязнения техногенными химическими факторами была значимо в 1,8 раза выше, чем на территории сравнения (p=0,05). В группе наблюдения 3 преобладающей патологией органов дыхания был аллергический ринит, который встречался в 1,3 раза чаще сравниваемой группы (p=0,07). Рецидивирующим бронхитом (J39.8, J44.8) в младшем школьном возрасте также страдали только дети группы наблюдения 3 (p=0,06). Отмечено, что хроническая аллергическая патология нижних отделов дыхательных путей регистрировалась в 1,8 раза статистически значимо чаще в группе наблюдения 3 (p=0,05). Частота функциональной кардиопатии у детей на территории загрязнения атмосферного воздуха органическими предельными спиртами, альдегидами и взвешенными веществами, была 1,5 выше группы сравнения (p=0,16). Кроме того, функциональные заболевания пищеварительной системы в группе наблюдения 3 встречались в 94,9% случаев, что было чаще в 1,4 раза сравниваемой

группы ($p=0,001$) (Таблица 5.3.1). Вероятность формирования функциональной патологии желудочно–кишечного тракта в условиях аэрогенного воздействия органических предельных спиртов, альдегидов и взвешенных веществ у детей младшего школьного возраста была в 8,4 раза выше, чем в группе сравнения ($OR=8,41$; $DI=1,95–36,19$).

Анализ встречаемости коморбидной патологии у детей с заболеваниями органов дыхания в 7–10–летнем возрасте выявил в 87,2% случаев в группе наблюдения 3 сопутствующую функциональную патологию пищеварительной системы, которая диагностировалась в 1,4 раза реже в сравниваемой группе (Таблица 5.3.2). Вероятность сочетания хронических респираторных заболеваний и функциональных нарушений желудочно–кишечного тракта у детей в условиях загрязнения атмосферного воздуха органическими предельными спиртами, альдегидами и взвешенными веществами была 4,1 раза выше группы сравнения ($OR=4,08$; $DI=1,22–13,69$).

При обследовании детей в возрасте 11–14 лет не установлено статистически значимых различий в частоте встречаемости хронических респираторных заболеваний, однако в группе наблюдения 3 они регистрировались чаще в 1,3–1,5 раза ($p=0,11–0,94$) (Таблица 5.3.1). Отмечено, что в старшем школьном возрасте количество детей с вторичным иммунодефицитным состоянием на территории с загрязнением атмосферного воздуха органическими предельными спиртами, альдегидами и взвешенными веществами было значимо в 2,4 раза больше, чем в группе сравнения ($p=0,03$). Установлено, что вероятность развития вторичной иммунной недостаточности в условиях аэрогенного воздействия органических предельных спиртов, альдегидов и взвешенных веществ у детей в возрасте 11–14 лет в 4,7 раза выше ($OR=4,69$; $DI=1,10–19,97$). Вегетативные дисфункции встречались у детей группы наблюдения 3 чаще в 2,3 раза по отношению к сравниваемой группе ($p=0,01$). Вероятность развития вегето–сосудистой дистонии у детей 11–14 лет была в 6,2 раза выше в условиях аэрогенного воздействия органических предельных спиртов, альдегидов и взвешенных веществ ($OR=6,20$; $DI=1,54–25,04$). К старшему школьному возрасту функциональные нарушения пищеварительной системы регистрировались в 95,1% случаев в группе наблюдения 3, что было в 1,4 раза статистически значимо чаще группы сравнения ($p=0,02$). За 6–10–летний период наблюдения в условиях аэрогенного воздействия органических предельных спиртов, альдегидов и взвешенных веществ отмечен рост в

3,9 раза количества детей с хроническими заболеваниями пищеварительного тракта (K29.5, K29.9), однако в старшем школьном возрасте распространенность этой патологии не имела статистически значимых различий между сравниваемыми группами. Выявлено, что вероятность развития функциональных нарушений желудочно-кишечного тракта у детей 11–14-летнего возраста группы наблюдения 3 в 9,7 раза выше, чем на территории сравнения ($OR=9,75$; $DI=1,52-62,63$).

Отмечено, что в возрасте 11–14 лет у детей хронические заболевания органов дыхания сопровождались вторичным иммунодефицитом в группе наблюдения 3 статистически значимо в 2,4 раза чаще, чем на территории сравнения ($p=0,03$) (Таблица 5.3.2). У детей с хронической респираторной патологией развитие сопутствующей вегетативной дисфункцией в группе наблюдения 3 встречалось в 2,3 раза статистически значимо чаще, чем в группе сравнения ($p=0,01$). Относительный риск сочетания хронических респираторных заболеваний и вегето-сосудистой дистонии у детей, проживающих в условиях аэрогенного воздействия органических предельных спиртов, альдегидов и взвешенных веществ, составил 2,3 ($RR=2,27$; 95% DI : 1,0–5,14). К старшему школьному возрасту в группе наблюдения 3 оставалась высокой встречаемости функциональных нарушений желудочно-кишечного тракта у детей с болезнями органов дыхания (90,2%), в группе сравнения таких детей было в 1,3 раза меньше (66,7%, $p=0,05$). У каждого третьего ребенка группы наблюдения 3 регистрировались одновременно респираторные заболевания и хронические заболевания пищеварительной системы, в группе сравнения такое сочетание встречалось у каждого четвертого обследованного, однако статистически значимых различий между группами не получено (Таблица 5.3.2).

Таким образом, в когорте группы наблюдения 3 практически у всех детей дошкольного возраста (97,8%) отмечалась функциональная патология пищеварительной системы, в 55,9% случаев – хронические лимфо-пролиферативные заболевания носоглотки. Установлено, что каждый третий ребенок с болезнями органов дыхания имел функциональную кардиопатию, у 91,4% детей регистрировались хронические респираторные заболевания и функциональные нарушения желудочно-кишечного тракта, а риск сочетания этих видов патологии составил 1,44. К 7–10 годам более половины детей группы наблюдения 3 страдали бронхиальной астмой, рецидивирующим бронхитом, хронической патологией лимфоидной ткани носоглотки,

94,9% имели функциональную патологию желудочно–кишечного тракта, при этом вероятность развития функциональных нарушений пищеварительной системы у детей с болезнями органов дыхания возросла в 4,1 раза. Отмечено, что к 11–14–летнему старшему возрасту вероятность развития вторичной иммунной недостаточности в 4,7 раза, вегетативной дисфункции – в 6,2 раза и функциональных нарушений желудочно–кишечного тракта – в 9,7 раза выше на территории с загрязнением атмосферного воздуха, содержащим органические предельные спирты, альдегиды, взвешенные вещества. У детей с хроническими заболеваниями органов дыхания в старшем школьном возрасте в группе наблюдения 3 возрастает риск развитие расстройства вегетативной нервной системы в 2,3 раза. В группе сравнения в течение всего периода когортного исследования у $\frac{1}{3}$ детей диагностировались хронические лимфо–пролиферативные заболевания носоглотки, у $\frac{2}{3}$ – функциональная патология пищеварительного тракта, среди хронической аллергической патологии нижних отделов дыхательных путей встречалась только бронхиальная астма в 31,2–50,0% случаев, частота встречаемости вторичных иммунодефицитов и вегето–сосудистой дистонии уменьшилась в 2,0–1,6 раза к старшему школьному возрасту.

Резюме. Результаты проведенного 10–летнего когортного наблюдения показали, что в условиях негативного аэрогенного воздействия техногенных химических соединений у детей в возрасте 4–6 лет заболевания органов дыхания встречаются до 2,1 раза чаще, чем на территории сравнения. Установлено, что на территории с многокомпонентным аэрогенным загрязнением преимущественно органическими ароматическими соединениями и взвешенными веществами у детей преобладали аллергический ринит, рецидивирующий бронхит, бронхиальная астма и функциональная патология пищеварительного тракта, а у более $\frac{2}{3}$ детей с болезнями органов дыхания развивалась вторичная иммунная недостаточность, функциональные нарушения пищеварительной системы. В условиях преимущественного загрязнения атмосферного воздуха металлами в дошкольном возрасте отмечалась повышенная распространенность хронических лимфо–пролиферативных заболеваний носоглотки, расстройств вегетативной нервной системы и функциональной патологии желудочно–кишечного тракта, а риск сочетания болезней органов дыхания и патологии нервной системы у детей был выше в 1,9 раза. На территории с загрязнением атмосферного воздуха, содержащим органические предельные спирты, альдегиды, взвешенные

вещества у детей 4–6-летнего возраста развивались хронические лимфо-пролиферативные процессы в носоглотке, функциональные заболевания пищеварительной системы, при этом у большинства детей с болезнями органов дыхания диагностировалась сопутствующие функциональные нарушения желудочно–кишечного тракта, функциональная кардиопатия, риск сочетания заболеваний респираторной и пищеварительной систем составил 1,44.

За 3–5-летний период к 7–10 годам у детей в условиях неблагоприятного аэрогенного воздействия техногенных химических соединений отмечался рост количества заболеваний органов дыхания и патологии пищеварительного тракта. У детей, проживающих на территории загрязнения атмосферного воздуха преимущественно органическими ароматическими соединениями и взвешенными веществами, нарастает вероятность развития аллергического ринита, бронхиальной астмой, рецидивирующего бронхита функциональной патологии желудочно–кишечного тракта до 16,4 раза. В условиях негативного аэрогенного воздействия металлами возрастает вероятность развития у детей аллергического ринита, патологии лимфоидной ткани носоглотки, функциональных нарушений желудочно–кишечного тракта в 3,9–8,2 раза, при этом у детей с болезнями органов дыхания регистрируется сопутствующая функциональная патология пищеварительной системы. Количество детей с хронической аллергической патологии нижних отделов дыхательных путей (бронхиальной астмой, рецидивирующим бронхитом) на территории с загрязнением атмосферного воздуха, содержащим органические предельные спирты, альдегиды, взвешенные вещества, увеличилось в 1,2 раза, также сохранялась повышенная частота хронической патологии лимфоидной ткани носоглотки, а вероятность развития функциональных нарушений пищеварительной системы в 7–10 лет у детей с болезнями органов дыхания возросла в 4,1 раза.

За период когортного наблюдения у детей к 11–14-летнему возрасту в условиях негативного воздействия техногенных химических соединений выявлено увеличение частоты вегето–сосудистой дистонии и иммунодефицитных состояний до 1,4 раза, наибольшая вероятность роста характерна для детей при воздействии преимущественно металлами (до 22,0 раза). Кроме того, в условиях аэрогенного воздействия органических ароматических соединений и взвешенных веществ у детей в возрасте 11–14 лет хронические заболевания органов дыхания сочетались с вторичными

иммунодефицитными состояниями и вегетативными дисфункциями. На территории с неблагоприятным аэрогенным воздействием металлов у детей с хроническими заболеваниями органов дыхания риск развития патологии нервной системы, в том числе вегетативной дистонии, и вторичной иммунной недостаточности возрастает в 1,7–3,0 раза. В условиях загрязнением атмосферного воздуха органическими предельными спиртами, альдегидами и взвешенными веществами у детей с хроническими заболеваниями органов дыхания к 11–14-летнему возрасту риск развитие расстройства вегетативной нервной системы возрастает в 2,3 раза.

На территории санитарно-гигиенического благополучия частота заболеваний органов дыхания, функциональной кардиопатии, функциональной патологии желудочно-кишечного тракта у детей за период когортного наблюдения оставалась на одном уровне. К 11–14 годам отмечен рост распространенности бронхиальной астмы в 1,4 раза, хронических болезней пищеварительной системы – в 6,2 раза и снижение частоты встречаемости вторичных иммунодефицитов и вегето-сосудистой дистонии в 2,0–1,6 раза.

**ГЛАВА 6. ОСОБЕННОСТИ ФОРМИРОВАНИЯ БОЛЕЗНЕЙ ОРГАНОВ
ДЫХАНИЯ И КОМОРБИДНОЙ ПАТОЛОГИИ У ДЕТЕЙ В УСЛОВИЯХ
ВОЗДЕЙСТВИЯ АЭРОГЕННЫХ ХИМИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ (ПО ДАННЫМ
УГЛУБЛЕННЫХ ЛАБОРАТОРНЫХ, ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ И
ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ)**

**6.1. Особенности развития болезней органов дыхания и коморбидной патологии у
детей в условиях многокомпонентного загрязнения атмосферного воздуха
преимущественно органическими ароматическими соединениями и взвешенными
веществами**

Количественная оценка поступившей дозы химических веществ по результатам химико–аналитического исследования биосред (кровь) показала присутствие в крови детей бензола и толуола, концентрация которых значимо выше в 3–6,8 раза в группе наблюдения А ($p=0,0001–0,0002$). Доля проб с повышенным содержанием данных ароматических углеводородов относительно сравниваемой группы составила 35,8–67,7% от общего количества исследованных проб (Таблица 6.1.1).

Таблица 6.1.1 – Содержание химических соединений в крови детей группы наблюдения А и группы сравнения К ($M \pm m$), мг/дм³

Вещество	Фоновый уровень	Группа наблюдения А	Группа сравнения К	Доля проб в группе наблюдения с показателем выше группы сравнения (%)	Достоверность различий между группами ($p \leq 0,05$)
Бензол	0	0,00095±0,0002*	0,00014±0,00009	35,8	0,0001
Толуол	0	0,0012±0,0001*	0,0004±0,00017	67,7	0,0002
Фенол	0,0037–0,01	0,019±0,002*	0,0044±0,0018	65,6	0,0001
Формальдегид	0,005–0,0076	0,01±0,001*	0,0027±0,0007	75,3	0,0001

* достоверность различий с фоновым уровнем ($p < 0,05$)

Средняя концентрация фенола в крови детей группы наблюдения А в 4,3 раза (65,6% проб) значимо превысила показатель группы сравнения К ($p=0,0001$) и в 1,9 раза фоновые значения ($p < 0,05$).

Среднее содержание формальдегида в крови в 3,7 раза (75,3% исследованных проб) значимо превышало уровень сравниваемой группы сравнения ($p=0,0001$) и в 1,3 раза фонового показателя ($p < 0,05$).

Цитогенетическая индикация нарушений ядерного аппарата буккальных эпителиоцитов с использованием микроядерного теста выявила цитогенетические повреждения клеток, которые встречались в 2,2 раза чаще у детей группы наблюдения А ($p=0,027$). Среднее значение встречаемости aberrантных эксфолиативных клеток с протрузиями ядер типа «язык» значимо выше показателя группы сравнения К (кратность превышения в 8,6 раза, $p=0,006$) (Таблица 6.1.2).

Таблица 6.1.2 – Структура цитогенетических нарушений в эксфолиативных буккальных клетках у детей группы наблюдения А и группы сравнения К ($M \pm m$), %

Показатель	Группа наблюдения А	Группа сравнения К	Достоверность различий между группами (при $p \leq 0,05$)
Цитогенетические показатели клеток			
Микроядра	0,28±0,12	0,15±0,08	0,06
Протрузии ядер по типу «язык»	0,43±0,14	0,05±0,09	0,006
Протрузии ядер по типу «разбитое яйцо»	0,29±0,13	0,25±0,12	0,19
Суммарная частота клеток с протрузиями	0,72±0,13	0,30±0,13	0,032
Частота клеток с цитогенетическими повреждениями	1,00±0,14	0,45±0,17	0,027
Показатели пролиферации клеток			
Многоядерные клетки	0,50±0,14	0,25±0,09	0,003
Клетки с круговой насечкой ядра	0,64±0,19	0,55±0,15	0,43
Суммарная частота	1,14±0,26	0,80±0,14	0,004
Показатели деструкции ядра			
Клетки с кариорексисом	2,15±0,27	2,05±0,15	0,16
Клетки с полным кариолизисом	152,31±5,19	133,30±4,33	0,0001
Клетки с апоптозными телами	0,15±0,10	0,40±0,11	0,001

Частота встречаемости нарушений пролиферативной активности буккальных эпителиоцитов у детей группы наблюдения А значимо превышала в 1,5 раза уровень сравниваемой группы ($p=0,004$). Доля клеток с двумя ядрами и более встречалась в 2,0 раза статистически значимо чаще в группе наблюдения ($p=0,003$). Показатель завершения деструкции ядра эксфолиативных клеток (частота клеток с полным кариолизисом) был статистически значимо выше у детей группы наблюдения А ($p=0,0001$).

Исследование риноцитогаммы (Таблица А.1) показало, что количество проб с повышенным индексом эозинофилии у детей группы наблюдения А (14,5%) в 2,8 раза значимо выше группы сравнения К (5,1%, $p=0,044$).

При исследовании системы крови и процессов кроветворения (Таблица А.1) выявлено снижение МСНС (средняя концентрация гемоглобина в эритроците), которое встречалось в 3,1 раза значимо чаще у детей группы наблюдения А (16,1% против 5,2% группы сравнения К, $p=0,0001$). Повышенное содержание метгемоглобина в сыворотке крови выявлялось в 2,4 раза чаще у детей в группе наблюдения А, а среднее значение этого показателя было в 1,5 раза выше показателя сравниваемой группы ($p=0,0003$). Анализ показателей лейкоцитарного звена крови показал, что у детей группы наблюдения А отмечалась увеличение индекса соотношения лимфоцитов и моноцитов ($p=0,011$), при этом в 47,3% случаев он был выше значений группы сравнения.

При оценке биохимических показателей (Таблица А.1) установлено нарушение функционального состояния гепато–билиарной системы: средние значение содержания общего билирубина в крови детей группы наблюдения А были значимо в 1,2 раза выше показателя группы сравнения К ($p=0,01$), у 5,4% обследованных уровень превышал в 1,1–2,9 раза физиологические значения.

Средние значения общей и ненасыщенной железосвязывающей способности сыворотки крови, характеризующие обмен железа, находились в пределах возрастной физиологической нормы, при этом у детей группы наблюдения А отмечено значимое снижение этих показателей относительно значений группы сравнения К ($p=0,006–0,039$). Количество детей, имеющих низкую ОЖСС, было в 1,2 раза ($p=0,73$), НЖСС – в 7,9 раза больше в группе наблюдения А ($p=0,007$).

Средняя концентрация дельта–аминолевулиновой кислоты в моче, отражающей состояние пигментного обмена, у детей группы наблюдения А была в 1,5 раза значимо выше физиологического норматива и в 1,4 раза значения группы сравнения ($p=0,0001$) (Таблица А.1).

Исследование липидного обмена (Таблица А.1) показало, что у обследованных детей практически все средние показатели соответствовали физиологической норме. Однако, у 8% детей группы наблюдения А в сыворотке крови были зарегистрированы липопротеиды очень низкой плотности на уровне $0,30\pm 0,03$ ммоль/дм³, индекс атерогенности у них составил $1,31\pm 0,14$ у.е. Повышение уровня аполипопротеина А1 относительно физиологического норматива встречалось только в группе наблюдения А у каждого четвертого ребенка ($p=0,026$), в 15,2% случаев имело место снижение уровня

аполипротеина В, что отмечалось в 2,3 раза реже в группе сравнения (6,7%, $p=0,37$), что свидетельствует о тенденции нарушений липидного обмена.

У детей группы наблюдения А выявлено увеличения среднего уровня СРБ, свидетельствующего о повышении активности воспалительного процесса, в 1,4 раза по отношению к физиологической норме ($p=0,0001$) и в 1,2 раза к показателю группы сравнения К ($p=0,005$) (Таблица А.1). У 76,7% детей группы наблюдения А регистрировался повышенный уровень СРБ до $4,93\pm 0,25$ мг/дм³, который был в 1,2 раза выше аналогичного показателя сравниваемой группы ($4,08\pm 0,23$ мг/дм³, $p=0,0001$).

Средний уровень общей креатинфосфокиназы у детей группы наблюдения А в 1,2 раза значимо превышал значения группы сравнения К ($p=0,0013$). В 10,9% случаев этот показатель был выше физиологической нормы, что было в 3,2 раза чаще сравниваемой группы ($p=0,08$) (Таблица А.1).

При исследовании показателей минерального обмена (Таблица А.1) установлено превышение среднего содержания общего и ионизированного кальция ($2,40\pm 0,008$ ммоль/дм³ и $1,21\pm 0,011$ ммоль/дм³, соответственно) в крови у детей группы наблюдения А относительно аналогичных показателей в группе сравнения К ($2,32\pm 0,017$ ммоль/дм³ и $1,13\pm 0,005$ ммоль/дм³ соответственно, $p=0,0001$). При этом частота проб с повышенным уровнем ионизированного кальция у детей группы наблюдения А (97,9%) регистрировалась в 1,3 раза чаще сравниваемой группы ($p=0,003$). Вероятность повышения уровня ионизированного кальция у детей, проживающих в условиях комбинированного аэрогенного воздействия техногенных химических соединений, была выше в 13,3 раза, чем в группе сравнения К ($OR=13,26$; $DI=1,64-107,25$).

Оценка процессов пероксидации на уровне клеточных мембран показала, что в сыворотке крови детей группы наблюдения А гидроперекиси липидов содержались в концентрациях, соответствующих верхней физиологической границе нормы, и в 1,3 раза значимо превышали показатель группы сравнения К ($p=0,0001$) (Таблица А.1). При этом, каждый второй ребенок группы наблюдения А (53,0%) имел повышенный уровень данного показателя ($399,89\pm 8,07$ мкмоль/см³) в отличие от группы сравнения К, где таких детей было в 3,7 раза меньше (14,3%, $p=0,0001$). Вероятность увеличения первичных продуктов гидроперекисей липидов у детей, проживающих в условиях комбинированного аэрогенного воздействия техногенных химических соединений, была выше в 4,1 раза группы сравнения К ($OR=8,08$; $DI=3,36-19,41$). Статистически значимых

различий показателей малонового диальдегида в плазме крови между сравниваемыми группами ($p=0,87$), однако в группе наблюдения А он был в 1,2 раза выше физиологического предела ($p=0,0001$). Несмотря на то, что только у половины детей группы наблюдения А (49,8%) регистрировались пробы с повышенным уровнем МДА, содержание его было выше и составило $3,75 \pm 0,29$ мкмоль/см³ в отличие от сравниваемой группы, где уровень МДА повышался до $3,46 \pm 0,09$ мкмоль/см³ в 76,8% случаев ($p=0,0001$).

Исследование показателей антиоксидантного статуса не установило статистически значимых различий показателей общей антиоксидантной активности плазмы крови в двух сравниваемых группах ($p=0,86$), однако у детей в группе наблюдения А значения его были ниже физиологической нормы ($p=0,001$) (Таблица А.1). В целом, количество случаев снижения уровня общей АОА плазмы крови у обследованных детей составило 61,1–64,3% и не имело значимых различий между группами ($p=0,13$). Общая антиоксидантная способность сыворотки крови, как интегральный показатель, у детей группы наблюдения А находилась в пределах нижней физиологической границы и была значимо ниже показателя группы сравнения К ($p=0,007$). У 43,7% детей группы наблюдения А регистрировался пониженный уровень этого показателя, что в 1,2 раза чаще сравниваемой группы (36,7%, $p=0,01$). Активность супероксиддисмутазы, отвечающей за реакцию дисмутации супероксидных радикалов, в сыворотке крови детей группы наблюдения А в среднем была значимо ниже в 1,4 раза по отношению к физиологической норме и показателю группы сравнения К ($p=0,003$). Сниженная активность СОД в группе наблюдения А регистрировался в 81,1% случаев, что было в 2,2 раза чаще сравниваемой группы ($p=0,001$). Вероятность понижения активности супероксиддисмутазы у детей, проживающих в условиях комбинированного аэрогенного воздействия ароматических соединений и взвешенных веществ, была выше в 11,8 раза группы сравнения К (OR=11,77; DI=3,46–40,04). Кроме того, отмечено статистически значимое снижение в 1,2–1,3 раза активности глутатионпероксидазы и глутатион-S-трансферазы в сыворотке крови детей группы наблюдения А относительно уровня сравниваемой группы ($p=0,006$ – $0,0004$). Активность ГлПО ниже нормативных значений встречалась только у 19,8% детей группы наблюдения А, а сниженная активность ГлST в сыворотке крови была зафиксирована в 2,9 раза чаще группы сравнения (38,9% против 13,6% соответственно, $p=0,06$). Среднее значение содержания

оксида азота в сыворотке крови у детей группы наблюдения А было ниже физиологической нормы и в 2,1 раза статистически значимо показателя группы сравнения К ($p=0,0001$). Сниженный уровень оксида азота регистрировался в 71,8% проб сыворотки крови, что в 4,5 раза чаще сравниваемой группе (15,9%, $p=0,0001$). Вероятность понижения содержания оксида азота у детей в условиях комбинированного аэрогенного воздействия ароматических соединений и взвешенных веществ была выше в 18,8 раза, чем в группе сравнения К ($OR=18,82$; $DI=7,49-47,30$).

При исследовании иммунного статуса (Таблица А.1) установлено, что среди факторов естественной резистентности повышенные значения фагоцитарного индекса выявлены у каждого четвертого ребенка группы наблюдения А (23,8%), в группе сравнения таких детей было в 1,9 значимо меньше ($p=0,03$). Содержание сывороточного иммуноглобулина А ниже физиологических значений ($1,02 \pm 0,02$ г/дм³) встречалось в 1,3 раза чаще у детей группы наблюдения А ($p=0,08$). Кроме того, зарегистрировано значимое снижение секреторного Ig А в 1,4 раза относительно показателя группы сравнения ($p=0,0001$). Низкие уровни секреторного Ig А регистрировались в 2,8 раза чаще у детей группы наблюдения А.

Оценка субпопуляций иммунокомпетентных лимфоцитов выявила у 10,2% детей группы наблюдения А снижение процентного содержания CD4⁺-клеток и повышение абсолютного количества CD19⁺-клеток относительно физиологического уровня в отличие от показателей группы сравнения ($p=0,06$). Кроме того, отмечается тенденция к снижению соотношения CD4⁺/CD8⁺-клеток у детей группы наблюдения А ($p=0,08$). Выявлено, что относительное содержание CD25⁺-клеток и CD95⁺-клеток у детей группы А было статистически значимо ниже в 1,2 раза возрастных норм ($p=0,001$) и в 1,3–1,2 раза показателей группы сравнения ($p=0,014-0,0005$). В группе наблюдения А количество детей со сниженным относительным содержанием активированных лимфоцитов было в 2,2 раза больше ($p=0,03$), а в 30,8% случаев регистрировалось снижение абсолютного числа CD25⁺-клеток ($p=0,002$). Низкое абсолютное и относительное содержание CD95⁺-клеток встречалось практически у $\frac{2}{3}$ детей, проживающих на территории комбинированного аэрогенного воздействия ароматических соединений и взвешенных веществ, что было значимо чаще сравниваемой группы ($p=0,01-0,0001$).

Исследование уровней медиаторов межклеточной иммунной регуляции (ИЛ-1 β , ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-17, IFN- γ , TNF- α) у детей группы наблюдения А не выявлено статистически значимых отклонений от физиологических уровней (Таблица А.1). Тем не менее, у детей группы наблюдения А отмечено статистически значимое повышение в 7,6 раза концентрации ИЛ-6, в 3,8 раза – IFN- γ и в 2,2 раза – TNF- α относительно показателей группы сравнения ($p=0,0001-0,0003$), а в единичных случаях уровни ИЛ-6 и TNF- α были выше физиологического предела.

Изучение маркеров функциональной активности Т-лимфоцитов (Таблица А.1) показало значимое снижение количества клеток с антиапоптотическим белком (Bcl-2), белком p53 и TNF-рецепторами у детей группы А в 1,1–2,5 раза относительно физиологической нормы ($p=0,0001$) и в 1,2–1,7 раза – показателей группы сравнения ($p=0,032-0,0028$). Низкое содержание данных клеток определялось в 57,1–85,7% случаев только у детей на территории с загрязнением атмосферного воздуха преимущественно органическими ароматическими соединениями и взвешенными веществами.

Одновременно, установленные изменения клеточного и гуморального звена иммунного ответа сопровождались повышенным уровнем сенсibilизации: содержание общего иммуноглобулина Е в группе наблюдения А было в 2,1 раза статистически значимо выше возрастной нормы ($p=0,0001$) и в 1,2 раза показателя группы сравнения К ($p=0,006$). Выявлено, что индекс алергизации был выше в группе наблюдения А ($p=0,006$), а в 36,6% случаев превышал значения сравниваемой группы.

Установлено, что среднее содержание карцино-эмбрионального антигена у детей группа наблюдения А было в 1,8 раза выше сравниваемой группы ($p=0,0001$), а в 6,4% случаев показатель превышал физиологический норматив ($p=0,08$) (Таблица А.1).

Исследование пролиферативной активности клеток (CA-19-9; CA 72-4; M20; M22) показало, что у 16,7% детей группы наблюдения А в крови регистрировался повышенный уровень маркера М 22 ($p=0,05$) (Таблица А.1).

Содержание кортизола и АКТГ у детей группы наблюдения А соответствовало физиологическому уровню, однако в 14,9–15,5% случаев отмечались повышенные показатели этих гормонов, что было в 3,0–5,7 раза чаще сравниваемой группы К ($p=0,038-0,05$) (Таблица А.1). Вероятность увеличения содержания кортизола у детей, проживающих в условиях комбинированного аэрогенного воздействия ароматических

соединений и взвешенных веществ, была выше в 3,4 раза, чем в группе сравнения К (OR=3,41; DI=1,0–11,62).

По данным риноманометрии практически у 74,6% детей в группе наблюдения А регистрировалось нарушение носового дыхания, тогда как на территории сравнения таких детей было в 1,4 раза меньше ($p=0,01$). При этом средне групповые значения суммарного объемного потока и суммарного сопротивления в точке фиксированного давления 150 Паскаль были в 1,1–1,3 раза статистически значимо ниже сравниваемой группы ($p=0,0001–0,0002$) (Таблица 6.1.3).

Таблица 6.1.3 – Среднегрупповые показатели риноманометрии детей группы наблюдения А и группы сравнения К ($M\pm m$)

Показатели	Группа наблюдения А	Группа сравнения К	Достоверность различий между группами(при $p\leq 0,05$)
Суммарная общая скорость потока с обеих сторон, $см^3/с$	528,18±17,34	587,75±28,16	0,0002
Суммарное сопротивление, $Па/см^3/с$	7,24±0,48	9,77±1,24	0,0001

Выявлено, что легкие обструктивные нарушения носового дыхания были характерны только для детей в группе наблюдения А (20,9%, $p=0,003$), а выраженная носовая обструкция регистрировалась в 2,1 раза статистически значимо чаще, чем в группе сравнения К ($p=0,032$) (Рисунок 6.1.1).

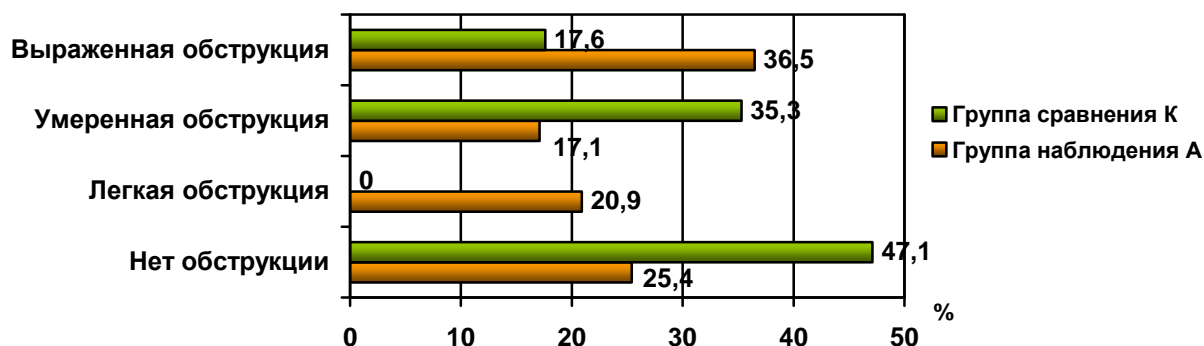


Рисунок 6.1.1 – Нарушение дыхательной функции носа у обследованных детей

Вероятность нарушения носового дыхания у детей в условиях комбинированного аэрогенного воздействия ароматических соединений и взвешенных веществ была выше в 2,6 раза, чем в группе сравнения К (OR=2,61; DI=1,23–5,53).

Исследование механики дыхания показало, что при соответствии среднегрупповых показателей легочных объемов нормативным значениям (Таблица 6.1.4) в группе наблюдения А сниженный объем жизненной емкости легких встречался

значимо в 3,8 раза чаще сравниваемой группы (10,3% против 2,7% соответственно, $p=0,04$). Также, у детей в условиях комбинированной аэрогенной техногенной нагрузки ароматическими соединениями и взвешенными веществами частота регистрации сниженных спирографических показателей (условной нормы) была значимо в 2,2 раза больше, чем в группе сравнения К ($p=0,11$) (Рисунок 6.1.2).

Таблица 6.1.4 – Среднегрупповые показатели спирографии детей группы наблюдения А и группы сравнения К ($M\pm m$), %

Показатели	Норма	Группа наблюдения А	Группа сравнения К	Достоверность различий между группами (при $p\leq 0,05$)
FVC	112–88	95,44±0,92	88,00±1,79	0,0001
FEV 1	112–88	100,44±1,07	88,73±3,01	0,0001
Индекс Тиффно	120–78	105,45±0,50	106,89±1,26	0,033
PEF	118–82	90,58±1,17	88,96±3,02	0,31
MEF 75	118–87	92,39±1,33	95,84±2,62	0,015
MEF 50	120–84	94,29±1,36	92,73±3,36	0,39
MEF 25	129–79	101,16±1,92	104,33±2,42	0,039
SVC	113–87	94,04±1,02	88,39±2,58	0,0001

Отмечено, что у 17,6% детей группы наблюдения А регистрировались нарушения внешнего дыхания, что в было в 3,3 раза чаще группы сравнения К ($p=0,05$).

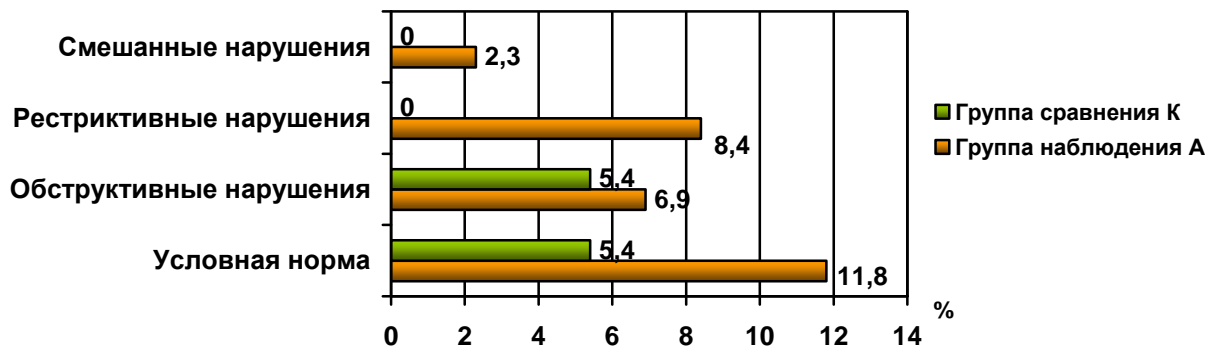


Рисунок 6.1.2 – Функциональные нарушения вентиляции легких у обследованных детей

Признаки легочной рестрикции (8,4%) и смешанные нарушения проходимости дыхательных путей (2,3%) выявлены только у детей группы наблюдения А ($p=0,06–0,19$).

Сравнительный анализ параметров импульсной осциллометрии показал снижение в 1,2 раза фрикционного неэластического сопротивления при частоте 20 Гц ($Rrs\ 20$) и повышение относительной частотной зависимости ($\Delta (Rrs5–Rrs20)$) в 1,9 раза у детей группы наблюдения А ($p=0,0048–0,0001$) (Таблица 6.1.5).

Таблица 6.1.5 – Среднегрупповые показатели импульсной осциллометрии у детей группы наблюдения А и группы сравнения К (M±m)

Показатели	Группа наблюдения А	Группа сравнения К	Достоверность различий между группами (при p≤0,05)
Zrs, кПа/л/с	0,66±0,02	0,65±0,06	0,75
Rrs5, кПа/л/с	0,65±0,03	0,61±0,05	0,17
Rrs 20, кПа/л/с	0,37±0,01	0,45±0,04	0,0048
Xrs 5, кПа/л/с	-0,21±0,02	-0,20±0,02	0,48
Δ (Rrs5-Rrs20), %	74,90±12,48	38,56±13,84	0,0001
Δ Xrs 5, кПа/л/с	-0,009±0,02	-0,02±0,03	0,54
Fr, Гц	17,84±0,28	17,71±0,49	0,64

Выявлено, что у 18,5% детей группы наблюдения А отмечались признаки периферической обструкции дыхательных путей, что было в 3,8 раза значимо чаще группы сравнения К (4,8%, p=0,028). Вероятность развития обструктивных нарушений у детей в условиях комбинированного аэрогенного воздействия ароматических соединений и взвешенных веществ была выше в 4,69 раза, чем в группе сравнения К (OR=4,69; DI=1,09–20,28).

Исследование электрической активности миокарда показало, что отклонение электрической оси сердца вправо отмечалось в единичных случаях только у детей (3,8%) в условиях аэрогенного химического загрязнения атмосферного воздуха. В группе наблюдения А выявлена тенденция к увеличению интервала QT (Таблица 6.1.6), который был значимо выше показателя группы сравнения К (p=0,0001).

Таблица 6.1.6 – Среднегрупповые показатели электрокардиограммы у детей группы наблюдения А и группы сравнения К (M±m)

Показатели	Физиологическое значение	Группа наблюдения А	Группа сравнения К	Достоверность различий между группами (при p≤0,05)
ЧСС, уд в мин	72–105	81,81±0,82	85,05±1,56	0,09
Угол альфа, градус	30–90	66,94±1,09	70,36±1,98	0,17
Зубец Р, сек	0,080–0,095	0,082±0,0005	0,080±0,0013	0,33
Интервал PQ, сек	0,11–0,18	0,127±0,0008	0,124±0,0022	0,008
Комплекс QRS, сек	0,060–0,085	0,079±0,0004	0,078±0,0013	0,14
Интервал QT, сек	0,30–0,39	0,347±0,001	0,338±0,003	0,0001
Интервал QTс, сек	0,31–0,39	0,35±0,004	0,31±0,006	0,0001

Частота регистрации удлинения QTс 0,44 сек и более была в 2,9 раза выше сравниваемой группы (p=0,28). У 17,7% детей группы наблюдения А установлено расширение комплекса QRS, в группе сравнения К эти изменения встречались в 1,4 раза реже (12,3%, p=0,24).

Исследование электрофизиологической функции миокарда выявило, что среди номотопных нарушений автоматизма у детей группы наблюдения А синусовая аритмия встречалась в 1,7 раза чаще (21,3%), а синусовая тахикардия – в 5,3 раза (6,5%), чем в группе сравнения К (12,3% и 1,2% соответственно, $p=0,007-0,06$). Гетеротопные предсердные ритмы регистрировались только у детей на территории с загрязнением атмосферного воздуха преимущественно органическими ароматическими соединениями и взвешенными веществами (2,2%). У двух детей группы наблюдения А выявлено нарушение возбудимости сердца в виде суправентрикулярной экстрасистолии (0,5%).

Оценка исходного вегетативного тонуса по индексу напряжения в покое при регистрации кардиоинтервалографии показала, что у детей группы наблюдения А преобладала ваготония, которая встречалась в 1,6 раза чаще сравниваемой группы ($p=0,07$) (Рисунок 6.1.3). Вероятность наличия исходного ваготонического типа вегетативного тонуса у детей в условиях комбинированного аэрогенного воздействия ароматических соединений и взвешенных веществ, была выше в 2,15 раза, чем в группе сравнения К ($OR=2,15$; $DI=1,1-4,18$).

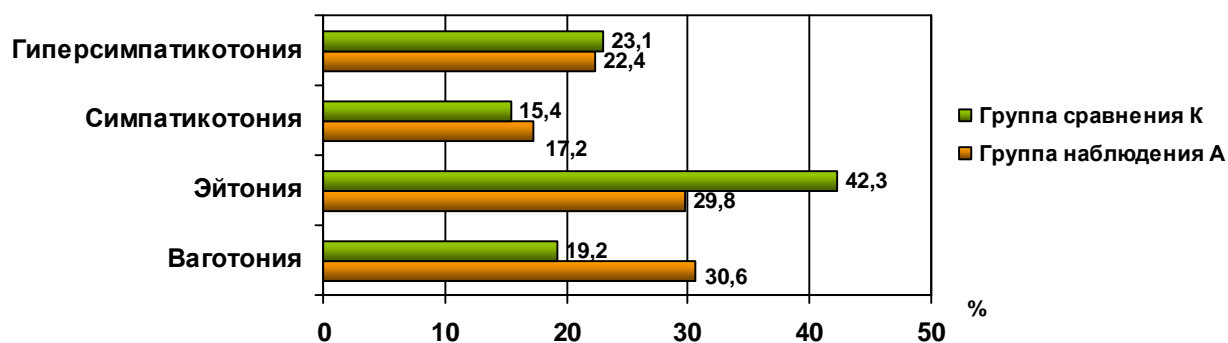


Рисунок 6.1.3 – Исходный вегетативный тонус у обследованных детей

Анализ вариабельности сердечного ритма выявил, что у детей группы наблюдения А отмечается усиление парасимпатической регуляции сердечной деятельностью (Mo , Dx , $HF\%$) в 1,1–1,3 раза по отношению к показателям группы сравнения ($p=0,0006-0,049$) (Таблица 6.1.7 и 6.1.8). Следует отметить, что у детей группы наблюдения А регистрировалось повышение активности симпатической нервной системы (AMo) в 1,3 раза относительно физиологических значений ($p=0,0001$).

По данным спектрального анализа вегетативной регуляции сердечного ритма отмечено статистически значимое снижение активности центрального контура

регуляции (ИЦ) в 1,7 раза у детей группы наблюдения А ($p=0,016$) за счет уменьшения влияния симпатических центров продолговатого мозга (LF%, $p=0,044$) (Таблица 6.1.8).

Таблица 6.1.7 – Показатели вариационной пульсометрии по Р.М.Баевскому у детей группы наблюдения А и группы сравнения К ($M\pm m$) при $p\leq 0,05$

Показатель	Физиологические значения	Группа наблюдения А	Группа сравнения К	p^*	p^{1*}
ИН1, у.е.	32–109	76,46±8,96	91,11±12,89	–	0,06
АМо, %	15–28	35,33±1,12	36,75±2,94	0,0001	0,36
ВПР, у.е.	0,25–0,6	3,68±0,23	4,11±0,49	0,0001	0,11
Дх, сек	0,18–0,42	0,59±0,07	0,47±0,05	0,0001	0,006
ИВР, у.е.	35–145	106,59±10,53	118,71±25,58	–	0,37
Мо, сек	0,59–0,76	0,74±0,013	0,69±0,026	–	0,0006
ПАПР, у.е.	15–50	50,72±2,11	55,92±5,24	0,54	0,06
ИН2/ИН1	0,5–3,0	3,11±0,29	2,53±0,41	0,45	0,02

p^* – достоверность различий между нормой и группой наблюдения;

p^{1*} – достоверность различий между группой наблюдения и группой сравнения

Выявлено, что вегетативная регуляция ритма сердца у детей в неблагоприятных условиях среды обитания осуществляется за счет парасимпатических влияний: показатель LF/HF был в 1,7 раза статистически значимо ниже значений сравниваемой группы ($p=0,0007$).

Таблица 6.1.8 – Показатели спектрального анализа вегетативной регуляции сердца у детей группы наблюдения А и группы сравнения К ($M\pm m$)

Показатель	Группа наблюдения А	Группа сравнения К	Достоверность различий между группами (при $p\leq 0,05$)
ИЦ, у.е.	2,19±0,29	3,79±0,99	0,0016
TP, $мс^2$	7248,93±770,32	6796,54±1051,57	0,48
LF, %	30,96±0,86	32,79±1,63	0,044
HF, %	38,85±1,39	35,22±3,49	0,049
LF/HF, у.е.	1,03±0,06	1,73±0,41	0,0007
VLF, %	30,12±1,29	31,99±2,97	0,24
ИЦ2, у.е.	7,78±1,04	8,06±1,50	0,76
TP2, $мс^2$	4155,46±482,41	4086,15±750,43	0,94
LF2, %	41,42±0,89	35,07±1,70	0,0001
HF2, %	17,19±0,98	16,96±1,96	0,83
LF2/HF2, у.е.	3,72±0,24	2,93±0,37	0,0004
VLF2, %	41,39±1,13	47,96±2,69	0,0001

Оценка функционального состояния сердца при проведении клиноортостатической пробы показала, что у каждого второго ребенка группы наблюдения А встречалась гиперсимпатикотоническая вегетативная реактивность, что в 1,4 раза значимо чаще сравниваемой группы ($p=0,024$) (Рисунок 6.1.4). О повышенной реакции вегетативной нервной системы свидетельствовало соотношение ИН2/ИН1,

которое значимо выше в 1,2 раза в группе наблюдения А ($p=0,02$) (Таблица 6.1.7). Вероятность гиперсимпатикотонического ответа на изменение положения тела у детей в условиях комбинированного аэрогенного воздействия ароматических соединений и взвешенных веществ в 1,9 раза выше, чем в группе сравнения К ($OR=1,91$; $DI=1,08–3,38$).

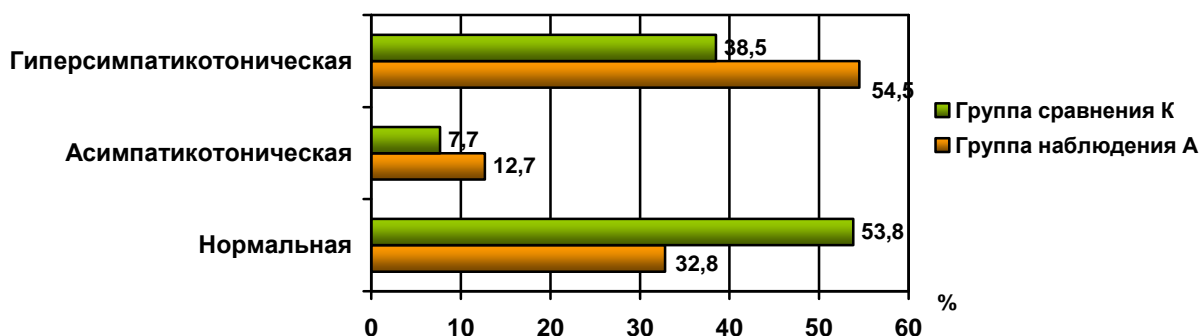


Рисунок 6.1.4 – Типы вегетативной реактивности у обследованных детей

Асимпатикотоническая реактивность также преобладала в 1,6 раза в группе наблюдения А ($p=0,26$).

Изменение показателей спектрального анализа в ортостатической пробе (Таблица 6.1.8) свидетельствовало об усилении активности симпатического отдела вегетативной нервной системы (LF/HF , $LF2\%$) в регуляции сердечного ритма на нагрузку у детей группы наблюдения А, которое было статистически значимо в 1,2–1,3 раза более выражено, чем в группе сравнения К ($p=0,0001–0,0004$). Отмечено, что нейрогуморальный и метаболический механизмы регуляции сердечной деятельности ($VLF2\%$) были статистически значимо в 1,2 раза ниже у детей группы наблюдения А ($p=0,0001$).

Эхокардиографические показатели левого и правого желудочков у обследованных детей не отличались от физиологических нормативов (Таблица 6.1.9). Вместе с тем, у детей в группе наблюдения А выявлено снижение фракции выброса ($67,78\pm 0,48\%$) и фракции укорочения левого желудочка ($36,77\pm 0,46\%$) по отношению к показателю группы сравнения К ($70,7\pm 1,05\%$ и $38,16\pm 1,35\%$ соответственно, $p=0,0001–0,031$). Кроме того, отмечено повышение систолической функции левого желудочка сердца (КСР и КСО ЛЖ) у детей группы наблюдения А относительно средних значений систолического размера и объема левого желудочка сравниваемой группы ($p=0,007–0,0017$).

Таблица 6.1.9 – Морфо–функциональные показатели сердца у детей группы наблюдения А и группы сравнения К по данным эхокардиографии (M±m)

Показатель	Группа наблюдения А	Группа сравнения К	Достоверность различий между группами (при $p \leq 0,05$)
ФВ, %	67,78±0,48	70,7±1,05	0,0001
ФУ, %	36,77±0,46	38,16±1,35	0,031
УО, мл	43,8±1,21	45,27±2,88	0,33
КСР ЛЖ, мм	24,0±0,30	23,05±0,65	0,007
КДР ЛЖ, мм	38,3±0,44	38,17±0,94	0,79
КСО ЛЖ, мл	20,8±0,66	18,55±1,29	0,0017
КДО ЛЖ, мл	64,6±1,75	63,91±3,94	0,74
ММЛЖ, г	69,4±3,38	66,7±3,14	0,24
Ао, мм	21,8±0,30	21,74±0,56	0,85
ПЖ, мм	12,9±0,36	13,4±0,44	0,07
СДЛА, мм.рт.ст.	12,3±0,79	9,50±1,80	0,0025

Установлено, что систолическое давление в легочной артерии у детей, проживающих в условиях комбинированного аэрогенного воздействия ароматических соединений и взвешенных веществ, было значимо в 1,3 раза выше сравниваемой группы (12,3±0,79 мм.рт.ст. и 9,50±1,80 мм.рт.ст. соответственно, $p=0,0025$).

Оценка показателей тканевой доплерографии сердца показала статистически значимое снижение у детей группы наблюдения А скорости предсердной систолы левого желудочка в 1,2 раза и увеличение максимальной скорости раннего диастолического наполнения правого желудочка по отношению к показателям группы сравнения К ($p=0,0001$) (Таблица 6.1.10). Коэффициент отношения максимальных скоростей трансмитрального (E_m/A_m) и транстрикуспидального потоков ($E_{тр}/A_{тр}$) у детей группы наблюдения А были в 1,2 раза значимо выше, чем в сравниваемой группе ($p=0,0001$).

Таблица 6.1.10 – Функциональные показатели тканевой доплерографии сердца у детей группы наблюдения А и группы сравнения К по данным эхокардиографии (M±m)

Показатель	Группа наблюдения А	Группа сравнения К	Достоверность различий между группами (при $p \leq 0,05$)
E_m/A_m , у.е.	2,24±0,09	1,90±0,08	0,0001
A_m , м/с	0,45±0,018	0,52±0,023	0,0001
E_m , м/с	0,97±0,022	0,96±0,024	0,53
$E_{тр}/A_{тр}$, у.е.	1,74±0,10	1,47±0,06	0,0001
$A_{тр}$, м/с	0,36±0,015	0,38±0,019	0,09
$E_{тр}$, м/с	0,60±0,019	0,54±0,014	0,0001

Преходящая диастолическая дисфункция правого желудочка диагностирована только у 12,9% детей группы наблюдения А ($p=0,05$). Кроме того, у 83,5% детей, проживающих в условиях многокомпонентного аэрогенного воздействия ароматических соединений и взвешенных веществ, визуализировались дополнительные хорды и трабекулы в полости левого желудочка, что было в 1,2 раза чаще сравниваемой группы (70,0%, $p=0,16$). Пролабирование митрального клапана также встречалось в 2,0 раза чаще в группе наблюдения А (10,3% и 5,0% в группе сравнения К, $p=0,46$).

Сравнительный анализ результатов ультразвукового исследования гепато–билиарной области показал, что количество детей с изменениями печени в группе наблюдения А в 2,7 раза превышало показатель группы сравнения (36,6% и 13,3% соответственно, $p=0,0001$). У каждого четвертого ребенка группы наблюдения А отмечалось увеличение размеров печени, что было в 4,7 раза значимо чаще сравниваемой группы ($p=0,0001$) (Таблица 6.1.11).

Таблица 6.1.11 – Результаты ультразвукового сканирования органов брюшной полости у детей группы наблюдения А и группы сравнения К, %

Показатели	Группа наблюдения А	Группа сравнения К	Достоверность различий между группами (при $p \leq 0,05$)
Увеличение линейных размеров печени	25,0	5,3	0,0001
Диффузные изменения печени	7,9	1,3	0,039
Реактивные изменения печени	14,0	9,3	0,28
Структурные изменения поджелудочной железы	8,2	4,0	0,21
Реактивные изменения поджелудочной железы	75,7	46,7	0,0001
Увеличение объема желчного пузыря	14,4	4,0	0,014
Лабильный перегиб желчного пузыря	27,1	12,0	0,006
Фиксированный перегиб желчного пузыря	19,5	21,3	0,73
Уплотнение стенки желчного пузыря	11,3	4,0	0,06
Наличие ультразвуковых признаков дисхолии	50,0	12,0	0,0001
Увеличение линейных размеров селезенки	19,2	13,3	0,23

Установлено, что средний линейный размер правой доли печени у детей в группе наблюдения А значимо превышал аналогичный показатель группы сравнения К

($p=0,0001$), а диффузные изменения печени встречались в 6,1 раза чаще ($p=0,039$) (Таблица 6.1.12).

Таблица 6.1.12 – Среднегрупповые показатели ультразвукового исследования органов брюшной полости у детей группы наблюдения А и группы сравнения К ($M\pm m$)

Показатели	Группа наблюдения А	Группа сравнения К	Достоверность различий между группами (при $p\leq 0,05$)
Косой вертикальный размер правой доли печени, мм	115,08±0,73	106,75±1,05	0,0001
Косой вертикальный размер левой доли печени, мм	51,45±0,65	57,32±1,08	0,0001
Объем желчного пузыря, мл	13,11±0,44	12,72±0,58	0,28
Размер головки поджелудочной железы, мм	17,79±0,21	15,01±0,44	0,0001
Размер тела поджелудочной железы, мм	9,77±0,32	8,89±0,19	0,0001
Размер хвоста поджелудочной железы, мм	17,74±0,17	15,99±0,36	0,0001
Длина селезенки, мм	91,68±0,77	92,41±0,90	0,21
Ширина селезенки, мм	35,69±0,35	37,16±0,73	0,0001

Лабильные перегибы желчного пузыря выявлены у 27,1% детей группы наблюдения А, что в 2,3 раза было чаще группы сравнения К (12,0%, $p=0,006$) (Таблица 6.1.11). Увеличение объема желчного пузыря зарегистрировано в 3,6 раза чаще у детей группы наблюдения А ($p=0,014$). Увеличения объема и плотности рыхлого осадка в желчном пузыре (дисхолия) встречались у каждого второго ребенка группы наблюдения А, что в 4,2 раза чаще группы сравнения ($p=0,0001$). Установлено, что у детей в условиях аэрогенного воздействия органических ароматических соединений и взвешенных веществ вероятность развития патологии желчного пузыря выше в 6,6 раза, чем в группе сравнения К ($OR=6,62$; $DI=3,72-11,78$).

Реактивные изменения поджелудочной железы диагностировались у $\frac{3}{4}$ детей группы наблюдения А, что было в 1,6 раза значимо чаще группы сравнения К (46,7%, $p=0,0001$) (Таблица 6.1.11). При этом средние размеры отделов поджелудочной железы у детей в группе наблюдения А статистически значимо превышали аналогичные показатели группы сравнения К ($p=0,0001$) (Таблица 6.1.12). Вероятность развития реактивных изменений в поджелудочной железе у детей в условиях комбинированного аэрогенного воздействия ароматических соединений и взвешенных веществ была выше в 3,6 раза, чем в группе сравнения К ($OR=3,56$; $DI=2,10-6,02$).

Таким образом, в условиях многокомпонентного загрязнения атмосферного воздуха преимущественно органическими ароматическими соединениями и взвешенными веществами у каждого третьего ребенка отмечалась повышенное содержание бензола, у $\frac{2}{3}$ обследованных – толуола и фенола, у 75,3% – формальдегида в крови, в 3,0–6,8 раза превышающие уровень группы сравнения ($p=0,0001-0,0002$).

По результатам исследования установлено, что цитогенетические изменения у детей группы А проявляются увеличением до 2,2 раза показателей деструкции ядра и пролиферации клеток по отношению к сравниваемой группе ($p=0,027-0,0001$).

Установлено, что у детей в условиях аэрогенного воздействия ароматических соединений и взвешенных веществ происходит развитие окислительного стресса, который сопровождается интенсификацией свободно-радикального повреждения клеточных мембран: у каждого второго ребенка отмечалось повышение содержания гидроперекисей липидов и уровня малонового диальдегида в 1,2–1,3 раза ($p=0,0001$). Об истощении антиоксидантной защиты свидетельствовало у детей группы наблюдения А снижение общей антиоксидантной способности сыворотки крови (в 43,7% случаев), активности супероксиддисмутазы (81,1%), глутатион-S-трансферазы (38,9%) и глутатионпероксидазы (19,8%) в 1,2–1,4 раза относительно показателей группы сравнения ($p=0,01-0,0004$). В 71,8% случаев отмечено более чем в 2,1 раза снижение уровня оксида азота ($p=0,0001$). Вероятность развития окислительного стресса выше в 8,1–18,8 раза на территории с многокомпонентным загрязнением атмосферного воздуха преимущественно органическими ароматическими соединениями и взвешенными веществами ($p \leq 0,05$).

Формирование хронического воспаления у $\frac{3}{4}$ детей группы наблюдения А проявлялось увеличением уровня СРБ в 1,2–1,4 раза ($p=0,005-0,0001$), в 16,7% случаев повышением маркера пролиферации М 22 ($p=0,0001$).

У каждого второго ребенка, проживающего в условиях аэрогенного влияния ароматических соединений и взвешенных веществ, отмечалось повышение в 2,1 раза уровня общего Ig E ($p=0,0001$), у каждого третьего ребенка – индекса аллергизации ($p=0,006$). Сенсбилизация у 14,5% детей группы наблюдения А сопровождалась повышением в 3,7 раза индекса носовой эозинофилии ($p=0,044$).

У 47,3% детей на территории аэрогенного химического загрязнения атмосферного воздуха показатель неспецифической реактивности (индекс соотношения лимфоцитов и

моноцитов) был в 1,2 выше сравниваемой группы ($p=0,012$), в 23,8% случаев отмечалась активация неспецифической резистентности (фагоцитарный индекс) ($p=0,03$).

Нарушение иммунологического статуса в условиях многокомпонентного аэрогенного воздействия ароматических соединений и взвешенных веществ проявлялось у 27,5% низким уровнем сывороточного Ig A, в 39,8% случаев – снижением секреторного Ig A ($p=0,008-0,0001$). Снижение процентного содержания CD4⁺-лимфоцитов и повышение абсолютного количества содержания CD19⁺-лимфоцитов отмечено у 10,2% детей в группе наблюдения А ($p=0,0002$). В 30,8–53,3% случаев выявлено снижение относительного и абсолютного количества CD25⁺-клеток в 1,3–1,5 раза, у $\frac{2}{3}$ обследованных регистрировалось снижение CD95⁺-лимфоцитов в 1,2–1,3 раза относительно группы сравнения ($p=0,03-0,0001$). Кроме того, у 57,1–85,7% детей группы наблюдения А регистрировались низкое содержание клеток с антиапоптотическим белком (Bcl-2), белком p53 и TNF-рецепторами, отражающих функциональную активность Т-лимфоцитов ($p=0,032-0,0001$). О развитии хронического воспаления свидетельствовало повышение в 2,2–7,6 раза уровня интерлейкина 6, интерферона- γ и TNF- α , являющихся провоспалительными цитокинами ($p=0,0001-0,0003$).

Выявлено, что у 16,1–23,3% детей группы наблюдения А отмечается развитие гемолиза, проявляющегося снижением содержания МСНС, ОЖСС, НЖСС и повышением метгемоглобина, общего билирубина ($p=0,011-0,006$).

Повышение содержания ионизированного кальция, участвующего в нервно-мышечной проводимости, в 1,3 раза отмечено у 97,9% детей группы наблюдения А ($p=0,003$). Вероятность повышения уровня ионизированного кальция у детей, проживающих в условиях аэрогенного воздействия преимущественно ароматических соединений и взвешенных веществ, была выше в 13,3 раза, чем в группе сравнения ($p\leq 0,05$). Отмечено, что в 10,9% случаев регистрировался повышенный уровень общей креатинфосфокиназы, отражающей состояние мышечной ткани ($p=0,0013$).

Нарушение липидного обмена выявлено у 8% детей группы наблюдения А, в крови которых регистрировались липопротеиды очень низкой плотности. У каждого четвертого ребенка группы наблюдения А отмечалось повышение уровня аполипопротеина А1 в 1,3 раза ($p=0,013$), что сопровождалось снижением соотношения АпоВ/АпоА1 в 1,2 раза ($p=0,049$).

Изменения нейро–эндокринной регуляции выявлено у 14,9–15,5% детей группы наблюдения А в виде повышения уровня кортизола и АКТГ в 1,2–3,0 раза ($p=0,038–0,05$), а вероятность повышения содержания кортизола у детей выше в 3,4 раза относительно группы сравнения ($p\leq 0,05$).

При исследовании функционального состояния дыхательной системы установлено наличие выраженной носовой обструкции у 36,5% детей, проживающих на территории аэрогенного загрязнения преимущественно ароматическими соединениями и взвешенными веществами, легкого затруднения носовой проходимости – у 20,9% обследованных ($p=0,032–0,003$). Вероятность обструктивных нарушений носового дыхания в группе наблюдения А выше в 2,6 раза ($p\leq 0,05$). В 10,7% случаев в группе наблюдения А выявлено снижение легочной вентиляции в виде рестриктивных и смешанных нарушений, в 18,5% детей – в виде признаков периферической обструкции ($p=0,05–0,028$).

У каждого пятого ребенка, проживающего в условиях аэрогенного воздействия преимущественно ароматических соединений и взвешенных веществ, регистрировались нарушения автоматизма сердца в виде синусовой аритмии, что было в 1,7 раза чаще группы сравнения ($p=0,007$).

Установлено, что на территории с многокомпонентным загрязнением атмосферного воздуха преимущественно органическими ароматическими соединениями и взвешенными веществами происходит развитие вегетативных дисфункций, характеризующихся у каждого третьего ребенка ваготоническим исходным вегетативным тонусом, у каждого второго – гиперсимпатикотонической вегетативной реактивностью, в 12,7% случаев асимпатикотонической ответной реакции. Вероятность развития ваготонии в условиях аэрогенного воздействия техногенных химических факторов выше в 2,15 раза, гиперсимпатикотонической реактивности – в 1,9 раза, чем в сравниваемой группе.

У $\frac{2}{3}$ детей, проживающих в условиях многокомпонентного аэрогенного воздействия ароматических соединений и взвешенных веществ, регистрировались дополнительные хорды и трабекулы в полости левого желудочка, а в 12,9% случаев развивалась преходящая диастолическая дисфункция правого желудочка с повышенным систолическим давлением в легочной артерии ($p=0,05$).

В условиях аэрогенного многокомпонентного воздействия ароматических углеводов и взвешенных веществ у $\frac{1}{4}$ детей отмечалось увеличение размеров печени, лабильные перегибы желчного пузыря, у $\frac{1}{2}$ – признаки дисхолии, в 14,4% случаев – увеличение объема желчного пузыря ($p=0,014-0,0001$). Вероятность развития изменений печени, патологии желчного пузыря у детей, проживающих в условиях комбинированного аэрогенного воздействия ароматических соединений и взвешенных веществ, была выше в 3,8–6,6 раза ($p\leq 0,05$). Реактивные изменения поджелудочной железы регистрировались у 75,7% детей группы наблюдения А, при этом вероятность развития реактивных изменений в поджелудочной железе у детей в условиях комбинированного аэрогенного воздействия ароматических соединений и взвешенных веществ была выше в 3,6 раза ($p\leq 0,05$).

6.2. Особенности развития болезней органов дыхания и коморбидной патологии у детей в условиях многокомпонентного загрязнения атмосферного воздуха преимущественно металлами

Оценка содержания металлов и формальдегида в биосредах (кровь) по данным химико–аналитического исследования показала статистически значимые различия среднего содержания в крови ванадия и марганца у детей группы наблюдения Б относительно аналогичных уровней группы сравнения К с кратностью превышения 1,2–4,7 раза ($p=0,0001$). Доля проб крови с повышенным содержанием данных металлов составила 62,9–89,7% от общего количества исследованных проб (Таблица 6.2.1).

Таблица 6.2.1 – Содержание химических соединений в крови детей группы наблюдения Б и группы сравнения К ($M\pm m$), мг/дм³

Вещество	Фоновый уровень	Группа наблюдения Б	Группа сравнения К	Доля проб в группе наблюдения с показателем выше группы сравнения (%)	Достоверность различий между группами (при $p\leq 0,05$)
Ванадий	0,00001–0,00025	0,00047 \pm 0,00005*	0,0001 \pm 0,00001	89,7	0,0001
Марганец	0,009–0,017	0,012 \pm 0,0004	0,01 \pm 0,0005	62,9	0,0001
Формальдегид	0,005–0,0076	0,013 \pm 0,0013*	0,0027 \pm 0,0007	93,0	0,0001

* достоверность различий с фоновым уровнем ($p<0,05$)

Средняя концентрация формальдегида в крови детей группы наблюдения Б в 4,8 раза (93,0% проб) статистически значимо превысила показатель группы сравнения ($p=0,0001$) и в 1,7 раза фоновые значения ($p<0,05$).

Сравнительная оценка кариологических показателей клеток буккального эпителия выявила выраженные цитогенетические повреждения у детей группы наблюдения Б: увеличение числа клеток с микроядрами и протрузиями ядра типа «язык» по отношению к сравниваемой группе (кратность превышения в 4,8 раза и 6,4 раза соответственно, $p=0,0001-0,0009$) (Таблица 6.2.2). Показатели частоты пролиферации клеток в группе наблюдения Б были значимо выше в 1,92–7,4 раза ($p=0,0001-0,0016$).

Таблица 6.2.2 – Структура цитогенетических нарушений в эксфолиативных буккальных клетках у детей группы наблюдения Б и группы сравнения К ($M \pm m$), %

Показатель	Группа наблюдения Б	Группа сравнения К	Достоверность различий между группами (при $p \leq 0,05$)
Цитогенетические показатели клеток			
Микроядра	0,72±0,11	0,15±0,08	0,0009
Протрузии ядер по типу «язык»	0,32±0,08	0,05±0,09	0,0001
Протрузии ядер по типу «разбитое яйцо»	0,29±0,08	0,25±0,12	0,57
Суммарная частота клеток с протрузиями	0,64±0,12	0,30±0,13	0,0002
Частота клеток с цитогенетическими повреждениями	1,34±0,15	0,45±0,17	0,0005
Показатели пролиферации клеток			
Многоядерные клетки	0,48±0,11	0,25±0,09	0,0016
Клетки с круговой насечкой ядра	4,07±0,46	0,55±0,15	0,0001
Суммарная частота	4,55±0,47	0,80±0,14	0,0001
Показатели деструкции ядра			
Клетки с кариорексисом	1,77±0,16	2,05±0,15	0,011
Клетки с кариолизисом	146,07±3,71	133,30±4,33	0,0001
Клетки с апоптозными телами	4,86±0,55	0,40±0,11	0,0001

Анализ частоты встречаемости показателей поздней стадии деструкции ядра выявил, что в группе наблюдения Б статистически значимо чаще встречались клетки с лизисом ядра ($p=0,0001$).

О значимости апоптоза в клеточной гибели свидетельствовала частота выявления апоптозных тел в клетках буккального эпителия, показатель которой в 12,2 раза статистически значимо превышал уровень сравниваемой группы ($p=0,0001$).

По данным исследования риноцитогаммы выявлено, что у каждого пятого обследованного ребенка группы наблюдения Б (20,2%) регистрировался повышенный индекс эозинофилии, что в 3,9 раза значимо чаще группы сравнения К (5,1%, $p=0,029$) (Таблица А.2). Установлено, что вероятность повышения показателя носовой

эозинофилии у детей в условиях аэрогенного воздействия металлов выше в 4,6 раза, чем в группе сравнения К (OR=4,63; DI=1,03–20,75).

Оценка показателей системы крови и процессов кроветворения не выявила статистически значимых отличий между группами (Таблица А.2).

Оценка показателей лейкоцитарного звена крови показала, что у детей группы наблюдения Б отмечено снижение относительного содержания лимфоцитов в крови до $40,62 \pm 0,54\%$, что было ниже показателя группы сравнения К ($42,71 \pm 0,93\%$, $p=0,046$). Низкий уровень лимфоцитов регистрировался в 1,3 раза чаще наблюдения в группе Б ($p=0,08$). Снижение индекса соотношения лимфоцитов и моноцитов в группе наблюдения Б встречалось в 45,0% случаев, что было в 2,2 раза значимо чаще сравниваемой группы ($p=0,004$). Установлено, что вероятность снижения индекса соотношения лимфоцитов и моноцитов была выше в 3,2 раза у детей, проживающих в условиях аэрогенного воздействия металлов, чем в группе сравнения К (OR=3,18; DI=1,42–7,11).

При анализе биохимических показателей установлены функциональные нарушения гепато–билиарной системы: средние значение содержания общего билирубина в крови детей группы наблюдения Б были статистически значимо в 1,2 раза выше показателя группы сравнения К ($p=0,004$) (Таблица А.2).

Изучение показателей обмена железа показало, что среднее значение ненасыщенной железосвязывающей способности сыворотки крови превышало у детей группы наблюдения Б в 1,1–1,2 раза физиологическую норму и показатель группы сравнения К ($p=0,0001$). Повышенные значения НЖСС и ОЖСС встречались в 2,0 раза чаще в группе наблюдения Б ($p=0,05–0,008$). Установлено, что вероятность увеличения НЖСС была выше в 3,2 раза у детей в условиях аэрогенного воздействия металлов, чем в группе сравнения К (OR=3,25; DI=1,34–7,89). Кроме того, коэффициент насыщения трансферрина был в 1,2 раза статистически значимо ниже у детей группы наблюдения Б, низкие значения этого показателя встречались в 11,3% случаев. Вероятность снижения коэффициента насыщения трансферрина у детей, проживающих в условиях аэрогенного воздействия металлов, была в 28,7 раза выше, чем в группе сравнения К (OR=28,72; DI=3,38–244,18).

Анализ белковых фракций, полученных методом электрофореза, выявил снижение среднего содержания γ -глобулинов в сыворотке детей группы наблюдения Б

относительно уровня сравниваемой группы ($p=0,04$) (Таблица А.2). У 18,2% детей группы наблюдения Б количество β -глобулинов превышало физиологический норматив, в группе сравнения К детей было в 2,0 раза меньше ($p=0,29$).

Оценка липидного обмена выявила у 4 детей группы наблюдения Б (2,8%) наличие в сыворотке крови липопротеидов очень низкой плотности на уровне $0,17\pm 0,08$ ммоль/дм³, при этом индекс атерогенности составил $1,14\pm 0,27$ у.е. (Таблица А.2). Кроме того, только в группе наблюдения Б в 27,1% случаев встречалось повышение уровня аполипопротеина А1 относительно физиологического норматива. Соотношение АпоВ/АпоА1 было в 1,2 раза ниже нормативного предела и в 1,3 раза значений сравниваемой группы ($p=0,0001$), сниженный показатель фиксировался в 1,2 раза чаще в группе наблюдения Б ($p=0,16$). Кроме того, только у детей группы наблюдения Б (12,7%) регистрировался низкий уровень лептина в крови. У детей группы наблюдения Б среднее содержание С-пептида в крови было статистически значимо выше в 1,5 раза физиологической нормы и в 1,8 раза уровня группы сравнения К ($p=0,0001$). Высокие значения С-пептида определялись в 48,7% случаев только в группе наблюдения Б ($p=0,0001$).

Выявлено, что у детей группы наблюдения Б повышенная активность креатинфосфокиназы встречалась в 4,4 раза чаще группы сравнения К (15,1% и 3,4% соответственно, $p=0,05$) (Таблица А.2).

При исследовании показателей минерального обмена установлено статистически значимое повышение до $1,19\pm 0,011$ ммоль/дм³ среднего содержания ионизированного кальция в крови у детей группы наблюдения Б относительно физиологических значений ($p=0,0001$) и показателя группы сравнения К ($1,13\pm 0,005$ ммоль/дм³, $p=0,0001$). Пробы с повышенным уровнем регистрировались практически у всех детей группы наблюдения Б (95,5 %), что было в 1,2 раза чаще сравниваемой группы ($p=0,014$). Вероятность повышения содержания ионизированного кальция у детей в условиях аэрогенного воздействия металлов была выше в 5,9 раза, чем в группе сравнения К (OR=5,92; DI=1,23–28,42).

Оценка показателей свободнорадикального окисления на уровне клеточных мембран выявила статистически значимое увеличение среднего содержания гидроперекисей липидов в сыворотке крови детей группы наблюдения Б в 1,3 раза относительно физиологической нормы и в 1,7 раза – показателя группы сравнения К

($p=0,0001$) (Таблица А.2). В месте с тем, 74,1% детей группы наблюдения Б имели повышенный уровень гидроперекисей липидов, что встречалось в 5,2 раза чаще, чем в группе сравнения К (14,3%, $p=0,0001$). Концентрация малонового диальдегида в плазме крови в группе наблюдения Б превышала верхний предел нормы ($p=0,0001$), но была статистически значимо ниже показателя сравниваемой группы ($p=0,01$). Установлено, что вероятность повышения гидроперекисей липидов выше в 17,1 раза у детей в условиях аэрогенного воздействия металлов, чем в группе сравнения К ($OR=17,14$; $DI=7,05-41,66$). Кроме того, содержание 8-гидрокси-2-деоксигуанозина (8-ОНдГ) в моче у детей группы наблюдения Б было в 1,2 раза выше показателя группы сравнения ($p=0,0001$).

Изучение показателей антиоксидантной защиты показало низкое среднее значение общей антиоксидантной активности плазмы крови у детей группы наблюдения Б в сравнении с физиологической нормой ($p=0,0001$). Частота выявления пониженного уровня общей АОА плазмы крови относительно нормативных значений у обследованных детей составила 56,7–64,3% и не имела значимых различий между группами ($p=0,13$) (Таблица А.2). Также установлено, что общая антиоксидантная способность сыворотки крови у детей группы наблюдения Б была статистически значимо ниже в 1,4 раза нижней физиологической границы и в 1,5 раза показателя группы сравнения К ($p=0,0001$). Пониженный уровень этого показателя регистрировался в 2,4 раза чаще у детей на территории аэрогенного загрязнения металлами (88,9% против 36,7% в группе сравнения, $p=0,0001$). Вероятность снижения общей антиоксидантной способности сыворотки крови у детей в условиях аэрогенного воздействия металлов выше в 13,9 раза, чем в группе сравнения К ($OR=13,92$; $DI=6,04-32,08$). Среднее значение активности супероксиддисмутазы в сыворотке крови детей группы наблюдения Б было в 1,2 раза значимо ниже физиологической нормы и показателя группы сравнения К ($p=0,017$). Пробы со сниженной активностью СОД в группе наблюдения Б регистрировались в 2,0 раза значимо чаще по отношению к сравниваемой группе ($p=0,012$). Установлено, что вероятность снижения активности СОД была выше в 4,6 раза у детей в условиях аэрогенного воздействия металлов, чем в группе сравнения К ($OR=4,62$; $DI=1,28-16,67$). Выявлено также значимое снижение в 1,2 раза в сыворотке крови детей группы наблюдения Б активности глутатионпероксидазы, глутатионредуктазы и глутатион-S-трансферазы относительно показателей

сравниваемой группы ($p=0,002-0,0003$). Низкие значения ГлСТ в сыворотке крови были зафиксированы в 2,4 раза чаще в группе наблюдения Б (32,7% и 13,6% в группе сравнения К, $p=0,06$), а активность ГлПО ниже нормативных значений встречалась только у детей (16,3%) в этой группе. Кроме того, у каждого второго ребенка группы наблюдения Б получены низкие значения активности каталазы, что было в 2,3 раза чаще сравниваемой группы ($p=0,03$). Вероятность снижения активности каталазы у детей в условиях аэрогенного воздействия металлов выше в 3,5 раза, чем в группе сравнения К ($OR=3,50$; $DI=1,10-11,12$).

Содержание оксида азота в сыворотке крови у детей группы наблюдения Б в среднем было значимо в 1,1 раза выше нормальных значений ($p=0,01$) и в 1,6 раза показателя группы сравнения К ($p=0,0001$) (Таблица А.2). Повышенный уровень оксида азота встречался 62,5%, что было в 3,4 раза чаще сравниваемой группы (18,2%, $p=0,0001$). Вероятность увеличения содержания оксида азота у детей в условиях аэрогенного воздействия металлов выше в 7,5 раза, чем в группе сравнения К ($OR=7,50$; $DI=2,11-26,69$).

Изучение внутриклеточных регуляторных посредников выявило снижение среднего содержания цАМФ у детей в группе наблюдения Б до нижней границы физиологической нормы в отличие от группы сравнения К, где этот показатель был в 1,4 раза значимо выше ($p=0,0047$) (Таблица А.2). Низкий значения цАМФ регистрировался в более чем $\frac{3}{4}$ случаев, что было в 1,7 раза чаще сравниваемой группы ($p=0,0001$). Среднее содержание цГМФ у детей группы наблюдения Б находилось в физиологических пределах, однако оно значимо превышало в 1,2 раза показатель группы сравнения К ($p=0,0001$). Отмечено, что повышенные значения цГМФ встречались в 2,5 раза чаще в группе наблюдения Б ($p=0,09$). Установлено, что вероятность снижения содержания цАМФ у детей в условиях аэрогенного воздействия металлов выше в 4,3 раза, чем в группе сравнения К ($OR=4,27$; $DI=2,03-8,98$).

Выявлено, что средний уровень гомоцистеина, маркера сердечно-сосудистой патологии, у детей группы наблюдения Б был в 1,6 раза значимо выше нормальных значений и показателя группы сравнения К ($p=0,0001$). Пробы с повышенным содержанием гомоцистеина регистрировались у 80,0% детей группы наблюдения Б, что было в 1,6 раза чаще сравниваемой группы ($p=0,035$).

По результатам иммунологического исследования (Таблица А.2) установлено, что повышенные значения фагоцитарного индекса в группе наблюдения Б встречались в 2,1 раза статистически значимо чаще ($p=0,015$). Низкое содержание сывороточного иммуноглобулина А отмечено у 35,9% детей группы наблюдения Б, что было в 1,9 раза чаще сравниваемой группы ($p=0,08$). Установлено, что вероятность снижения уровня IgA у детей в условиях аэрогенного воздействия металлов выше в 2,4 раза, чем в группе сравнения К ($OR=2,44$; $DI=1,36-4,40$). Оценка данных фенотипирования лимфоцитов показала, что только у детей группы наблюдения Б (16,4%) процентное содержание $CD4^+$ -клеток было ниже физиологического уровня ($p=0,001$). Повышенное абсолютное количество $CD19^+$ -клеток и сниженное абсолютное число $CD25^+$ -клеток также встречалось в этой группе ($p=0,006-0,001$). Выявлено, что у большинства детей группы наблюдения Б регистрировалось низкое абсолютное и относительное содержание $CD95^+$ -клеток, что было в 2,5 раза статистически значимо чаще сравниваемой группы ($p=0,01-0,0001$).

Изучение маркеров функциональной активности Т-лимфоцитов (Таблица А.2) показало значимое снижение количества клеток с антиапоптотическим белком Bcl-2 у детей группы Б в 1,7 раза относительно физиологической нормы ($p=0,0001$) и в 1,2 раза – показателя группы сравнения К ($p=0,14$). Низкое содержание клеток с белком p53, Bcl-2 и TNF-рецепторами регистрировалось в 36,4–81,8% случаев только у детей группы наблюдения Б.

Уровень медиаторов межклеточной иммунной регуляции у детей группы наблюдения Б находился в пределах физиологических нормативов, при этом содержание ИЛ-1 β , ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-17, IFN- γ было статистически в 2 раза выше сравниваемой группы ($p=0,0015-0,0001$) (Таблица А.2). Только в условиях загрязнения атмосферного воздуха металлами у детей в 7,9–18,2% случаев регистрировалось повышенное содержание ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-17, IFN- γ ($p=0,48-0,06$).

Выявленные изменения иммунного статуса сочетались с повышением сенсибилизации (Таблица А.2): содержание общего иммуноглобулина Е в группе наблюдения Б было в 3,6 раза статистически значимо выше возрастной нормы ($p=0,0001$). Повышенные уровни IgE регистрировались у 57,9–55,4% обследованных детей в обеих группах. У каждого третьего ребенка группы наблюдения Б установлены повышенное содержание IgE специфических к марганцу и IgG к ванадию, у каждого

пятого – IgG к марганцу ($p=0,018-0,0001$). Кроме того, отмечено повышение в 7,6 раза эозинофильно–лимфоцитарного индекса у детей в группе наблюдения Б ($0,125\pm 0,01$ у.е.) относительно физиологического предела ($p=0,0001$), при этом статистически значимых различий не было достигнуто с группой сравнения К ($p=0,09$). Индекс алергизации был значимо выше в группе наблюдения Б ($p=0,008$), а у каждого третьего ребенка (33,6%) превышал значения сравниваемой группы.

Установлено, что содержание карцино–эмбрионального антигена у детей группы наблюдения Б было в 1,5 раза выше сравниваемой группы ($p=0,0001$). Исследование пролиферативной активности клеток (CA–19–9; CA 72–4) не выявило статистически значимых различий между сравниваемыми группами (Таблица А.2). У детей группы наблюдения Б средний уровень VEGF находился в пределах физиологических значений, однако был значимо ниже в 1,3 раза показателя группы сравнения К ($p=0,0007$).

Содержание гормонов стресса (кортизол, АКТГ) у детей в группе наблюдения Б в среднем находилось в пределах физиологического уровня, однако в 12,3% случаев отмечались повышенные показатели кортизола, что было в 2,4 раза чаще сравниваемой группы К ($p=0,038-0,05$) (Таблица А.2). В единичных случаях (6,5%) в группе наблюдения Б регистрировался повышенный уровень АКТГ. Среднее содержание γ -аминомасляной кислоты, тормозного нейротрансмиттера, у детей в условиях загрязнения атмосферного воздуха металлами было в 1,6 раза ниже показателя группы сравнения К ($p=0,0022$). При этом низкие уровни отмечены этого медиатора отмечались только в группе наблюдения Б (9,4% случаев).

Анализ данных передней активной риноманометрии выявил у 87% детей группы наблюдения Б затруднение носового дыхания: СОП составила $454,27\pm 23,51$ см³/с и СС $7,64\pm 1,31$ Па/см³/с, что значимо ниже группы сравнения К ($p=0,018-0,0001$) (Таблица 6.2.3).

Таблица 6.2.3 – Среднегрупповые показатели риноманометрии детей группы наблюдения Б и группы сравнения К ($M\pm m$)

Показатели	Группа наблюдения Б	Группа сравнения К	Достоверность различий между группами (при $p\leq 0,05$)
Суммарная общая скорость потока с обеих сторон, см ³ /с	$454,27\pm 23,51$	$587,75\pm 28,16$	0,0001
Суммарное сопротивление, Па/см ³ /с	$7,64\pm 1,31$	$9,77\pm 1,24$	0,018

Признаки легкой назальной обструкции встречались только у детей группы наблюдения Б (17,4%, $p=0,06$) (Рисунок 6.2.1).

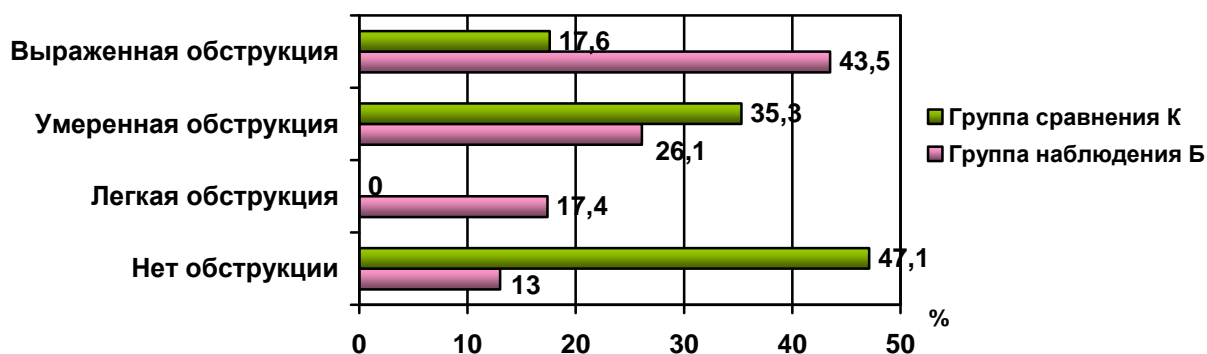


Рисунок 6.2.1 – Нарушение дыхательной функции носа у обследованных детей

Выявлено, что число детей с выраженной обструкцией носового дыхания в группе наблюдения Б в 2,5 раза значимо больше, чем в группе сравнения К ($p=0,03$). Вероятность нарушения носового дыхания у детей в условиях аэрогенного воздействия металлов была выше в 5,9 раза, чем в группе сравнения К ($OR=5,93$; $DI=1,82-19,33$).

По данным спирографического исследования выявлено, что среднегрупповые динамические легочные объемы обследованных детей находились в пределах нормативных значений (Таблица 6.2.4). Однако, количество детей со сниженным объемом жизненной емкости легких было статистически значимо в 4,1 раза больше в группе наблюдения Б (10,9% и 2,7% в группе сравнения К, $p=0,037$).

Таблица 6.2.4 – Среднегрупповые показатели спирографии детей группы наблюдения Б и группы сравнения К ($M \pm m$), %

Показатели	Норма	Группа наблюдения Б	Группа сравнения К	Достоверность различий между группами (при $p \leq 0,05$)
FVC	112–88	98,12±1,41	88,00±1,79	0,0001
FEV 1	112–88	98,49±1,53	88,73±3,01	0,0001
Индекс Тиффно	120–78	105,85±0,66	106,89±1,26	0,14
PEF	118–82	95,98±2,26	88,96±3,02	0,0003
MEF 75	118–87	98,94±2,51	95,84±2,62	0,08
MEF 50	120–84	97,06±2,12	92,73±3,36	0,029
MEF 25	129–79	98,01±1,90	104,33±2,42	0,0001
SVC	113–87	91,43±1,79	88,39±2,58	0,049

Нарушения легочной вентиляции встречались а 2,9 раза значимо чаще в группе наблюдения Б ($p=0,031$) (Рисунок 6.2.2). Рестриктивные и смешанные нарушения были характерны только для детей, проживающих в условиях загрязнения атмосферного

воздуха металлами ($p=0,18-0,35$). Признаки обструкции регистрировались в 1,6 раза чаще сравниваемой группы ($p=0,52$).

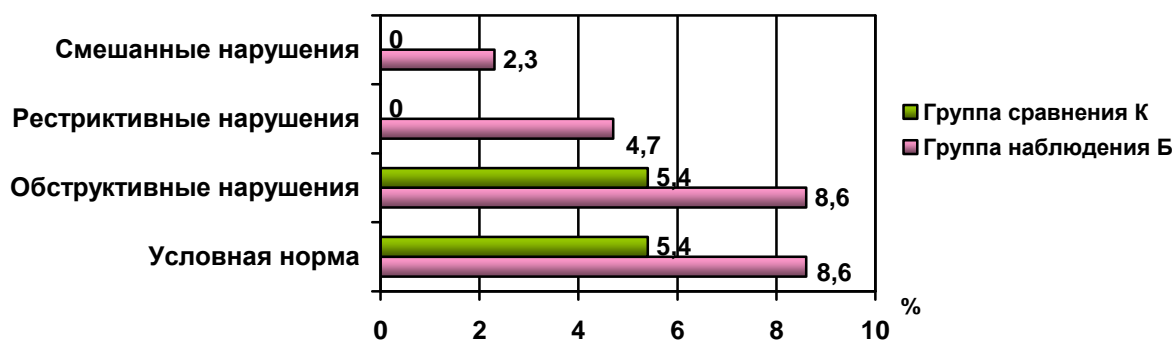


Рисунок 6.2.2 – Функциональные нарушения вентиляции легких у обследованных детей

По данным импульсной осциллометрии выявлено, что у детей группы наблюдения Б отмечается статистически значимое повышение в 1,2 раза общего респираторного импеданса (Zrs), резистивного сопротивления при частоте осцилляций 5 Гц ($Rrs\ 5$) и в 2,3 раза – относительной частотной зависимости ($\Delta (Rrs5-Rrs20)$) ($p=0,0022-0,0001$) (Таблица 6.2.5). Кроме того, в группе наблюдения Б фрикционное неэластическое сопротивление при частоте 20 Гц ($Rrs\ 20$) было в 1,2 раза статически значимо ниже показателя сравниваемой группы ($p=0,036$) и имело место смещение резонансной частоты (Fr) в область высоких частот ($p=0,0001$).

Таблица 6.2.5 – Среднегрупповые показатели импульсной осциллометрии у детей группы наблюдения Б и группы сравнения К ($M\pm m$)

Показатели	Группа наблюдения Б	Группа сравнения К	Достоверность различий между группами (при $p\leq 0,05$)
Zrs , кПа/л/с	$0,75\pm 0,04$	$0,65\pm 0,06$	0,006
$Rrs5$, кПа/л/с	$0,71\pm 0,04$	$0,61\pm 0,05$	0,0022
$Rrs\ 20$, кПа/л/с	$0,39\pm 0,02$	$0,45\pm 0,04$	0,036
$Xrs\ 5$, кПа/л/с	$-0,19\pm 0,02$	$-0,20\pm 0,02$	0,98
$\Delta (Rrs5-Rrs20)$, %	$86,83\pm 14,06$	$38,56\pm 13,84$	0,0001
$\Delta Xrs\ 5$, кПа/л/с	$-0,015\pm 0,03$	$-0,02\pm 0,03$	0,78
Fr , Гц	$18,76\pm 0,43$	$17,71\pm 0,49$	0,0001

Отмечено, что обструкция периферических дыхательных путей встречалась в 3,1 раза чаще у детей группы наблюдения Б (14,9% против 4,8% в группе сравнения К, $p=0,11$). Кроме того, только у 3 детей в группе наблюдения Б (4,1%) выявлены признаки обструктивных нарушений на всем протяжении дыхательных путей. Вероятность развития обструкции респираторного тракта у детей в условиях аэрогенного

воздействия металлами выше в 5,1 раза, чем в группе сравнения К (OR=5,08; DI=1,10–23,46).

Несмотря на то, что среднегрупповые параметры электрокардиографии находились в пределах возрастных нормативов и не имели статистически значимых межгруппных различий (Таблица 6.2.6), выявлено нарушение автоматизма водителя ритма у 39,1% детей группы наблюдения Б в виде синусовой аритмии и в 5,9% случаев в виде синусовой тахикардии, которые регистрировались в 3,2–4,8 раза реже в группе сравнения К (12,3% и 1,2% соответственно, $p=0,0001–0,09$). В единичных случаях (2,5%) у детей группы наблюдения Б зафиксированы предсердные ритмы.

Таблица 6.2.6 – Среднегрупповые показатели электрокардиограммы у детей группы наблюдения Б и группы сравнения К ($M\pm m$)

Показатели	Физиологическое значение	Группа наблюдения Б	Группа сравнения К	Достоверность различий между группами (при $p\leq 0,05$)
ЧСС, уд в мин	72–105	84,48±1,28	85,05±1,56	0,79
Угол альфа, градус	30–90	66,44±1,44	70,36±1,98	0,13
Зубец Р, сек	0,080–0,095	0,081±0,0007	0,080±0,0013	0,18
Интервал PQ, сек	0,11–0,18	0,125±0,001	0,124±0,0022	0,38
Комплекс QRS, сек	0,060–0,085	0,080±0,003	0,078±0,0013	0,62
Интервал QT, сек	0,30–0,39	0,338±0,002	0,338±0,003	0,90
Интервал QTс, сек	0,31–0,39	0,326±0,005	0,31±0,006	0,0001

Вероятность наличия синусовой аритмии у детей в условиях аэрогенного воздействия металлов была выше в 2,3 раза, чем в группе сравнения К (OR=2,27; DI=1,09–4,75).

Оценка параметров кардиоинтервалографии показала, что у большинства обследованных детей (42,3–42,4%) регистрировался эйтонический исходный вегетативный тонус (Рисунок 6.2.3). Следует подчеркнуть, что у детей группы наблюдения Б гиперсимпатикотония встречалась в 1,3 раза чаще сравниваемой группы ($p=0,33$).

Анализ вариабельности сердечного ритма выявил, что у детей группы наблюдения Б среднегрупповые показатели, отражающие парасимпатическую регуляцию сердечной деятельности (M_0 , HF%), были в 1,1–1,2 раза статистически значимо выше значений группы сравнения К ($p=0,0023–0,009$) (Таблица 6.2.7 и 6.2.8).

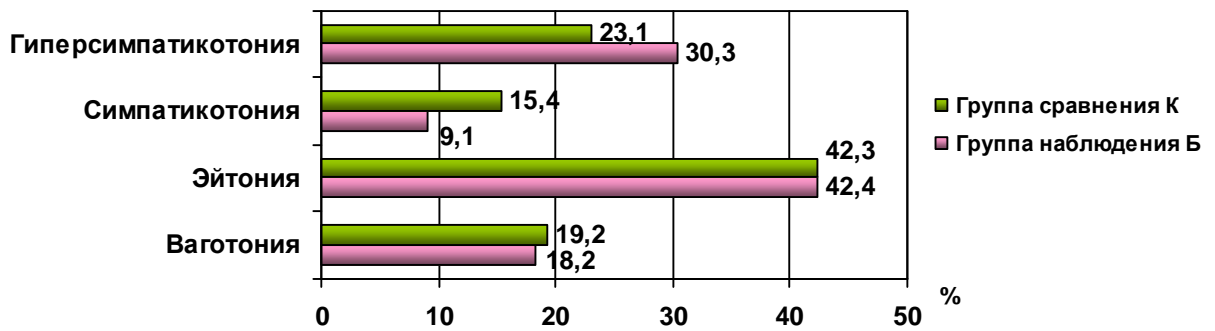


Рисунок 6.2.3 – Исходный вегетативный тонус у обследованных детей

У детей группы наблюдения Б регистрировалось повышение активности симпатической нервной системы (АМо) в 1,2 раза относительно физиологических значений ($p=0,0001$).

Таблица 6.2.7 – Показатели вариационной пульсометрии по Р.М.Баевскому у детей группы наблюдения Б и группы сравнения К ($M\pm m$) при $p\leq 0,05$

Показатель	Физиологические значения	Группа наблюдения Б	Группа сравнения К	p^*	p^{1*}
ИН1, у.е.	32–109	86,76±14,41	91,11±12,89	–	0,65
АМо, %	15–28	34,42±2,58	36,75±2,94	0,0001	0,23
ВПР, у.е.	0,25–0,6	4,29±0,36	4,11±0,49	0,0001	0,55
Дх, сек	0,18–0,42	0,38±0,02	0,47±0,05	–	0,0011
ИВР, у.е.	35–145	118,97±17,59	118,71±25,58	–	0,98
Мо, сек	0,59–0,76	0,74±0,019	0,69±0,026	–	0,0023
ПАПР, у.е.	15–50	48,99±4,48	55,92±5,24	–	0,044
ИН2/ИН1	0,5–3,0	3,24±0,35	2,53±0,41	0,18	0,009

p^* – достоверность различий между нормой и группой наблюдения;

p^{1*} – достоверность различий между группой наблюдения и группой сравнения

По данным спектрального анализа вегетативной регуляции сердечного ритма отмечено статистически значимое снижение активности центрального контура регуляции (ИЦ) в 1,7 раза у детей группы наблюдения Б ($p=0,016$) (Таблица 6.2.8). Выявлено, что в вегетативной регуляции ритма сердца у детей группы наблюдения Б преобладают парасимпатические влияния: соотношение LF/HF было в 1,7 раза статистически значимо ниже значений сравниваемой группы ($p=0,0007$). Уровень активности симпатических центров продолговатого мозга (LF%) был значимо ниже в группе наблюдения Б ($p=0,005$).

Оценка функционального состояния сердца при проведении клиноортостатической пробы выявила у 72,7% детей группы наблюдения Б гиперсимпатикотоническую вегетативную реактивность, которая регистрировалась в 1,9

раза статистически значимо реже в сравниваемой группе ($p=0,0001$) (Рисунок 6.2.4). О повышенной реакции вегетативной нервной системы свидетельствовало соотношение ИИ2/ИИ1, которое было значимо выше в 1,3 раза в группе наблюдения Б ($p=0,009$) (Таблица 6.2.7). Вероятность гиперсимпатикотонического ответа на изменение положения тела у детей в условиях аэрогенного воздействия металлов была в 4,3 раза выше группы сравнения К ($OR=4,27$; $DI=1,42-12,82$).

Таблица 6.2.8 – Показатели спектрального анализа вегетативной регуляции сердца у детей группы наблюдения Б и группы сравнения К ($M\pm m$)

Показатель	Группа наблюдения Б	Группа сравнения К	Достоверность различий между группами (при $p\leq 0,05$)
ИЦ, у.е.	2,26±0,79	3,79±0,99	0,016
TP, мс ²	6659,88±847,94	6796,54±1051,57	0,84
LF, %	29,38±1,77	32,79±1,63	0,005
HF, %	41,74±3,48	35,22±3,49	0,009
LF/HF, у.е.	0,74±0,07	1,73±0,41	0,0001
VLF, %	28,85±2,75	31,99±2,97	0,12
ИЦ2, у.е.	8,46±1,27	8,06±1,55	0,68
TP2, мс ²	2845,39±311,75	4086,15±750,43	0,003
LF2, %	39,84±1,81	35,07±1,70	0,0002
HF2, %	15,59±1,71	16,96±1,96	0,28
LF2/HF2, у.е.	3,90±0,52	2,93±0,37	0,003
VLF2, %	44,59±2,02	47,96±2,69	0,044

Анализ структуры спектрограммы в ортостатической пробе (Таблица 6.2.8) свидетельствовал о том, что у детей группы наблюдения Б регуляция сердечного ритма на нагрузку осуществлялась за счет усиления активности симпатического отдела вегетативной нервной системы (TP, LF/HF, LF2%), которое было статистически значимо в 1,1–1,4 раза более выражено, чем в группе сравнения К ($p=0,003-0,0002$). При этом гуморально–метаболические механизмы регуляции сердечной деятельности (VLF2%) были статистически значимо ниже у детей группы наблюдения Б ($p=0,044$).

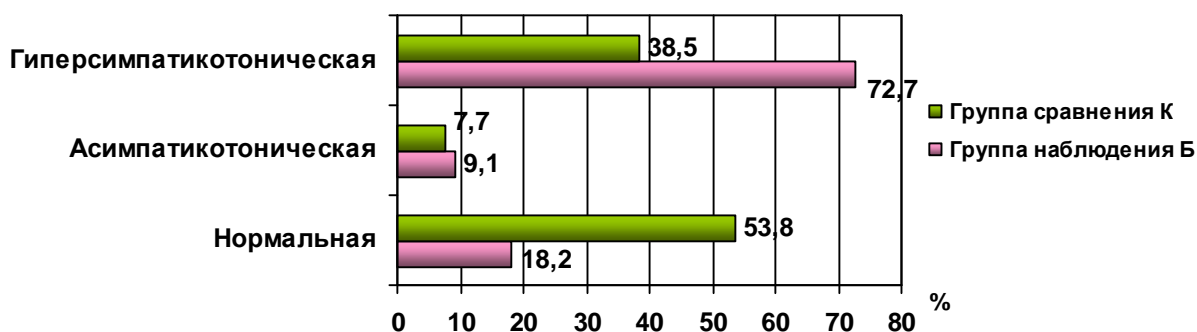


Рисунок 6.2.4 – Типы вегетативной реактивности у обследованных детей

Поведенное эхокардиографическое исследование не выявило отклонений показателей левого и правого желудочков от физиологических нормативов у обследованных детей (Таблица 6.2.9). Однако, у детей группы наблюдения Б наблюдалось снижение фракции выброса ($68,45 \pm 1,04\%$) и увеличение фракции укорочения левого желудочка ($40,68 \pm 1,56\%$) относительно показателей группы сравнения К ($70,7 \pm 1,05\%$ и $38,16 \pm 1,35\%$ соответственно, $p=0,0027-0,013$).

Таблица 6.2.9 – Морфо–функциональные показатели сердца у детей группы наблюдения Б и группы сравнения К по данным эхокардиографии ($M \pm m$)

Показатель	Группа наблюдения Б	Группа сравнения К	Достоверность различий между группами (при $p \leq 0,05$)
ФВ, %	$68,45 \pm 1,04$	$70,7 \pm 1,05$	0,0027
ФУ, %	$40,68 \pm 1,56$	$38,16 \pm 1,35$	0,013
КСР ЛЖ, мм	$24,02 \pm 0,48$	$23,05 \pm 0,65$	0,016
КДР ЛЖ, мм	$39,02 \pm 0,69$	$38,17 \pm 0,94$	0,14
КСО ЛЖ, мл	$20,57 \pm 1,06$	$18,55 \pm 1,29$	0,015
КДО ЛЖ, мл	$67,22 \pm 2,84$	$63,91 \pm 3,94$	0,16
ММЛЖ, г	$78,50 \pm 2,66$	$66,7 \pm 3,14$	0,0001
УО, мл	$46,61 \pm 1,99$	$45,27 \pm 2,88$	0,43
Ао, мм	$21,39 \pm 0,55$	$21,74 \pm 0,56$	0,36
ПЖ, мм	$13,25 \pm 0,43$	$13,4 \pm 0,44$	0,62
СДЛА, мм.рт.ст.	$10,42 \pm 1,03$	$9,50 \pm 1,80$	0,36

Также, у детей в группе наблюдения Б отмечено повышение систолической функции левого желудочка сердца (КСР и КСО ЛЖ) относительно средних значений систолического размера и объема левого желудочка сравниваемой группы ($p=0,015-0,016$). Установлено, что средний показатель мышечной массы левого желудочка у детей, проживающих в условиях воздействия металлов, был значимо в 1,2 раза больше сравниваемой группы ($p=0,0001$).

Оценка показателей тканевой доплерографии сердца показала у детей группы наблюдения Б статистически значимое увеличение максимальных скоростей раннего диастолического наполнения желудочков (E_m , E_{tr}) и снижение максимальных скоростей предсердной систолы (A_m , A_{tr}) по отношению к показателям группы сравнения К ($p=0,0001-0,041$) (Таблица 6.2.10). Отношения максимальных скоростей трансмитрального (E_m/A_m) и транстрикуспидального потоков (E_{tr}/A_{tr}) были в 1,2 раза значимо выше у детей группы наблюдения Б ($p=0,0001$).

Установлено, что практически у всех детей (92,1%), проживающих в условиях загрязнением атмосферного воздуха преимущественно металлами, регистрировались

дополнительные хорды и трабекулы в полости левого желудочка, что было в 1,3 раза чаще сравниваемой группы (70,0%, $p=0,03$).

Таблица 6.2.10 – Функциональные показатели тканевой доплерографии сердца у детей группы наблюдения Б и группы сравнения К по данным эхокардиографии ($M\pm m$)

Показатель	Группа наблюдения Б	Группа сравнения К	Достоверность различий между группами (при $p\leq 0,05$)
Ем/Ам, у.е.	2,33±0,09	1,90±0,08	0,0001
Ам, м/с	0,44±0,017	0,52±0,023	0,0001
Ем, м/с	1,00±0,032	0,96±0,024	0,041
Етр/Атр, у.е.	1,77±0,09	1,47±0,06	0,0001
Атр, м/с	0,34±0,019	0,38±0,019	0,003
Етр, м/с	0,58±0,017	0,54±0,014	0,0005

По данным ультразвукового сканирования гепатобилиарной области у 30,7% детей в группе наблюдения Б выявлены изменения печени, что было в 2,3 раза превышало показатель группы сравнения (13,3% соответственно, $p=0,003$). Увеличение размеров печени встречалось в 3,4 раза чаще у детей группы наблюдения Б ($p=0,007$) (Таблица 6.2.11). Средний вертикальный размер правой доли печени у детей в группе наблюдения Б значимо превышал аналогичный показатель группы сравнения К ($p=0,0001$) (Таблица 6.2.12). Вероятность развития изменений печени у детей в условиях аэрогенного воздействия преимущественно металлов выше в 2,9 раза, чем в группе сравнения К ($OR=2,88$; $DI=1,39-5,98$).

Таблица 6.2.11 – Результаты ультразвукового сканирования органов брюшной полости у детей группы наблюдения Б и группы сравнения К, %

Показатели	Группа наблюдения Б	Группа сравнения К	Достоверность различий между группами (при $p\leq 0,05$)
Увеличение линейных размеров печени	18,1	5,3	0,007
Диффузные изменения печени	5,4	1,3	0,13
Реактивные изменения печени	18,5	9,3	0,06
Структурные изменения поджелудочной железы	2,4	4,0	0,47
Реактивные изменения поджелудочной железы	60,5	46,7	0,039
Увеличение объема желчного пузыря	5,9	4,0	0,55
Лабильный перегиб желчного пузыря	18,5	12,0	0,20
Фиксированный перегиб желчного пузыря	17,6	21,3	0,48
Уплотнение стенки желчного пузыря	6,3	4,0	0,46
Наличие ультразвуковых признаков дисхолии	22,9	12,0	0,043
Увеличение линейных размеров селезенки	17,6	13,3	0,39

Признаки дисхолии отмечались в 22,9% случаев у детей группы наблюдения Б, что было в 1,9 раза чаще, чем в группе сравнения ($p=0,043$) (Таблица 6.2.11). Кроме того, изменение состава желчи сопровождалось увеличением среднего показателя объема желчного пузыря более выраженного у детей группы наблюдения Б по отношению к значению сравниваемой группы ($p=0,0001$) (Таблица 6.2.12).

Таблица 6.2.12 – Среднегрупповые показатели ультразвукового исследования органов брюшной полости у детей группы наблюдения Б и группы сравнения К ($M \pm m$)

Показатели	Группа наблюдения Б	Группа сравнения К	Достоверность различий между группами (при $p \leq 0,05$)
Косой вертикальный размер правой доли печени, мм	110,93±1,03	106,75±1,05	0,0001
Косой вертикальный размер левой доли печени, мм	52,78±1,04	57,32±1,08	0,53
Объем желчного пузыря, мл	12,99±0,62	12,72±0,58	0,0001
Размер головки поджелудочной железы, мм	16,98±0,27	15,01±0,44	0,0001
Размер тела поджелудочной железы, мм	9,84±0,15	8,89±0,19	0,0001
Размер хвоста поджелудочной железы, мм	17,37±0,23	15,99±0,36	0,0001
Длина селезенки, мм	87,50±0,98	92,41±0,90	0,0001
Ширина селезенки, мм	33,69±0,48	37,16±0,73	0,0001

Установлено, что вероятность развития дисхолии у детей в условиях загрязнения атмосферного воздуха преимущественно металлами выше в 2,2 раза ($OR=2,20$; $DI=1,02-4,74$), чем в группе сравнения К.

Реактивные изменения поджелудочной железы регистрировались у 60,5% детей группы наблюдения Б, что было в 1,3 раза значимо чаще группы сравнения К (46,7%, $p=0,0001$) (Таблица 6.2.11). При этом средние размеры поджелудочной железы у детей в группе наблюдения Б статистически значимо превышали аналогичные показатели группы сравнения К ($p=0,0001$) (Таблица 6.2.12). Вероятность развития реактивных изменений в поджелудочной железе у детей, проживающих в условиях аэрогенного воздействия преимущественно металлов, была выше в 1,7 раза, чем в группе сравнения К ($OR=1,75$; $DI=1,03-2,98$).

Таким образом, на территории с многокомпонентным загрязнением атмосферного воздуха преимущественно металлами практически у 90% детей регистрировалось повышенное содержание в крови ванадия и формальдегида, а у $\frac{2}{3}$ обследованных – марганца в 1,2–4,8 раза превышающие уровень группы сравнения ($p=0,0001$).

По результатам цитогенетического исследования у детей группы наблюдения Б выявлены показатели деструкции ядра, генетических нарушений в интерфазных ядрах, повышения пролиферации и ускорения процессов апоптоза клеток, которые в 1,9–12,2 превышали показатели группы сравнения ($p=0,0001-0,0016$).

В условиях многокомпонентного загрязнения атмосферного воздуха преимущественно металлами у $\frac{3}{4}$ детей установлена активация процессов свободно-радикального окисления, проявляющаяся повышением уровня гидроперекисей липидов в сыворотке крови в 1,7 раза и 8-гидрокси-2-деоксигуанозина в моче в 1,2 раза ($p=0,0001$). Вероятность повышения уровень гидроперекисей липидов была выше в 17,1 раза у детей группы наблюдения Б ($p\leq 0,05$). Об истощении антиоксидантной защиты свидетельствовало у 88,9% детей группы наблюдения Б снижение общей антиоксидантной способности сыворотки крови в 1,5 раза, в 72,5% случаев – активности супероксиддисмутазы, в 50,0% – активности каталазы, у каждого третьего ребенка – активности глутатион-S-трансферазы в 1,2 раза относительно группы сравнения К ($p=0,0001-0,0003$). Вероятность снижения общей антиоксидантной способности сыворотки крови, активности супероксиддисмутазы и каталазы была выше в 3,5–13,9 раза у детей группы наблюдения Б ($p\leq 0,05$).

Снижение показателя неспецифической реактивности (индекс соотношения лимфоцитов и моноцитов) отмечено у 45,0% детей группы наблюдения Б, у каждого четвертого ребенка – повышение неспецифической резистентности (фагоцитарный индекс) ($p=0,004-0,015$).

В условиях многокомпонентного загрязнения атмосферного воздуха преимущественно металлами у $\frac{1}{3}$ детей отмечалось нарушение гуморального звена иммунитета в виде низких уровней сывороточного IgA ($p=0,007$). При этом, вероятность снижения содержания IgA у детей группы наблюдения Б была выше в 2,4 раза ($p\leq 0,05$). На фоне снижения относительного содержания лимфоцитов в крови в 45,8% случаев выявлены нарушения клеточного иммунитета: у 16,4–17,7% детей определялось снижение процентного содержания CD4⁺-клеток и абсолютного количества CD25⁺-лимфоцитов, у 9,6% – повышение абсолютного числа CD19⁺-клеток ($p=0,045-0,001$). Кроме того, более 60,3% детей группы наблюдения Б имели снижение до 1,4 раза абсолютного и относительного содержания CD95⁺-клеток ($p=0,023-0,0001$). Об изменении функциональной активности T-лимфоцитов свидетельствовало уменьшение

в 1,6 раза количества клеток с белком p53, TNF–рецепторами и антиапоптотическим белком Bcl–2 в 36,4–81,8% случаев в группе наблюдения Б (0,011–0,0001).

Выявленные изменения иммунного статуса сопровождались развитием сенсибилизации. У 95,4% детей группы наблюдения Б отмечалось повышение до 7,6 раз эозинофильно–лимфоцитарного индекса, у 57,9% обследованных – содержания общего иммуноглобулина Е до 3,6 раза, у каждого третьего ребенка – индекса аллергизации, специфического IgE к марганцу и специфического IgG к ванадию до 3,9 раза, у каждого пятого – индекса носовой эозинофилии и специфического IgG к марганцу до 2,4 раза ($p=0,029–0,0001$). Вероятность повышения показателя носового эозинофилии у детей, проживающих на территории аэрогенного воздействия металлов, была выше в 4,6 раза ($p\leq 0,05$).

Отмечено, что в условиях многокомпонентного загрязнения атмосферного воздуха преимущественно металлами у 28,9–53,9% детей происходит развитие железодефицитного состояния, о чем свидетельствовало повышенные в 1,2 раза показатели НЖСС и ОЖСС, в 11,3% случаев снижение коэффициента насыщения трансферрина ($p=0,0007–0,0001$). У детей группы наблюдения Б вероятность увеличения НЖСС была выше в 3,2 раза, а вероятность снижения коэффициента насыщения трансферрина – в 28,7 раза, чем в группе сравнения К ($p\leq 0,05$).

Нарушения липидного обмена у детей, проживающих в условиях аэрогенного воздействия металлов, проявлялось в 27,1% случаев повышением уровня аполипопротеина А1, сопровождающееся снижением соотношения АпоВ/АпоА1, у 12,7% детей отмечалось снижение содержания лептина, а у 48,7% – увеличение С–пептида ($p=0,0001$).

Практически у всех детей группы наблюдения Б (95,5%) регистрировался повышенный уровень ионизированного кальция в крови, играющего важную роль в нервно–мышечной передаче импульса ($p=0,0001$). Вероятность повышения содержания ионизированного кальция была выше в 5,9 раза у детей в условиях аэрогенного воздействия металлов ($p\leq 0,05$). У 80,0% детей группы наблюдения Б выявлено увеличение до 1,6 раза содержания гомоцистеина, маркера сердечно–сосудистой патологии ($p=0,0001$). В 15,1% случаев отмечалось повышение активности общей креатинфосфокиназы ($p=0,05$). У 62,5% детей группы наблюдения Б уровень оксида азота превышал в 1,6 раза показатель сравниваемой группы ($p=0,0001$). Вероятность

повышения содержания оксида азота у детей, проживающих в условиях аэрогенного воздействия металлов, была выше в 7,5 раза ($p \leq 0,05$).

О нарушении нейрогуморальной регуляции на молекулярном уровне свидетельствовало снижение у 77,4% детей группы наблюдения Б в 1,4 раза содержания цАМФ и повышения в 1,2 раза уровня цГМФ у 16,9% обследованных ($p=0,0047-0,0001$). Вероятность повышения содержания цАМФ у детей, проживающих в условиях аэрогенного воздействия металлов, была выше в 4,3 раза ($p \leq 0,05$). Кроме того, установлено у детей группы наблюдения Б снижение содержания γ -аминомасляной кислоты, ингибирующего нейромедиатора, в 1,6 раза ($p=0,0022$).

Оценка функционального состояния респираторного тракта показала, что в условиях многокомпонентного загрязнения атмосферного воздуха преимущественно металлами у 43,5% детей отмечалась выраженная носовая обструкция, у 15,6% – нарушение легочной вентиляции в виде обструкции, у 10,9% – снижение объема жизненной емкости легких ($p=0,03-0,037$). Вероятность нарушения носового дыхания, развития периферической обструкции у детей в условиях аэрогенного воздействия металлов была выше в 5,1–5,9 раза, чем в группе сравнения К ($p \leq 0,05$).

В группе наблюдения Б в 39,1% случаев выявлено нарушение функции автоматизма по типу синусовой аритмии ($p=0,0001$). Вероятность наличия синусовой аритмии у них была выше в 2,3 раза ($p \leq 0,05$).

При анализе вариабельности сердечного ритма установлено, что практически у каждого третьего ребенка группы наблюдения Б встречался гиперсимпатический исходный вегетативный тонус, в $\frac{2}{3}$ – гиперсимпатикотоническая вегетативная реактивность ($p=0,0001$). Вероятность гиперсимпатикотонического ответа на изменение положения тела у детей в условиях аэрогенного воздействия металлов была в 4,3 раза выше, чем в группе сравнения К ($p \leq 0,05$).

По данным эхокардиографии у 92,1% детей, проживающих в условиях загрязнением атмосферного воздуха преимущественно металлами, регистрировались дополнительные хорды и трабекулы в полости левого желудочка ($p=0,03$). Отмечено, что для детей группы наблюдения Б были характерны диастолические нарушения функции желудочков за счет снижения скорости предсердного сокращения и увеличения скорости раннего наполнения желудочков ($p=0,041-0,0001$).

Установлено, что практически у $\frac{1}{3}$ детей, проживающих в условиях загрязнением атмосферного воздуха преимущественно металлами, встречались изменения печени в виде увеличения ее размеров, а у каждого пятого ребенка отмечались признаки дисхолии в желчном пузыре ($p=0,043-0,007$). Вероятность развития изменений печени и дисхолии у детей, проживающих в условиях аэрогенного воздействия преимущественно металлов, была выше в 2,2–2,9 раза, чем в группе сравнения К ($p\leq 0,05$). В 60,5% случаев у детей группы наблюдения Б регистрировались реактивные изменения поджелудочной железы ($p=0,0001$), при этом вероятность развития реактивных изменений в поджелудочной железе у детей в условиях аэрогенного воздействия металлов была выше в 1,7 раза ($p\leq 0,05$).

6.3. Особенности развития болезней органов дыхания и коморбидной патологии у детей в условиях многокомпонентного аэрогенного загрязнения, содержащего органические предельные спирты, альдегиды, взвешенные вещества

Количественная оценка контаминации биосред техногенными химическими веществами по результатам химико–аналитических исследований показала, что среднее содержание метилового спирта в крови в 1,4 раза (70,8% проб) статистически значимо превысило показатель группы сравнения К ($p=0,0001$) и в 1,8 раза фоновые значения ($p<0,05$) (Таблица 6.3.1).

Таблица 6.3.1 – Содержание химических соединений в крови детей группы наблюдения В и группы сравнения К ($M\pm m$), мг/дм³

Вещество	Фоновый уровень	Группа наблюдения В	Группа сравнения К	Доля проб в группе наблюдения с показателем выше группы сравнения (%)	Достоверность различий между группами (при $p\leq 0,05$)
Бензол	0	0,00046±0,0001*	0,00014±0,00009	29,7	0,0001
Толуол	0	0,00095±0,0001*	0,0004±0,00017	79,7	0,0001
Фенол	0,0037–0,01	0,039±0,004*	0,0044±0,0018	83,9	0,0005
Формальдегид	0,005–0,0076	0,015±0,002*	0,0027±0,0007	91,2	0,0001
Метиловый спирт	0,307–0,369	0,672±0,051*	0,47±0,052	70,8	0,0001

* достоверность различий с фоновым уровнем ($p<0,05$)

Средняя концентрация формальдегида в крови детей группы наблюдения В статистически значимо отличалась от фоновых значений и уровня сравниваемой группы (кратность превышения в 1,9 раза и 5,6 раза соответственно, $p=0,0001$). Доля проб с

повышенным содержанием формальдегида составила 91,2% от общего количества исследованных проб.

На фоне выше перечисленных веществ средние концентрации бензола и толуола в крови детей группы наблюдения В в 2,4–3,3 раза статистически значимо превышали показатели группы сравнения К ($p=0,0001$). Доля проб с повышенным содержанием бензола и толуола относительно сравниваемой группы составила 29,7–79,7% от общего количества исследованных проб. Среднее содержание фенола в крови детей группы наблюдения В было в 8,9 раза значимо выше показателя группы сравнения (83,9% проб, $p=0,0005$) и в 3,9 раза фонового уровня ($p<0,05$).

Исследование риноцитогаммы показало, что пробы с повышенным индексом эозинофилии у детей группы наблюдения В (9,1%) регистрировались в 1,8 раза чаще группы сравнения К (5,1%, $p=0,34$) (Таблица А.3).

При исследовании системы крови и процессов кроветворения выявлено повышение среднего объема эритроцита (MCV) у детей группы наблюдения В относительно показателя сравниваемой группы ($85,39\pm 3,04$ фл. и $78,08\pm 0,54$ фл. соответственно, $p=0,0001$) (Таблица А.3). Установлено, что вероятность повышения MCV у детей в условиях аэрогенного воздействия органических предельных спиртов, альдегидов и взвешенных веществ была выше в 4,5 раза, чем в группе сравнения К ($OR=4,50$; $DI=1,04-19,50$). При оценке морфологии клеток индекс анизицитоза эритроцитов был статистически значимо ниже в группе наблюдения В ($p=0,033$). Частота проб крови в группе наблюдения В со сниженным индексом составило 45,2%, что было в 1,2 раза чаще группы сравнения К ($p=0,19$). Показатели лейкоцитарного звена крови статистически значимо не различались между группами (Таблица А.3).

Оценка биохимических показателей показала наличие функциональных нарушений гепатобилиарной системы, проявляющейся повышением содержания общего билирубина в крови детей группы наблюдения В относительно показателя группы сравнения К в 1,2 раза ($p=0,01$), в у 8,8% обследованных уровень превышал до 2,1 раза физиологические значения (Таблица А.3).

При анализе обмена железа отмечено статистически значимое снижение общей и ненасыщенной железосвязывающей способности сыворотки крови у детей группы наблюдения В по отношению к показателям сравниваемой группы ($p=0,0001$). При этом каждый третий ребенок группы наблюдения В имел низкие уровни ОЖСС и НЖСС

($p=0,001-0,0001$). Установлено, что вероятность снижения НЖСС у детей в условиях аэрогенного воздействия органических предельных спиртов, альдегидов и взвешенных веществ выше в 15,7 раза, чем в группе сравнения К ($OR=15,71$; $DI=2,00-123,23$).

Анализ белковых фракций, полученных методом электрофореза (Таблица А.3), выявил повышение среднего содержания $\alpha 2$ -глобулинов и снижение среднего количества γ -глобулинов в сыворотке детей группы наблюдения В в 1,2 раза относительно показателя сравниваемой группы ($p=0,0006-0,001$).

Изучение липидного спектра показало, что практически все средние показатели у обследованных детей соответствовали нормативным значениям (Таблица А.3). Отмечено, что при повышении уровня аполипопротеина А1 в 1,2 раза относительно показателя группы сравнения К ($p=0,0001$), у 22,6% детей группы наблюдения В имело место снижение содержания аполипопротеина В, в сравниваемой группе таких детей было в 3,4 раза меньше ($p=0,04$). При этом сам показатель АпоВ/АпоА1 у детей группы наблюдения В был статистически значимо в 1,2 раза ниже физиологической нормы и показателя сравниваемой группы ($p=0,0015-0,0001$). Следует подчеркнуть, что у 3 детей группы наблюдения В (1,6%) в сыворотке крови присутствовали липопротеиды очень низкой плотности на уровне $1,00 \pm 0,40$ ммоль/дм³, а индекс атерогенности составил $2,04 \pm 0,80$ у.е.

У детей группы наблюдения В выявлены признаки активности воспалительного процесса в виде увеличения уровня СРБ в 1,3 раза по отношению к физиологической норме ($p=0,0001$) и в 1,1 раза к показателю группы сравнения К ($p=0,005$) (Таблица А.3). У 68,9% детей на территории загрязнения атмосферного воздуха органическими предельными спиртами, альдегидами и взвешенными веществами уровень СРБ составил $4,84 \pm 0,51$ мг/дм³, что было в 1,2 раза выше аналогичного значения сравниваемой группы ($4,08 \pm 0,23$ мг/дм³, $p=0,007$).

Активность общей креатинфосфокиназы превышала физиологическую норму у детей 11,3% группы наблюдения В ($261,5 \pm 17,38$ Е/дм³, $p=0,0001$), в группе сравнения К таких детей было в 3,3 раза меньше ($p=0,16$).

Оценка микроэлементного состава в крови показала, что содержание кальция у детей группы наблюдения В статистически значимо превышало аналогичный показатель у детей в группе сравнения К ($p=0,00003$), а у 8,2% уровень его был выше физиологической нормы (Таблица А.3). Средний уровень ионизированного кальция в

крови у детей группы наблюдения В составил $1,22 \pm 0,03$ ммоль/дм³, превысив статистически значимо физиологические значения ($p=0,0001$) и показатель группы сравнения К ($1,13 \pm 0,005$ ммоль/дм³, $p=0,0001$). Пробы с повышенным содержанием определялись у 96,6% детей группы наблюдения В, что было в 1,2 раза чаще сравниваемой группы ($p=0,003$).

Изучение показателей окислительной деградации липидов клеточных мембран показало статистически значимо повышение в 1,1–1,5 раза среднего содержания гидроперекисей липидов в сыворотке крови детей группы наблюдения В относительно нормативных значений и показателя группы сравнения К ($p=0,0001$) (Таблица А.3). У 63,4% детей группы наблюдения В отмечался повышенный уровень данного показателя, в группе сравнения К таких детей было в 4,4 раза меньше (14,3%, $p=0,0001$). Установлено, что вероятность повышения гидроперекисей липидов у детей в условиях аэрогенного воздействия органических предельных спиртов, альдегидов и взвешенных веществ выше в 10,4 раза, чем в группе сравнения К ($OR=10,38$; $DI=4,23-25,44$). Уровень малонового диальдегида в плазме крови в группе наблюдения В был в 1,2 раза выше физиологического предела ($p=0,0001$), а 66,7% детей этой группы наблюдения имели повышенную концентрацию МДА.

Исследование ферментов и общих показателей антиоксидантной защиты показало, что значение общей антиоксидантной активности плазмы крови у детей группы наблюдения В было ниже физиологической нормы ($p=0,001$), однако статистически значимых межгрупповых различий не отмечено ($p=0,86$) (Таблица А.3). Активность супероксиддисмутазы в сыворотке крови детей группы наблюдения В была в среднем ниже установленных нормативов и показателя группы сравнения К. Пониженная активность СОД регистрировалась в 1,7 раза чаще в группе наблюдения В ($p=0,02$). Вероятность снижения активности СОД у детей в условиях аэрогенного воздействия органических предельных спиртов, альдегидов и взвешенных веществ была выше в 3,0 раза группы сравнения К ($OR=3,03$; $DI=1,16-7,89$). Выявлено статистически значимое снижение в 1,6 раза активности глутатион-S-трансферазы в сыворотке крови детей группы наблюдения В относительно уровня сравниваемой группы ($p=0,01$). Сниженная активность ГлST в сыворотке крови был зафиксирован в 3,1 раза чаще в группе наблюдения В (41,7% против 13,6% в группе сравнения К, $p=0,03$). Вероятность понижения активности ГлST у детей в условиях аэрогенного воздействия органических

предельных спиртов, альдегидов и взвешенных веществ выше в 4,5 раза, чем в группе сравнения К (OR=4,52; DI=1,05–19,54). Отмечено, что активность глутатионпероксидазы ниже нормативных значений встречался только у детей группы наблюдения В (13,9%). Кроме того, средние значения активности каталазы в группе наблюдения В были статистически значимо в 1,2–1,3 раза ниже физиологической нормы и показателя сравниваемой группы ($p=0,0001$), а низкий уровень активности каталазы регистрировался в 3,4 раза чаще у детей группы В ($p=0,0001$). Установлено, что вероятность снижения активности каталазы у детей в условиях аэрогенного воздействия органических предельных спиртов, альдегидов и взвешенных веществ была выше в 8,7 раза, чем в группе сравнения К (OR=8,75; DI=2,36–32,47).

Исследование показателей иммунитета (Таблица А.3) показало, что среди факторов естественной резистентности повышенные значения процента фагоцитоза и фагоцитарного индекса встречались в 1,3–1,6 раза чаще у детей группы наблюдения В ($p=0,22–0,16$). Также, у 29,9% детей группы наблюдения В содержание сывороточного иммуноглобулина А ниже физиологических значений ($0,99\pm 0,04$ г/дм³), что было в 1,6 раза статистически значимо чаще группы сравнения ($p=0,039$). Вероятность снижения IgA у детей в условиях аэрогенного воздействия техногенных химических веществ была выше в 1,8 раза, чем в группе сравнения К (OR=1,85; DI=1,03–3,35). У 42,2–43,9% обследованных детей в сравниваемых группах имели сниженный уровень общего иммуноглобулина G. Оценка клеточных субпопуляций лимфоцитов показала, что у 15,8% детей группы наблюдения В наблюдалось снижение процентного содержания CD4⁺-клеток, в 10,5% случаев – повышение абсолютного количества CD56⁺-клеток относительно физиологического уровня в отличие от показателей группы сравнения ($p=0,07–0,20$). Выявлено, что только у каждого четвертого ребенка группы наблюдения В регистрировался сниженный абсолютный уровень CD25⁺-клеток (26,3%, $p=0,01$). Низкое абсолютное и относительное содержание CD95⁺-клеток встречалось практически у 57,9–63,2% детей группы наблюдения В, что было значимо чаще сравниваемой группы ($p=0,04–0,0001$).

Изучение маркеров функциональной активности Т-лимфоцитов (Таблица А.3) показало статистически значимое снижение у детей группы наблюдения В количества клеток с антиапоптотическим белком Bcl-2, белком p53 и TNF-рецепторами в 1,3–1,7 раза относительно физиологической нормы ($p=0,0001$) и в 1,2–1,8 раза – показателей

группы сравнения ($p=0,06-0,0003$). Низкое содержание этих клеток регистрировалось в 57,9–84,2% случаев только у детей в группе наблюдения В.

У детей группы наблюдения В содержание медиаторов межклеточной иммунной регуляции находилось в пределах физиологических значений, при этом уровень ИЛ–4, ИЛ–6, ИЛ–8 и IFN– γ был статистически в раза выше сравниваемой группы ($p=0,019-0,0001$) (Таблица А.3). В 21,4–41,7% случаев только у детей в условиях загрязнения атмосферного органическими предельными спиртами, альдегидами и взвешенными веществами регистрировалось повышенное содержание ИЛ–6, ИЛ–8, ИЛ–10 ($p=0,09-0,01$).

В условиях многокомпонентного аэрогенного загрязнения, содержащего органические предельные спирты, альдегиды, взвешенные вещества, у детей отмечается развитие сенсibilизации: повышение содержания общего иммуноглобулина Е значимо выше в 1,9 раза относительно возрастной нормы ($p=0,0001$) и в 1,1 раза показателя группы сравнения К ($p=0,19$) (Таблица А.3). У 49,8% детей группы наблюдения В уровень IgE составил ($347,19 \pm 31,17$ МЕ/см³), превысив аналогичный показатель в группе сравнения в 1,2 раза ($p=0,0001$). Уровень специфического IgE к формальдегиду был в 1,2 раза выше группы сравнения ($p=0,43$). Повышение индекса алергизации относительно показателя группы сравнения К выявлено у 36,4% детей группы наблюдения В ($p=0,014$).

Содержание кортизол, кортикотропина у детей группы наблюдения В находилось в пределах физиологического уровня, однако в 12,3% случаев отмечались повышенные показатели кортизола, что было в 2,4 раза чаще сравниваемой группы К ($p=0,12$) (Таблица А.3).

По данным ПАРП 59,2–52,9% обследованных детей имели нарушение носового дыхания. Отмечено снижение среднего суммарного сопротивления в 1,8 раза у детей группы наблюдения В относительно показателя группы сравнения ($p=0,0001$) (Таблица 6.3.2).

Таблица 6.3.2 – Среднегрупповые показатели риноманометрии детей группы наблюдения В и группы сравнения К ($M \pm m$)

Показатели	Группа наблюдения В	Группа сравнения К	Достоверность различий между группами (при $p \leq 0,05$)
Суммарная общая скорость потока с обеих сторон, см ³ /с	575,53±19,58	587,75±28,16	0,46
Суммарное сопротивление, Па/см ³ /с	5,47±0,55	9,77±1,24	0,0001

Оценка степени нарушения дыхательной функции носа (Рисунок 6.3.1), выявила признаки легкой обструкции только в группе наблюдения В (9,7%, $p=0,06$), выраженное снижение носовой проходимости встречалось в этой группе в 1,4 раза чаще, чем в группе сравнения ($p=0,42$).

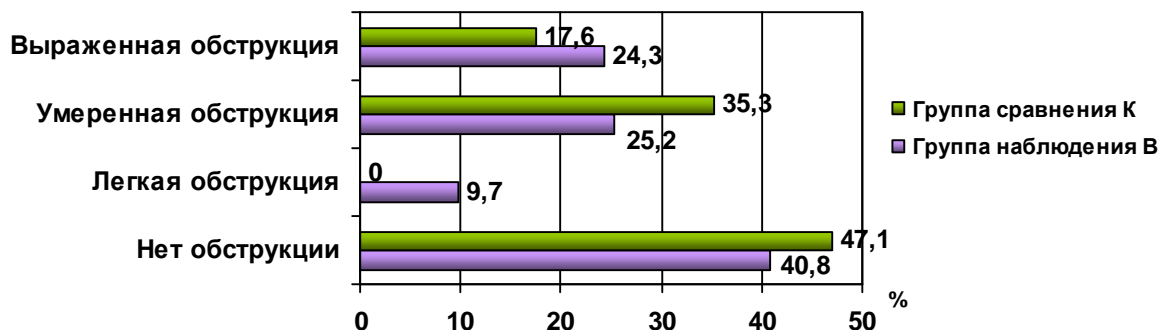


Рисунок 6.3.1 – Нарушение дыхательной функции носа у обследованных детей

Спирометрическая оценка среднегрупповых показателей установила их соответствие нормативным значениям (Таблица 6.3.3). Однако, в 10,6% случаев у детей группы наблюдения В выявлено снижение жизненной емкости легких, которое встречалось в 3,9 раза статистически значимо реже в сравниваемой группы ($p=0,04$).

Таблица 6.3.3 – Среднегрупповые показатели спирографии детей группы наблюдения В и группы сравнения К ($M \pm m$), %

Показатели	Норма	Группа наблюдения В	Группа сравнения К	Достоверность различий между группами (при $p \leq 0,05$)
FVC	112–88	96,74 \pm 1,41	88,00 \pm 1,79	0,0001
FEV 1	112–88	99,73 \pm 1,65	88,73 \pm 3,01	0,0001
Индекс Тиффно	120–78	104,32 \pm 0,83	106,89 \pm 1,26	0,0008
PEF	118–82	91,43 \pm 1,56	88,96 \pm 3,02	0,14
MEF 75	118–87	96,19 \pm 2,19	95,84 \pm 2,62	0,83
MEF 50	120–84	92,58 \pm 2,09	92,73 \pm 3,36	0,94
MEF 25	129–79	91,27 \pm 2,78	104,33 \pm 2,42	0,0001
SVC	113–87	96,03 \pm 1,49	88,39 \pm 2,58	0,0001

Получено достоверное снижение объемных скоростных показателей в момент выдоха, отражающих проходимость периферических бронхов (MEF 25), у детей группы наблюдения В в 1,1 раза по отношению к группе сравнения К ($p=0,0001$). Практически у каждого пятого ребенка (19,2%) в группе наблюдения В отмечались нарушения внешнего дыхания, что было в 3,6 раза значимо чаще сравниваемой группы (5,4%, $p=0,043$) (Рисунок 6.3.2).

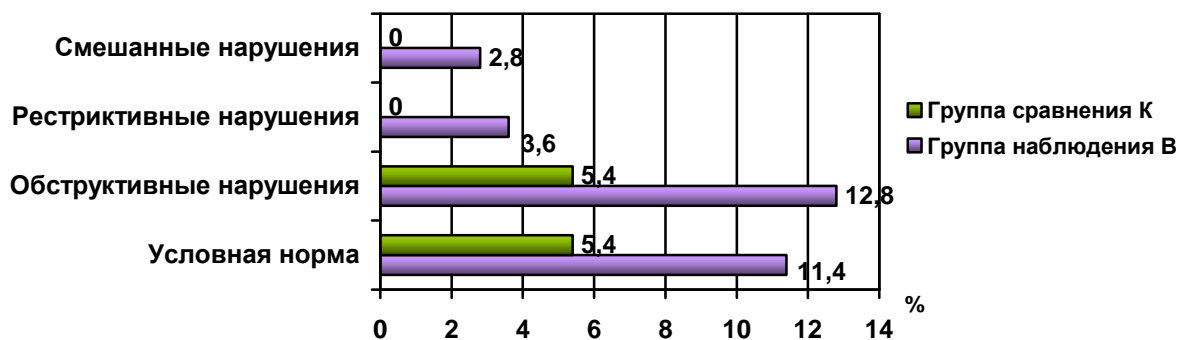


Рисунок 6.3.2 – Функциональные нарушения вентиляции легких у обследованных детей

Обструкция дыхательных путей встречалась в 2,4 раза чаще в группе наблюдения В ($p=0,09$). Признаки легочной рестрикции и смешанные нарушения регистрировались в единичных случаях только у детей, проживающих в условиях загрязнения атмосферного воздуха органическими предельными спиртами, альдегидами и взвешенными веществами ($p=0,24-0,30$).

По результатам оценки показателей импульсной осциллометрии выявлено, что у детей группы наблюдения В отмечается статистически значимое повышение в 1,5 раза относительной частотной зависимости (Δ ($Rrs5-Rrs20$)) ($p=0,0001$) при смещении резонансной частоты (Fr) в область высоких частот ($p=0,0001$) (Таблица 6.3.4).

Таблица 6.3.4 – Среднегрупповые показатели импульсной осциллометрии у детей группы наблюдения В и группы сравнения К ($M \pm m$)

Показатели	Группа наблюдения В	Группа сравнения К	Достоверность различий между группами (при $p \leq 0,05$)
Zrs, кПа/л/с	0,67±0,02	0,65±0,06	0,52
Rrs5, кПа/л/с	0,63±0,02	0,61±0,05	0,46
Rrs 20, кПа/л/с	0,42±0,01	0,45±0,04	0,14
Xrs 5, кПа/л/с	-0,21±0,01	-0,20±0,02	0,37
Δ ($Rrs5-Rrs20$), %	56,19±8,31	38,56±13,84	0,029
Δ Xrs 5, кПа/л/с	-0,009±0,02	-0,02±0,03	0,54
Fr, Гц	19,19±0,38	17,71±0,49	0,0001

Обструкция периферических бронхов выявлена у практически каждого четвертого ребенка группы наблюдения В, что было в 4,9 раза статистически значимо чаще сравниваемой группы (23,6% и 4,8% соответственно, $p=0,008$). Признаки смешанных обструктивных нарушений регистрировались только у 2 детей в группе наблюдения В (1,8%). Вероятность развития вентиляционной обструкции у детей в условиях аэрогенного воздействия органических предельных спиртов, альдегидов и

взвешенных веществ была выше в 6,9 раза, чем в группе сравнения К (OR=6,91; DI=1,57–30,49).

При оценке результатов проведенного электрокардиографического исследования в группе наблюдения В установлена тенденция к расширению комплекса QRS (Таблица 6.3.5), при этом ширина комплекса QRS 0,09 сек и более регистрировалась в 1,3 раза чаще сравниваемой группы ($p=0,39$).

Таблица 6.3.5 – Среднегрупповые показатели электрокардиограммы у детей группы наблюдения В и группы сравнения К ($M \pm m$)

Показатели	Физиологическое значение	Группа наблюдения В	Группа сравнения К	Достоверность различий между группами (при $p \leq 0,05$)
ЧСС, уд в мин	72–105	81,78±0,95	85,05±1,56	0,08
Угол альфа, градус	30–90	68,19±1,19	70,36±1,98	0,36
Зубец Р, сек	0,080– 0,095	0,081±0,0006	0,080±0,0013	0,17
Интервал PQ, сек	0,11–0,18	0,126±0,0011	0,124±0,0022	0,39
Комплекс QRS, сек	0,060–0,085	0,081±0,0033	0,078±0,0013	0,09
Интервал QT, сек	0,30–0,39	0,346±0,002	0,338±0,003	0,027
Интервал QTс, сек	0,31–0,39	0,342±0,005	0,31±0,006	0,0001

У 22,5% детей группы наблюдения В отмечались нарушения функции автоматизма сердца в виде синусовой аритмии, которые встречались в 1,8 раза статистически значимо реже в сравниваемой группы (12,3%, $p=0,047$). Кроме того, в 4,5% случаев только у детей группы наблюдения В регистрировались нарушения внутрижелудочковой проводимости ($p=0,05$). Вероятность развития синусовой аритмии у детей в условиях аэрогенного воздействия органических предельных спиртов, альдегидов и взвешенных веществ была выше в 2,10 раза, чем в группе сравнения К (OR=2,10; DI=1,02–4,35).

Анализ показателей кардиоритмографии показал, что для большинства обследованных детей (36,2–42,3%) был характерен эйтонический исходный вегетативный тонус (Рисунок 6.3.3). Следует отметить, что у детей группы наблюдения В ваготония встречалась в 1,3 раза чаще группы сравнения ($p=0,33$).

Анализ variability сердечного ритма выявил, что у детей группы наблюдения В повышение активности парасимпатического отдела вегетативной нервной системы в регуляции сердечной деятельности (M_0 , HF%), были в 1,1–1,2 раза выше показателей группы сравнения К ($p=0,0006–0,0001$) (Таблица 6.3.6 и 6.3.7).

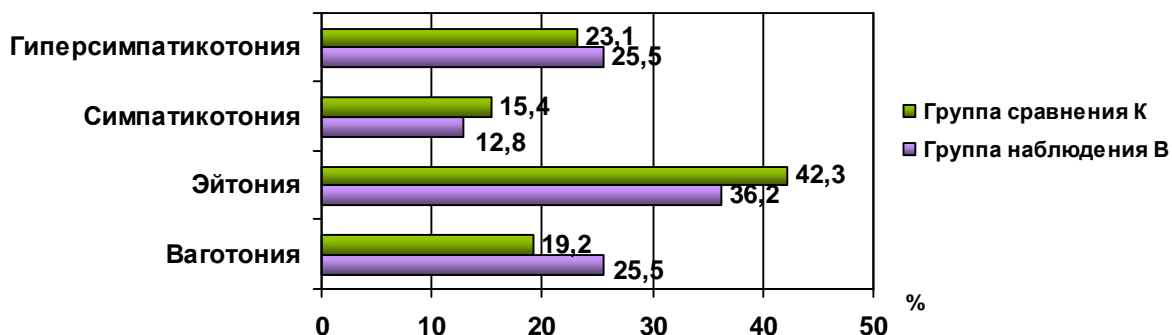


Рисунок 6.3.3 – Исходный вегетативный тонус у обследованных детей

Показатель вариационного размаха у детей, проживающих в условиях неблагоприятной среды обитания, был статистически значимо выше в 1,2 раза физиологического уровня ($p=0,0001$), повышенный показатель регистрировался у 52,9% детей и превышал значения сравниваемой группы в 1,3 раза ($0,84\pm 0,12$ сек и $0,66\pm 0,14$ сек, $p=0,044$) (Таблица 6.3.6). У детей группы наблюдения В отмечено повышение активности симпатической нервной системы (АМо) в 1,2 раза относительно физиологических значений ($p=0,0001$).

Таблица 6.3.6 – Показатели вариационной пульсометрии по Р.М.Баевскому у детей группы наблюдения В и группы сравнения К ($M\pm m$) при $p\leq 0,05$

Показатель	Физиологические значения	Группа наблюдения В	Группа сравнения К	p^*	p^{1*}
ИН1, у.е.	32–109	$69,75\pm 6,72$	$91,11\pm 12,89$	–	0,0033
АМо, %	15–28	$34,89\pm 1,19$	$36,75\pm 2,94$	0,0001	0,23
ВПР, у.е.	0,25–0,6	$3,64\pm 0,23$	$4,11\pm 0,49$	0,0001	0,08
Дх, сек	0,18–0,42	$0,52\pm 0,04$	$0,47\pm 0,05$	0,0001	0,12
ИВР, у.е.	35–145	$96,18\pm 8,02$	$118,71\pm 25,58$	–	0,09
Мо, сек	0,59–0,76	$0,75\pm 0,015$	$0,69\pm 0,026$	–	0,0001
ПАРП, у.е.	15–50	$49,87\pm 2,38$	$55,92\pm 5,24$	–	0,034
ИН2/ИН1	0,5–3,0	$2,43\pm 0,18$	$2,53\pm 0,41$	–	0,65

p^* – достоверность различий между нормой и группой наблюдения;

p^{1*} – достоверность различий между группой наблюдения и группой сравнения

Спектральный анализ вегетативной регуляции сердечного ритма (Таблица 6.3.7) показал у детей группы наблюдения В преобладание парасимпатических влияний: показатель LF/HF был в 1,8 раза статистически значимо ниже значений сравниваемой группы ($p=0,0003$). Уровни активности симпатических центров продолговатого мозга (LF%) и гуморально–метаболических механизмов регуляции (VLF%) были статистически значимо ниже в группе наблюдения В ($p=0,0004–0,041$).

Таблица 6.3.7 – Показатели спектрального анализа вегетативной регуляции сердца у детей группы наблюдения В и группы сравнения К (M±m)

Показатель	Группа наблюдения В	Группа сравнения К	Достоверность различий между группами (при $p \leq 0,05$)
ИЦ, у.е.	3,19±1,05	3,79±0,99	0,40
TP, мс ²	6781,75±546,66	6796,54±1051,57	0,98
LF, %	29,46±0,89	32,79±1,63	0,0004
HF, %	41,86±1,61	35,22±3,49	0,0006
LF/HF, у.е.	0,97±0,09	1,73±0,41	0,0003
VLF, %	28,69±1,37	31,99±2,97	0,041
ИЦ2, у.е.	8,01±1,83	8,06±1,55	0,97
TP2, мс ²	5374,79±1120,75	4086,15±750,43	0,06
LF2, %	39,05±1,07	35,07±1,70	0,0001
HF2, %	21,58±1,47	16,96±1,96	0,0002
LF2/HF2, у.е.	3,03±0,25	2,93±0,37	0,65
VLF2, %	39,95±1,48	47,96±2,69	0,0001

Оценка показателей кардиоинтервалографии после клиноортостатической пробы показала, что у 43,6% детей группы наблюдения В встречалась гиперсимпатикотоническая вегетативная реактивность, что было в 1,1 раза чаще сравниваемой группы ($p=0,49$) (Рисунок 6.3.4). Асимпатикотонический тип вегетативной реактивности также преобладал в 1,8 раза в группе наблюдения В ($p=0,20$).

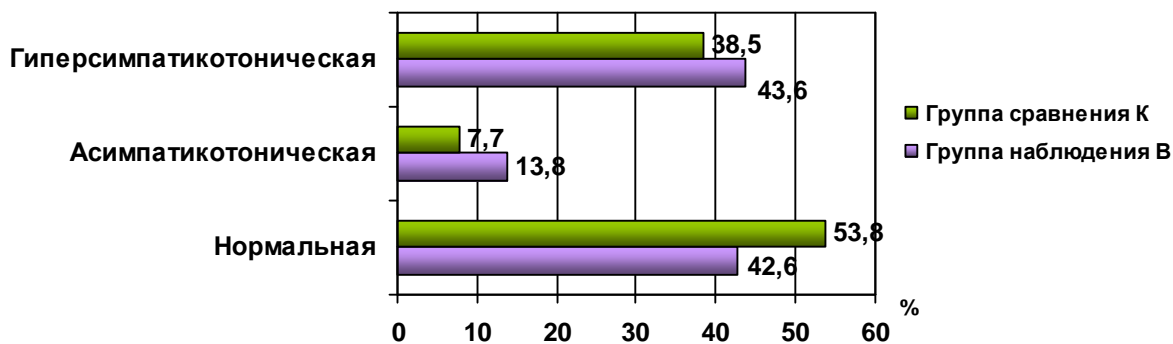


Рисунок 6.3.4 – Типы вегетативной реактивности у обследованных детей

Показатели спектрограммы при проведении ортостатической пробы (Таблица 6.3.7) свидетельствовали о том, что у детей группы наблюдения В регуляция сердечного ритма на нагрузку осуществлялась за счет усиления активности симпатического отдела вегетативной нервной системы (LF2%), которое было статистически значимо в 1,1 раза более выражено, чем в группе сравнения К ($p=0,0001$). При этом, уровень парасимпатической регуляции сердечного ритма (HF2%) также был статистически значимо выше в 1,3 раза, чем в сравниваемой группе ($p=0,0002$). Отмечено, что нейро-

гуморальный и метаболический механизмы регуляции сердечной деятельности (VLF2%) были статистически значимо в 1,2 раза ниже у детей группы наблюдения В ($p=0,0001$).

По данным эхокардиографии показатели левого и правого желудочков у обследованных детей соответствовали возрастным нормативам (Таблица 6.3.8). Следует подчеркнуть, что у детей группы наблюдения В выявлено снижение фракции выброса ($68,51\pm 0,56\%$) по отношению к показателю группы сравнения К ($70,7\pm 1,05\%$, $p=0,0003$).

Таблица 6.3.8 – Морфо–функциональные показатели сердца у детей группы наблюдения В и группы сравнения К по данным эхокардиографии ($M\pm m$)

Показатель	Группа наблюдения В	Группа сравнения К	Достоверность различий между группами (при $p\leq 0,05$)
ФВ, %	$68,51\pm 0,56$	$70,7\pm 1,05$	0,0003
ФУ, %	$37,88\pm 0,64$	$38,16\pm 1,35$	0,68
КСР ЛЖ, мм	$23,53\pm 0,37$	$23,05\pm 0,65$	0,19
КДР ЛЖ, мм	$37,67\pm 0,61$	$38,17\pm 0,94$	0,36
КСО ЛЖ, мл	$19,79\pm 0,83$	$18,55\pm 1,29$	0,09
КДО ЛЖ, мл	$62,30\pm 2,34$	$63,91\pm 3,94$	0,47
ММЛЖ, г	$70,20\pm 2,26$	$66,7\pm 3,14$	0,07
УО, мл	$43,01\pm 1,69$	$45,27\pm 2,88$	0,17
Ао, мм	$21,24\pm 0,46$	$21,74\pm 0,56$	0,16
ПЖ, мм	$13,39\pm 0,55$	$13,4\pm 0,44$	0,98
СДЛА, мм.рт.ст.	$11,72\pm 1,28$	$9,50\pm 1,80$	0,034

Установлено, что систолическое давление в легочной артерии у детей группы наблюдения В было значимо в 1,2 раза выше сравниваемой группы ($p=0,034$).

Оценка показателей тканевой доплерографии сердца выявила у детей группы наблюдения В статистически значимое снижение скорости предсердной систолы и максимальной скорости раннего диастолического наполнения левого желудочка в 1,1–1,2 раза ($p=0,0028–0,0001$), а также скорости предсердного сокращения правого желудочка в 1,2 раза по отношению к показателям группы сравнения К ($p=0,0001$) (Таблица 6.3.9).

Таблица 6.3.9 – Функциональные показатели тканевой доплерографии сердца у детей группы наблюдения В и группы сравнения К по данным эхокардиографии ($M\pm m$)

Показатель	Группа наблюдения В	Группа сравнения К	Достоверность различий между группами (при $p\leq 0,05$)
Ем/Ам, у.е.	$2,15\pm 0,14$	$1,90\pm 0,08$	0,0025
Ам, м/с	$0,44\pm 0,017$	$0,52\pm 0,023$	0,0001
Ем, м/с	$0,89\pm 0,039$	$0,96\pm 0,024$	0,0028
Етр/Атр, у.е.	$1,75\pm 0,09$	$1,47\pm 0,06$	0,0001
Атр, м/с	$0,32\pm 0,014$	$0,38\pm 0,019$	0,0001
Етр, м/с	$0,54\pm 0,019$	$0,54\pm 0,014$	1,00

Отношения максимальных скоростей трансмитрального (E_m/A_m) и транстрикуспидального потоков (E_{tr}/A_{tr}) у детей в условиях аэрогенного воздействия органических предельных спиртов, альдегидов и взвешенных веществ были в 1,2 раза значимо выше, чем в сравниваемой группе ($p=0,0001-0,0025$).

Дополнительные хорды и трабекулы в полости левого желудочка диагностировались в 69,5–70,0% случаев и не имели значимых межгрупповых различий. У каждого пятого ребенка (20,0%), проживающего в условиях аэрогенного воздействия органических предельных спиртов, альдегидов и взвешенных веществ, выявлена преходящая диастолическая дисфункция правого желудочка, которая отсутствовала в группе сравнения К ($p=0,02$).

Сравнительный анализ результатов ультразвукового сканирования органов брюшной полости показал, что в группе наблюдения В количество детей с изменениями печени было в 2,4 раза больше, чем в группе сравнения (32,5% и 13,3% соответственно, $p=0,001$) (Таблица 6.3.10).

Таблица 6.3.10 – Результаты ультразвукового сканирования органов брюшной полости у детей группы наблюдения В и группы сравнения К, %

Показатели	Группа наблюдения В	Группа сравнения К	Достоверность различий между группами (при $p \leq 0,05$)
Увеличение линейных размеров печени	12,9	5,3	0,07
Диффузные изменения печени	2,2	1,3	0,63
Реактивные изменения печени	21,2	9,3	0,021
Структурные изменения поджелудочной железы	14,3	4,0	0,016
Реактивные изменения поджелудочной железы	67,1	46,7	0,002
Увеличение объема желчного пузыря	15,2	4,0	0,011
Лабильный перегиб желчного пузыря	24,2	12,0	0,025
Фиксированный перегиб желчного пузыря	18,6	21,3	0,61
Уплотнение стенки желчного пузыря	13,8	4,0	0,02
Наличие ультразвуковых признаков дисхолии	38,9	12,0	0,0001
Увеличение линейных размеров селезенки	12,9	13,3	0,93

Реактивные изменения печени встречались у каждого пятого ребенка группы наблюдения В, что было в 2,3 раза значимо чаще сравниваемой группы ($p=0,021$). Средний линейный размер правой доли печени у детей в группе наблюдения В статистически значимо превышал аналогичный показатель группы сравнения К

($p=0,0001$) (Таблица 6.3.11). При этом, вероятность развития изменений печени у детей в условиях аэрогенного воздействия органических предельных спиртов, альдегидов и взвешенных веществ, была выше в 3,1 раза, а реактивных изменений – в 2,6 раза, чем в группе сравнения К ($OR=3,13$; $DI=1,52-6,42$ и $OR=2,62$; $DI=1,13-6,06$, соответственно).

Таблица 6.3.11 – Среднегрупповые показатели ультразвукового исследования органов брюшной полости у детей группы наблюдения В и группы сравнения К ($M \pm m$)

Показатели	Группа наблюдения В	Группа сравнения К	Достоверность различий между группами (при $p \leq 0,05$)
Косой вертикальный размер правой доли печени, мм	112,14 \pm 0,92	106,75 \pm 1,05	0,0001
Косой вертикальный размер левой доли печени, мм	57,89 \pm 0,71	57,32 \pm 1,08	0,38
Объем желчного пузыря, мл	15,77 \pm 0,78	12,72 \pm 0,58	0,0001
Размер головки поджелудочной железы, мм	16,26 \pm 0,28	15,01 \pm 0,44	0,0001
Размер тела поджелудочной железы, мм	9,52 \pm 0,14	8,89 \pm 0,19	0,0001
Размер хвоста поджелудочной железы, мм	17,08 \pm 0,19	15,99 \pm 0,36	0,0001
Длина селезенки, мм	93,40 \pm 1,29	92,41 \pm 0,90	0,21
Ширина селезенки, мм	37,96 \pm 0,95	37,16 \pm 0,73	0,18

Лабильные перегибы желчного пузыря встречались практически у каждого четвертого ребенка группы наблюдения В, что было в 2,0 раза чаще группы сравнения К (24,2% и 12,0% соответственно, $p=0,025$) (Таблица 6.3.10). Увеличение объема желчного пузыря отмечалось в 3,8 раза чаще у детей группы наблюдения В ($p=0,011$). При этом, средний объем желчного пузыря был в 1,2 раза значимо больше у детей группы наблюдения В ($p=0,0001$) (Таблица 6.3.11). Наличие признаков дисхолии в желчном пузыре определялось в 38,9% случаев в группе наблюдения В, что было в 3,2 раза статистически значимо чаще группы сравнения К ($p=0,0001$). Кроме того, у 13,8% детей в группы наблюдения В выявлено уплотнение стенки желчного пузыря, что было в 3,4 раза чаще сравниваемой группы ($p=0,02$). Установлено, что у детей в условиях загрязнения атмосферного воздуха органическими предельными спиртами, альдегидами и взвешенными веществами вероятность развития патологии желчного пузыря была выше в 4,4 раза группы сравнения К ($OR=4,45$; $DI=2,49-7,98$).

Выявлено, что у $\frac{2}{3}$ детей группы наблюдения В выявлены реактивные изменения поджелудочной железы, а в 14,3% случаев – структурные изменения ткани железы, что было в 1,4–3,6 раза статистически значимо чаще группы сравнения К (46,7% 4,0%

соответственно, $p=0,0001$) (Таблица 6.3.10). Средние размеры поджелудочной железы у детей в группе наблюдения В значимо превышали аналогичные показатели группы сравнения К ($p=0,0001$) (Таблица 6.3.11). Вероятность развития изменений в поджелудочной железе у детей в условиях аэрогенного воздействия органических предельных спиртов, альдегидов и взвешенных веществ выше в 4,3 раза, чем в группе сравнения К ($OR=4,26$; $DI=2,43-7,46$).

Таким образом, в условиях многокомпонентного загрязнения атмосферного воздуха, содержащего органические предельные спирты, альдегиды и взвешенные вещества, у 79,7–83,9% детей отмечалось повышение концентрации в крови преимущественно формальдегида, метилового спирта на фоне повышенного содержания бензола, толуола и фенола в 1,4–5,6 раза превышающие уровень группы сравнения ($p=0,0001$).

Установлено, что в условиях негативного воздействия техногенных химических факторов происходит развитие окислительного стресса, который сопровождается активацией свободно–радикального повреждения клеточных мембран и проявлялось у $\frac{2}{3}$ детей повышением содержания гидроперекисей липидов и малонового диальдегида до 1,5 раз ($p=0,0001$). Об истощении антиоксидантной защиты свидетельствовало снижение активности каталазы, супероксиддисмутазы, глутатион–S–трансферазы и глутатионпероксидазы в 13,9–71,4% случаев до 1,6 раза относительно показателей группы сравнения ($p=0,03-0,0001$). Выявленный дисбаланс повышает вероятность развития окислительного стресса в 3,0–10,4 раза у детей группы наблюдения В ($p\leq 0,05$).

У $\frac{2}{3}$ детей группы наблюдения В выявлено увеличение уровня СРБ до 1,3 раза ($p=0,007-0,0001$). О развитии хронического воспаления также свидетельствовало повышение у 21,4–41,7% детей группы наблюдения В уровня интерлейкина–6, интерлейкина–8 и интерлейкина–10, цитокинов участвующих в воспалении ($p=0,09-0,01$).

О наличие сенсibilизации у детей группы наблюдения В свидетельствовало в 36,4–49,8% случаев повышение уровня общего Ig E и индекса алергизации до 1,9 раза ($p=0,006-0,0001$). Сенсibilизация у 9,1% детей группы наблюдения В сопровождалась повышением в 2,6 раза индекса носовой эозинофилии ($p=0,037$).

Нарушение иммунологического статуса в условиях многокомпонентного аэрогенного воздействия органических предельных спиртов, альдегидов и взвешенных

веществ проявлялось у 29,9% низким уровнем сывороточного Ig A ($p=0,039$). При этом, вероятность снижения IgA у детей группы наблюдения В была выше в 1,8 раза ($p\leq 0,05$). У 15,8–26,3% детей группы наблюдения В отмечено снижение процентного содержания $CD4^+$ -лимфоцитов и абсолютного количества $CD25^+$ -клеток, у $\frac{2}{3}$ детей – относительного и абсолютного количества $CD95^+$ -лимфоцитов в 1,2–1,6 раза относительно группы сравнения ($p=0,07–0,0001$). Кроме того, у 57,9–84,2% детей группы наблюдения В регистрировались низкое содержание клеток с антиапоптотическим белком (Bcl-2), белком p53 и TNF-рецепторами, отражающих функциональную активность Т-лимфоцитов ($p=0,06–0,0003$).

Развитие гемолиза, проявляющегося снижением индекса RDWс, ОЖСС и НЖСС, отмечалось у 31,8–45,2% детей, проживающих на территории аэрогенного загрязнения органическими предельными спиртами, альдегидами и взвешенными веществами, отмечается ($p=0,033–0,0001$). Вероятность снижения НЖСС у детей группы наблюдения В была выше в 15,7 раза ($p\leq 0,05$).

Практически у всех детей группы наблюдения В (96,7%) выявлено повышение ионизированного кальция в 1,2 раза ($p=0,003$). Отмечено, что в 11,3% случаев в группе наблюдения В регистрировался повышенный уровень общей креатинфосфокиназы, отражающей состояние мышечной ткани ($p=0,0001$).

Нарушение липидного обмена проявлялось у 22,6–79,3% детей, проживающих на территории аэрогенного загрязнения органическими предельными спиртами, альдегидами и взвешенными веществами, снижением уровня аполипопротеина В и соотношения АпоВ/АпоА1 в 1,2 раза ($p=0,04–0,0001$).

Изменения нейро-эндокринной регуляции в виде повышения уровня кортизола выявлено в 2,4 раза у 12,3% детей группы наблюдения В.

Нарушение функционального состояния дыхательной системы имели 10,6–59,2% детей группы наблюдения В, которые проявлялись носовой обструкцией, снижением жизненной емкости легких, обструктивными нарушениями легочной вентиляции и признаками периферической обструкции ($p=0,043–0,008$). Вероятность развития вентиляционной обструкции у детей, проживающих в условиях аэрогенного воздействия органических предельных спиртов, альдегидов и взвешенных веществ, была выше в 6,9 раза ($p\leq 0,05$).

У каждого пятого ребенка, проживающего в условиях аэрогенного воздействия органических предельных спиртов, альдегидов и взвешенных веществ, регистрировалось нарушение автоматизма сердца в виде синусовой аритмии ($p=0,047$). Вероятность развития синусовой аритмии у детей группы наблюдения В была выше в 2,1 раза ($p\leq 0,05$).

Установлено, что на территории с многокомпонентным загрязнением атмосферного воздуха, содержащего органические предельные спирты, альдегиды и взвешенные вещества, происходит развитие вегетативной дисфункции, проявляющейся у каждого четвертого ребенка ваготоническим исходным вегетативным тонусом, связанным с повышением активности парасимпатического отдела вегетативной нервной системы, у 13,8% детей – асимпатикотонической вегетативной реактивностью, в 43,6% случаев гиперсимпатикотонической ответной реакцией.

У $\frac{2}{3}$ детей группы наблюдения В регистрировались дополнительные хорды и трабекулы в полости левого желудочка, у каждого пятого ребенка развивалась преходящая диастолическая дисфункция правого желудочка с повышенным систолическим давлением в легочной артерии ($p=0,034-0,0001$).

В условиях аэрогенного многокомпонентного воздействия органических предельных спиртов, альдегидов и взвешенных веществ у каждого третьего ребенка отмечалась патология печени, в основном в виде реактивных изменений печени (21,2%), у 15,1–24,2% – лабильные перегибы и увеличение объема желчного пузыря, у 38,9% – признаки дисхолии ($p=0,021-0,0001$). Вероятность развития изменений в печени, патологии желчного пузыря у детей, проживающих в условиях комбинированного аэрогенного воздействия ароматических соединений и взвешенных веществ, была выше в 2,6–4,4 раза ($p\leq 0,05$). Реактивные и диффузные изменения поджелудочной железы регистрировались у 81,4% детей группы наблюдения В ($p=0,016-0,002$), при этом вероятность развития изменений в поджелудочной железе у детей, проживающих в условиях комбинированного аэрогенного воздействия органических предельных спиртов, альдегидов и взвешенных веществ, была выше в 4,3 раза ($p\leq 0,05$).

Резюме. В условиях многокомпонентного загрязнения атмосферного воздуха техногенными химическими веществами у детей отмечается контаминация биосред, обусловленная экзогенным поступлением химических соединений, до 8,9 раза превышающая уровень группы сравнения.

Ингаляционное воздействие техногенных химических веществ приводит у детей к увеличению до 2,2 раза цитотоксических нарушений в виде деструкции ядра и пролиферации клеток, а на территории с аэрогенным воздействием преимущественно металлами также возрастают в 12,2 раза процессы апоптоза клеток.

У детей, проживающих в условиях многокомпонентного негативного аэрогенного воздействия техногенных химических веществ, развивается окислительный стресс, который более выражен на территориях с загрязнением атмосферного воздуха преимущественно металлами. Активация свободно-радикального повреждения клеточных мембран проявляется повышением уровня гидроперекисей липидов в крови в 1,2–1,7 раза относительно группы сравнения. Особенностью развития процесса пероксидации мембран на территории с воздействием ароматических углеводородов, предельных спиртов, альдегидов и взвешенных веществ было увеличение содержания малонового диальдегида до 1,5 раза, на территории аэрогенного воздействия металлов – гидрокси-2-деоксигуанозина в 1,2 раза. Истощение антиоксидантной защиты характеризуется снижением активности супероксиддисмутазы, глутатион-S-трансферазы до 1,6 раза. Выявлены отличительные особенности антиоксидантной защиты: у детей, проживающих в условиях аэрогенного воздействия ароматическими соединениями и взвешенными веществами, регистрируется снижение в 1,2 раза общей антиоксидантной способности сыворотки, активности глутатионпероксидазы; у детей, проживающих в условиях аэрогенного загрязнения преимущественно металлами, – до 1,5 раза общей антиоксидантной способности сыворотки, активности каталазы; у детей, проживающих на территории аэрогенного воздействия предельных спиртов, альдегидов и взвешенных веществ, – до 1,3 раза активности глутатионпероксидазы и каталазы. Установлено, что в условиях многокомпонентного загрязнения атмосферного воздуха техногенными химическими соединениями вероятность развития окислительного стресса выше в 3,0–18,8 раза, чем в группе сравнения.

У детей группы наблюдения А и В развиваются признаки хронического воспаления, характеризующиеся повышением в 1,2–1,4 раза уровня СРБ.

В условиях аэрогенного многокомпонентного воздействия техногенных химических веществ у детей происходит развитие сенсбилизации в виде повышения до 3,6 раза уровня общего Ig E, индекса алергизации, носовой эозинофилии. Характерным отличием у детей, проживающих на территории аэрогенной загрязнения

преимущественно металлами, было повышение эозинофильно–лимфоцитарного индекса до 7,6 раза, наличие специфической сенсibilизации к ванадию и марганцу, при этом вероятность повышения показателя носового эозинофилии у детей группы наблюдения Б была выше в 4,6 раза ($p \leq 0,05$).

У детей группы наблюдения А и Б выявлена активация неспецифической резистентности (фагоцитарного индекса) и снижение неспецифической реактивности (индекс соотношения лимфоцитов и моноцитов).

Нарушение гуморального иммунитета в условиях аэрогенного многокомпонентного воздействия техногенных химических веществ проявляется снижением уровня сывороточного Ig A, а у детей группы наблюдения А и уровня секреторного Ig A. Вероятность снижения содержания Ig A у детей группы наблюдения Б и В выше в 1,8–2,4 раза. Изменение клеточного звена иммунитета в условиях негативного влияния техногенных химических соединений характеризуется снижением процентного содержания CD4⁺–лимфоцитов, абсолютного количества CD25⁺–клеток, относительного и абсолютного количества CD95⁺–лимфоцитов до 1,6 раза относительно группы сравнения. Отличительной особенностью у детей группы наблюдения А и Б было повышение абсолютного содержания CD19⁺–лимфоцитов отмечено. В условиях ингаляционного воздействия техногенного химического загрязнения у детей регистрировалось низкое содержание клеток с антиапоптотическим белком (Bcl-2), белком p53 и TNF–рецепторами, отражающих функциональную активность Т–лимфоцитов. У детей группы наблюдения В отмечено повышение уровня интерлейкина–8 и интерлейкина–10, цитокинов участвующих в воспалении.

Для детей группы наблюдения А и В характерно развитие гемолиза, о чем свидетельствует снижение содержания МСНС, RDWс, ОЖСС, НЖСС и повышение метгемоглобина, общего билирубина. На территории многокомпонентного загрязнения атмосферного воздуха преимущественно металлами у детей происходит развитие железодефицитного состояния, характеризующегося повышением в 1,2 раза НЖСС, ОЖСС, снижением коэффициента насыщения трансферрина, при этом вероятность развития железодефицитной анемии выше до 28,7 раза, чем в группе сравнения.

В условиях аэрогенного многокомпонентного воздействия техногенных химических веществ практически у всех детей происходит повышение уровня ионизированного кальция, участвующего в нервно–мышечной проводимости, а

вероятность повышения этого показателя выше в 5,9–13,3 раза, чем в группе сравнения. О нарушении энергетического состояния клеток свидетельствовала повышенная активность общей креатинфосфокиназы. У детей, проживающих на территориях аэрогенного воздействия преимущественно металлами, выявлено увеличение до 1,6 раза содержания гомоцистеина, оксида азота, являющихся маркерами сердечно–сосудистой патологии. Вероятность повышения содержания оксида азота у детей группы наблюдения Б выше в 7,5 раза.

У детей, проживающих на территории загрязнения атмосферного воздуха металлами, отмечается нарушение нейрогуморальной регуляция на молекулярном уровне, которое проявлялось снижением в 1,4 раза содержания цАМФ и повышением в 1,2 раза уровня цГМФ. Вероятность повышения содержания цАМФ у детей группы наблюдения Б выше в 4,3 раза группы сравнения.

Нарушение липидного обмена в виде снижения соотношения АпоВ/АпоА1 в 1,2 раза было характерно для детей группы наблюдения А и В.

Об изменениях нейро–эндокринной регуляции у детей группы наблюдения А и В свидетельствует повышение уровня кортизола и АКТГ в 1,2–3,0 раза, у детей группы Б – снижение в 1,6 раза содержания γ -аминомасляной кислоты, являющегося ингибирующим нейромедиатором.

В условиях аэрогенного многокомпонентного воздействия техногенных химических веществ установлено нарушение функционального состояния дыхательной системы, которое проявляется выраженным затруднением носового дыхания, признаками периферической обструкции; у детей группы наблюдения Б и В также снижением жизненной емкости легких, обструктивными нарушениями легочной вентиляции; в группе наблюдения А – рестриктивными и смешанными вентиляционными нарушения. Вероятность нарушения носового дыхания, развития периферической обструкции у детей в условиях аэрогенного воздействия техногенных химических веществ выше в 2,6–6,9 раза, чем в группе сравнения.

Установлено, что на территориях с многокомпонентного загрязнения атмосферного воздуха техногенными химическими веществами происходит развитие вегетативных дисфункций, проявляющихся синусовой аритмией; исходным ваготоническим вегетативным тонусом у детей группы наблюдения А и В, гиперсимпатикотоническим тонусом у детей группы наблюдения Б;

гиперсимпатикотонической реактивностью у детей группы наблюдения А и Б, асимпатикотонической реактивностью у детей группы В. Вероятность развития синусовой аритмии, ваготонии, гиперсимпатикотонической реактивности в условиях негативного аэрогенного воздействия техногенных химических веществ выше в 1,9–4,3 раза.

В условиях многокомпонентного аэрогенного воздействия техногенных химических веществ у детей отмечается повышенная частота встречаемости дополнительных хорд и трабекул в полости левого желудочка. Отмечено, что у детей группы наблюдения А и В происходит развитие переходящей диастолической дисфункции правого желудочка и повышение систолического давления в легочной артерии.

Для детей в условиях аэрогенного многокомпонентного воздействия техногенных химических веществ характерно увеличение размеров и реактивные изменения печени, поджелудочной железы, увеличение объема и лабильные перегибы желчного пузыря, изменение состава желчи. Вероятность развития изменений печени, поджелудочной железы, патологии желчного пузыря у детей, проживающих в условиях комбинированного аэрогенного воздействия техногенных химических веществ, выше в 1,7–6,6 раза.

ГЛАВА 7. ДЕТЕРМИНАЦИЯ ИНДИКАТОРНЫХ, МАРКЕРНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ И ЗАКОНОМЕРНОСТЕЙ ФОРМИРОВАНИЯ НЕГАТИВНЫХ ЭФФЕКТОВ НА ОСНОВЕ АНАЛИЗА ПРИЧИННО–СЛЕДСТВЕННЫХ СВЯЗЕЙ

На основании проведенных исследований и сравнительного анализа полученных данных установлен комплекс функциональных, инструментальных и лабораторных показателей, характеризующих развитие негативных эффектов со стороны критических органов и систем в результате неблагоприятного воздействия изучаемых техногенных химических факторов окружающей среды. Для выявления особенностей и закономерностей формирования у детей заболеваний органов дыхания и коморбидной патологии, ассоциированных с техногенными химическими факторами, оценивались причинно–следственные связи, полученные с помощью методов статистического анализа.

7.1. Выявление индикаторных и маркерных показателей негативных эффектов и закономерностей формирования заболеваний органов дыхания и коморбидной патологии у детей в условиях многокомпонентного загрязнения атмосферного воздуха преимущественно органическими ароматическими соединениями и взвешенными веществами

Проведение статистического моделирования причинно–следственных связей позволило выявить зависимости уровня индивидуальной поступившей дозы техногенных химических соединений и содержания химических веществ в крови, представленные в Таблице 7.1.1.

Таблица 7.1.1 – Параметры моделей зависимости «Доза химического соединения из атмосферного воздуха – концентрация химического соединения в крови» у детей группы наблюдения А, $p \leq 0,0001$

Вещество	Средняя доза из атмосферного воздуха, мг/(кг*сутки) (в среднем за год)	Средняя концентрация в крови, мг/дм ³	Параметры модели		Критерий Фишера (F)	Коэффициент детерминации (R ²)
			b0	b1		
Бензол	0,000006±1E-07	0,00095±0,0002	-0,62	2202,02	90,23	0,23
Толуол	0,000006±1E-07	0,0012±0,0001	0,56	237,56	31,97	0,30
Фенол	0,00097±0,00002	0,019±0,002	-1,59	410,35	65,61	0,18
Формальдегид	0,0033±0,00015	0,01±0,001	-0,18	125,96	99,71	0,29

Установлены статистически значимые зависимости содержания бензола, толуола, фенола и формальдегида в крови от дозы химических соединений, поступающей из атмосферного воздуха ($R^2=0,18-0,30$; $31,97 \leq F \leq 99,71$; $p=0,0001$), на основании чего повышенное содержание в крови этих компонентов оценивали как маркеры экспозиции.

Проведение статистического моделирования позволило выявить зависимости вероятности нарушений лабораторных, функциональных и инструментальных показателей (Таблицы Б.1 и Б.2), обусловленных повышенным содержанием в крови ароматических углеводородов (бензола, толуола), фенола, формальдегида и индивидуальной поступившей дозой взвешенных веществ ($0,039 \pm 0,001$ мг/(кг*сутки)) и диоксида азота ($0,012 \pm 0,0004$ мг/(кг*сутки)):

- наличие цитогенетических повреждения клеток, связанных с увеличением концентрации фенола в крови ($R^2=0,91$; $F=2929,19$; $p=0,0001$), и повышение пролиферативной активности, обусловленной содержанием в крови фенола ($R^2=0,12$; $F=44,11$; $p=0,0001$) и уровнем среднесуточного содержания взвешенных частиц и диоксида азота в атмосферном воздухе ($R^2=0,59-0,94$; $379,76 \leq F \leq 479,01$; $p=0,0001$);

- повышение активности окислительных процессов на уровне клеточных мембран: увеличение содержания малонового диальдегида плазмы, обусловленное повышенным уровнем фенола в крови ($R^2=0,34$; $F=76,24$; $p=0,0001$), и гидроперекиси липидов, связанное с повышением уровня толуола и фенола в крови ($R^2=0,38-0,80$; $79,35 \leq F \leq 850,12$; $p=0,0001$) и уровнем среднесуточного содержания взвешенных частиц и диоксида азота в атмосферном воздухе ($R^2=0,21-0,72$; $120,41 \leq F \leq 1535,87$; $p=0,0001$);

- снижение антиоксидантной защиты от субклеточного до системного уровня: угнетение активности СОД, обусловленное повышением в крови уровня бензола, фенола, формальдегида ($R^2=0,38-0,69$; $188,63 \leq F \leq 287,67$; $p=0,0001$) и уровня среднесуточного содержания взвешенных частиц и диоксида азота в атмосферном воздухе ($R^2=0,29-0,53$; $107,91 \leq F \leq 291,03$; $p=0,0001$), и активности ГлСТ, связанное с повышением формальдегида в крови ($R^2=0,35$; $F=67,53$; $p=0,0001$) и уровнем среднесуточного содержания в атмосферном воздухе взвешенных частиц и диоксида азота ($R^2=0,21-0,24$; $43,10 \leq F \leq 181,52$; $p=0,0001$);

- развитие воспалительной реакции в виде увеличения уровня СРБ, связанного с содержанием в крови бензола ($R^2=0,42$; $F=233,00$; $p=0,0001$) и уровнем среднесуточного содержания в атмосферном воздухе диоксида азота ($R^2=0,66$; $F=695,87$; $p=0,0001$);

– нарушение минерального обмена в виде повышения уровня кальция, обусловленного концентрацией в крови фенола ($R^2=0,84$; $F=1768,14$; $p=0,0001$) и уровнем среднесуточного содержания в атмосферном воздухе взвешенных частиц ($R^2=0,38$; $F=307,42$; $p=0,0001$), и ионизированного кальция, обусловленного концентрацией в крови фенола ($R^2=0,42$; $F=232,93$; $p=0,0001$);

– развитие гемолиза, о чем свидетельствовали снижение содержания МНС, обусловленное повышенной концентрацией в крови бензола ($R^2=0,38$; $F=200,93$; $p=0,0001$) и уровнем среднесуточного содержания в атмосферном воздухе диоксида азота ($R^2=0,31$; $F=196,64$; $p=0,0001$); повышение метгемоглобина, связанное с уровнем среднесуточного содержания в атмосферном воздухе взвешенных веществ и диоксида азота ($R^2=0,27-0,32$; $70,41 \leq F \leq 181,81$; $p=0,0001$), снижение НЖСС и ОЖСС, обусловленное повышенным уровнем среднесуточного содержания в атмосферном воздухе диоксида азота ($R^2=0,22-0,39$; $72,64 \leq F \leq 236,99$; $p=0,0001$), повышение содержания общего билирубина при повышенном уровне в крови бензола, фенола и формальдегида ($R^2=0,32-0,61$; $58,93 \leq F \leq 517,70$; $p=0,0001$), увеличение селезенки, связанное с повышением бензола, формальдегида в крови ($R^2=0,34-0,57$; $236,21 \leq F \leq 439,57$; $p=0,0001$) и уровнем среднесуточного содержания в атмосферном воздухе взвешенных веществ и диоксида азота ($R^2=0,25-0,44$; $200,19 \leq F \leq 345,87$; $p=0,0001$);

– развитие местной и общей сенсibilизации в виде повышения среднего индекса носовой эозинофилии, связанной с концентрацией формальдегида в крови ($R^2=0,29$; $F=188,83$; $p=0,0001$) и уровнем среднесуточного содержания в атмосферном воздухе взвешенных частиц ($R^2=0,22$; $F=167,82$; $p=0,0001$), уровня Ig E общего, связанного с повышенным содержанием в крови формальдегида, фенола ($R^2=0,38-0,55$; $91,74 \leq F \leq 560,58$; $p=0,0001$), уровнем среднесуточного содержания взвешенных частиц и диоксида азота в атмосферном воздухе ($R^2=0,32-0,51$; $211,74 \leq F \leq 627,25$; $p=0,0001$), индекса алергизации, обусловленного повышенной концентрацией в крови формальдегида ($R^2=0,52$; $F=193,67$; $p=0,0001$);

– активация неспецифической резистентности: увеличение индекса соотношения лимфоцитов и моноцитов, обусловленное повышенным уровнем среднесуточного содержания в атмосферном воздухе взвешенных веществ и диоксида азота ($R^2=0,41-$

0,54; $204,88 \leq F \leq 513,87$; $p=0,0001$), фагоцитарного индекса, связанного с повышением содержания формальдегида в крови ($R^2=0,50$; $F=465,57$; $p=0,0001$);

– нарушение клеточного и гуморального иммунитета, характеризующееся снижением сывороточного Ig A, обусловленного повышением уровня бензола, фенола в крови ($R^2=0,15-0,16$; $58,77 \leq F \leq 67,85$; $p=0,0001$) и уровня среднесуточного содержания в атмосферном воздухе диоксида азота и взвешенных веществ ($R^2=0,43-0,52$; $345,37 \leq F \leq 656,81$; $p=0,0001$) ($r=-0,14$; $p=0,0001$), секреторного Ig A, обусловленного повышенной концентрацией толуола и формальдегида в крови ($r=-0,12-0,24$; $p=0,0001$), повышением абсолютного количества содержания CD19⁺-лимфоцитов при повышении уровня фенола и формальдегида в крови ($R^2=0,37-0,44$; $70,82 \leq F \leq 92,35$; $p=0,0001$), среднесуточного содержания взвешенных веществ в атмосферном воздухе ($R^2=0,25$; $F=36,07$; $p=0,0001$), уровня интерлейкина-6, обусловленное уровнем среднесуточного содержания взвешенных веществ в атмосферном воздухе ($R^2=0,34$; $F=89,19$; $p=0,0001$), и снижением относительного содержания CD4⁺-клеток при повышении формальдегида в крови ($R^2=0,43$; $F=92,49$; $p=0,0001$), относительного и абсолютного количества CD95⁺-лимфоцитов при повышении концентрации в крови формальдегида ($R^2=0,40$; $F=278,72$; $p=0,0001$) и уровня среднесуточного содержания взвешенных веществ в атмосферном воздухе ($R^2=0,29-0,51$; $49,24 \leq F \leq 252,12$; $p=0,0001$);

– повышение уровня креатинфосфокиназы в крови при увеличении концентрации толуола, фенола и формальдегида в крови ($R^2=0,28-0,69$; $86,87 \leq F \leq 1028,48$; $p=0,0001$);

– активация нейро-эндокринной регуляции, проявляющаяся повышением в крови содержания кортизола, связанным с увеличением концентрации фенола и формальдегида в крови ($R^2=0,31-0,71$; $163,25 \leq F \leq 1022,58$; $p=0,0001$), и содержания адренкортикотропного гормона, обусловленного повышением уровня среднесуточного содержания в атмосферном воздухе взвешенных веществ и диоксида азота ($R^2=0,27-0,76$; $75,37 \leq F \leq 1397,14$; $p=0,0001$);

– нарушение носового дыхания, обусловленное повышенным уровнем фенола и формальдегида в крови ($R^2=0,26-0,43$; $161,45 \leq F \leq 266,12$; $p=0,0001$) и уровнем среднесуточным содержанием в атмосферном воздухе взвешенных частиц и диоксида азота ($R^2=0,48-0,79$; $532,01 \leq F \leq 1720,42$; $p=0,0001$), характеризующееся снижением суммарной общей скорости носового потока с обеих сторон, связанное с повышенной концентрацией фенола в крови ($R^2=0,41$; $F=245,17$; $p=0,0001$) и уровнем

среднесуточного содержания в атмосферном воздухе взвешенных частиц и диоксида азота ($R^2=0,49-0,55$; $533,89 \leq F \leq 542,71$; $p=0,0001$);

– снижение легочной вентиляции в виде рестриктивных и смешанных нарушений при повышении уровня бензола и толуола в крови ($R^2=0,41-0,66$; $222,10 \leq F \leq 427,25$; $p=0,0001$) и уровня среднесуточного содержания в атмосферном воздухе взвешенных частиц и диоксида азота ($R^2=0,27-0,76$; $201,49 \leq F \leq 1360,70$; $p=0,0001$), которые характеризуются снижением SVC%, MEF75 и MEF25, связанным с концентрацией бензола, фенола в крови ($R^2=0,48-0,65$; $324,95 \leq F \leq 613,16$; $p=0,0001$) и уровнем среднесуточного содержания в атмосферном воздухе взвешенных частиц и диоксида азота ($R^2=0,21-0,47$; $117,22 \leq F \leq 348,03$; $p=0,0001$); признаков периферической обструкции при повышении уровня фенола, формальдегида в крови ($R^2=0,31-0,87$; $212,99 \leq F \leq 2335,91$; $p=0,0001$) и уровня среднесуточного содержания в атмосферном воздухе взвешенных частиц и диоксида азота ($R^2=0,29-0,71$; $220,84 \leq F \leq 1046,57$; $p=0,0001$), которые проявляются повышением Rrs5%, Rrs20% и $\Delta(Rrs5-Rrs20)\%$, связанное с концентрацией бензола, фенола, формальдегида в крови ($R^2=0,20-0,79$; $86,12 \leq F \leq 1188,75$; $p=0,0001$) и среднесуточным содержанием в атмосферном воздухе взвешенных частиц и диоксида азота ($R^2=0,31-0,89$; $112,12 \leq F \leq 3023,14$; $p=0,0001$);

– развитие вегетативных дисфункций, проявляющихся синусовой аритмией, связанной с повышенным уровнем бензола, толуола, фенола и формальдегида в крови ($R^2=0,29-0,57$; $145,14 \leq F \leq 458,20$; $p=0,0001$); ваготоническим исходным вегетативным тонусом, характеризующимся снижением LF%, VLF%, LF/HF и ИН1, связанных с концентрацией в крови бензола, фенола, формальдегида ($R^2=0,29-0,75$; $149,89 \leq F \leq 1066,51$; $p=0,0001$) и уровнем среднесуточного содержания в атмосферном воздухе взвешенных частиц и диоксида азота ($R^2=0,29-0,85$; $222,96 \leq F \leq 2294,18$; $p=0,0001$), повышением АМо, Дх, HF%, связанное с уровнем фенола, формальдегида в крови ($R^2=0,24-0,65$; $111,29 \leq F \leq 852,82$; $p=0,0001$) и уровнем среднесуточного содержания в атмосферном воздухе взвешенных частиц и диоксида азота ($R^2=0,23-0,26$; $123,39 \leq F \leq 168,49$; $p=0,0001$), гиперсимпатикотонической вегетативной реактивностью, обусловленная увеличением уровня среднесуточного содержания в атмосферном воздухе взвешенных частиц ($R^2=0,63$; $F=909,99$; $p=0,0001$), и характеризующаяся повышением ИН2/ИН1, обусловленное увеличением концентрации в крови бензола

($R^2=0,42$; $F=233,82$; $p=0,0001$) и уровня среднесуточного содержания в атмосферном воздухе взвешенных частиц ($R^2=0,59$; $F=776,76$; $p=0,0001$);

– развитие морфо–функциональных изменений сердца: преходящей диастолической дисфункции правого желудочка, связанной с повышенной концентрацией фенола, формальдегида ($R^2=0,50–0,61$; $433,93 \leq F \leq 533,86$; $p=0,0001$), характеризующая снижением $A_{тр}$ при увеличении в крови фенола ($R^2=0,39$; $F=214,97$; $p=0,0001$) и повышением $E_{тр}$, $E_{тр}/A_{тр}$ при увеличении уровня среднесуточного содержания в атмосферном воздухе взвешенных частиц ($R^2=0,23–0,48$; $137,65 \leq F \leq 435,12$; $p=0,0001$); повышением систолического давления в легочной артерии, связанное с увеличением концентрации фенола в крови ($R^2=0,83$; $F=793,33$; $p=0,0001$) и уровня среднесуточного содержания в атмосферном воздухе взвешенных частиц и диоксида азота ($R^2=0,25–0,64$; $42,13 \leq F \leq 165,03$; $p=0,0001$), дополнительные трабекулы в полости левого желудочка, связанные с повышенным содержанием в крови бензола, фенола и формальдегида ($R^2=0,14–0,47$; $64,73 \leq F \leq 300,22$; $p=0,0001$);

– наличие функциональной патологии желудочно–кишечного тракта: увеличение печени, обусловленное повышением концентрации бензола в крови ($R^2=0,66$; $F=625,39$; $p=0,0001$) и уровня среднесуточного содержания в атмосферном воздухе диоксида азота ($R^2=0,18$; $F=103,39$; $p=0,0001$), диффузные изменения печени, связанные с повышением бензола в крови ($R^2=0,41$; $F=222,45$; $p=0,0001$) и уровня среднесуточного содержания в атмосферном воздухе взвешенных веществ и диоксида азота ($R^2=0,24–0,46$; $181,74 \leq F \leq 377,10$; $p=0,0001$), реактивные изменения печени, связанные увеличением концентрации фенола и формальдегида в крови ($R^2=0,41–0,56$; $319,74 \leq F \leq 449,98$; $p=0,0001$), увеличение объема желчного пузыря, обусловленное повышением концентрации бензола, формальдегида в крови ($R^2=0,25–0,35$; $153,73 \leq F \leq 174,15$; $p=0,0001$), уплотнение стенок желчного пузыря, обусловленное повышением содержания в крови фенола и формальдегида ($R^2=0,48–0,85$; $437,79 \leq F \leq 2106,42$; $p=0,0001$), признаки дисхолии, связанные с увеличением концентрации формальдегида в крови ($R^2=0,22$; $F=135,17$; $p=0,0001$).

Согласно данным последовательного моделирования установлены индикаторные лабораторные и функциональные показатели для оценки вероятности развития заболеваний, связанных с длительным аэрогенным многокомпонентным воздействием органических ароматических углеводородов и взвешенных веществ. Так, повышение

индекса носовой эозинофилии, индекса аллергизации, интегрального показателя цитогенетического повреждения клеток буккального эпителия, уровня СРБ высокочувствительного, общего IgE, HF%, ИН2/ИН1 ($R^2=0,24-0,86$; $57,26 \leq F \leq 5548,71$; $p=0,0001$) и снижение глутатион-S-трансферазы, секреторного IgA, абсолютного и относительного количества CD95⁺-лимфоцитов, суммарной общей скорости носового потока с обеих сторон, MEF75 ($R^2=0,28-0,49$; $28,78 \leq F \leq 444,32$; $p=0,0001$) являлись индикаторными показателями для оценки вероятности формирования аллергического ринита (Таблицы В) как негативного эффекта на длительное аэрогенное многокомпонентное воздействие органических ароматических углеводов и взвешенных веществ.

Вероятность развития хронических лимфо-пролиферативных заболеваний носоглотки, ассоциированных с воздействием органических ароматических углеводов и взвешенных веществ, оценена по следующим индикаторным показателям (Таблицы В): повышение индекса соотношения лимфоцитов и моноцитов, частоты многоядерных клеток, интегрального показателя цитогенетического повреждения буккальных клеток, содержания малонового диальдегида, гидроперекиси липидов, СРБ, креатинфосфокиназы, уровня $\Delta(Rrs5-Rrs20)\%$, ИН2/ИН1 ($R^2=0,13-0,72$; $62,83 \leq F \leq 960,94$; $p=0,0001$) и снижение уровня супероксиддисмутазы, сывороточного IgA, относительного количества CD4⁺-лимфоцитов, суммарной общей скорости носового потока с обеих сторон, SVC%, ИН1, LF/HF ($R^2=0,22-0,46$; $79,08 \leq F \leq 826,77$; $p=0,0001$).

Вероятность формирования рецидивирующего бронхита как негативного эффекта на длительное воздействие органических ароматических углеводов и взвешенных веществ установлена по следующим индикаторным показателям (Таблицы В): повышение индекса носовой эозинофилии, индекса аллергизации, частоты многоядерных клеток буккального эпителия, уровня креатинфосфокиназы, малонового диальдегида, общего IgE, абсолютного количества CD19⁺-лимфоцитов, Rrs5%, $\Delta(Rrs5-Rrs20)\%$, АМо, Дх, ИН2/ИН1, СДЛА ($R^2=0,21-0,78$; $42,47 \leq F \leq 3243,89$; $p=0,0001$) и снижение уровня супероксиддисмутазы, глутатион-S-трансферазы, SVC%, MEF75, LF%, LF/HF ($R^2=0,24-0,67$; $21,21 \leq F \leq 675,72$; $p=0,0001$).

Выявлено, что вероятность развития бронхиальной астмы, ассоциированной с воздействием органических ароматических углеводов и взвешенных веществ,

может быть оценена по индикаторным показателям (Таблицы В): повышением индекса аллергизации, частоты клеток с кариолизисом, интегрального показателя цитогенетического повреждения буккальных клеток, уровня СРБ, общего IgE, ионизированного кальция, креатинфосфокиназы, малонового диальдегида, Rrs5%, Rrs20%, ИН2/ИН1, СДЛА ($R^2=0,16-0,86$; $12,62 \leq F \leq 3365,62$; $p=0,0001$) и снижением SVC%, MEF75, MEF25 ($R^2=0,25-0,46$; $135,46 \leq F \leq 408,28$; $p=0,0001$).

Повышение интегрального показателя пролиферации, частоты клеток с кариолизисом, содержания абсолютного количества CD19⁺-лимфоцитов, Rrs5%, $\Delta(Rrs5-Rrs20)\%$, Дх, ИН2/ИН1 ($R^2=0,14-0,86$; $13,35 \leq F \leq 1727,45$; $p=0,0001$) и снижение уровня супероксиддисмутазы, глутатион-S-трансферазы, сывороточного IgA, относительного количества CD95⁺-лимфоцитов, ИН1 ($R^2=0,10-0,63$; $8,16 \leq F \leq 1607,79$; $p=0,0001$) являлись индикаторными показателями для установления вероятности развития транзиторного иммунодефицитного состояния как негативного эффекта на хроническую экспозицию ароматических углеводов и взвешенных веществ (Таблицы В).

Вероятность расстройства вегетативной нервной системы, ассоциированного с длительным воздействием органических ароматических углеводов и взвешенных веществ, установлена по следующим индикаторным показателям (Таблицы В): повышение частоты клеток с кариолизисом, содержания малонового диальдегида, кальция, общего билирубина, креатинфосфокиназы, Rrs20%, ИН2/ИН1, СДЛА ($R^2=0,12-0,71$; $14,48 \leq F \leq 2281,79$; $p=0,0001$) и снижением уровня глутатион-S-трансферазы ($R^2=0,19$; $F=19,44$; $p=0,0001$).

Вероятность развития астено-невротического синдрома как негативного ответа на длительное воздействие органических ароматических углеводов и взвешенных веществ оценена по следующими показателями (Таблицы В): повышением показателей $\Delta(Rrs5-Rrs20)\%$, АМо, Дх ($R^2=0,26-0,81$; $82,12 \leq F \leq 1757,17$; $p=0,0001$) и снижением содержания супероксиддисмутазы, глутатион-S-трансферазы, абсолютного количества CD95⁺-лимфоцитов, суммарной общей скорости носового потока с обеих сторон, SVC%, MEF75 ($R^2=0,11-0,73$; $34,51 \leq F \leq 994,74$; $p=0,0001$).

Выявлено, что повышение индекса соотношения лимфоцитов и моноцитов, частоты клеток с кариолизисом, уровня креатинфосфокиназы, малонового диальдегида, кортизола, абсолютного количества CD19⁺-лимфоцитов, АМо, Дх, Етр/Атр ($R^2=0,14-$

0,89; $7,68 \leq F \leq 3990,24$; $p=0,0001$) и снижение содержания супероксиддисмутазы, глутатион-S-трансферазы, сывороточного IgA, SVC%, ИН1 ($R^2=0,24-0,45$; $34,77 \leq F \leq 368,66$; $p=0,0001$) являлись индикаторными показателями для оценки вероятности развития функциональной кардиопатии, ассоциированной с воздействием органических ароматических углеводородов и взвешенных веществ.

Вероятность развития функциональной патологии желудочно-кишечного тракта как негативного эффекта на хроническую экспозицию ароматических углеводородов и взвешенных веществ установлена по следующим индикаторным показателям (Таблицы В): повышение интегрального показателя пролиферации, частоты клеток с кариолизисом, уровня общего билирубина, содержания кальция, ионизированного кальция, креатинфосфокиназы, СРБ, малонового диальдегида, абсолютного количества CD19⁺-лимфоцитов, показателей Дх, HF% ($R^2=0,10-0,77$; $29,49 \leq F \leq 3128,66$; $p=0,0001$) и снижение уровня глутатион-S-трансферазы, ОЖСС, НЖСС, относительного количества CD4⁺-лимфоцитов ($R^2=0,15-0,40$; $26,23 \leq F \leq 163,96$; $p=0,0001$).

Поэтапная оценка причинно-следственных зависимостей, отражающих обусловленность развития заболеваний, с которыми патогенетически связано отклонение индикаторных показателей при повышенной концентрации техногенных химических факторов (ароматических углеводородов, взвешенных веществ), установила вероятность развития аллергического ринита и коморбидных состояний: вторичного иммунодефицитного состояния, вегетативной дистонии, астено-невротического синдрома и функциональной патологии желудочно-кишечного тракта (Таблица 7.1.2).

Выявлено, что маркерными показателями при развитии негативных эффектов в виде аллергического ринита, сочетающегося с общим переменным иммунодефицитом, на территории многокомпонентного загрязнения атмосферного воздуха органическими ароматическими соединениями и взвешенными веществами являются уровень глутатион-S-трансферазы (<99 нг/мл), ИН2/ИН1 (>3,3 у.е.), индекс алергизации (>2,2 у.е.), индекс носовой эозинофилии (>14,3 у.е.), суммарная общая скорость носового потока с обеих сторон (<450 см³/с), абсолютное количество CD 95⁺-лимфоцитов (<0,36*10⁹/дм³) и показатель Дх (>0,46 сек.) (Рисунок 7.1.1). Количество случаев данных коморбидных состояний, вероятностно связанных с повышенным содержанием в крови бензола, толуола, фенола, формальдегида и повышенным уровнем взвешенных веществ, диоксида азота в атмосферном воздухе, может составить 54% (Таблица 7.1.2), при этом

вклад изучаемых химических веществ в формирование сочетанной патологии составляет 24,6%.

Таблица 7.1.2 – Вероятность развития коморбидных заболеваний у детей группы наблюдения А

Коморбидные состояния		Доля коморбидной патологии		Вероятность развития коморбидной патологии, ассоциированной с химическими факторами (P ^y)	Количество случаев коморбидной патологии, ассоциированной с химическими факторами, в 2017 году
Заболевание органов дыхания	Сопутствующие заболевания	всего	в том числе % случаев, ассоциированных с химическими факторами		
Аллергический ринит	Общий переменный иммунодефицит	0,29	18,6	0,054	1396
	Расстройства вегетативной нервной системы	0,23	5,7	0,013	330
	Другие уточненные поражения головного мозга	0,27	19,6	0,053	1344
	Функциональная патология ЖКТ	0,50	11,8	0,059	1496
Хронические лимфо–пролиферативные заболевания носоглотки	Общий переменный иммунодефицит	0,22	17,3	0,038	964
	Другие уточненные поражения головного мозга	0,20	18,5	0,037	938
	Функциональная патология ЖКТ	0,29	14,1	0,041	1040
Бронхиальная астма	Общий переменный иммунодефицит	0,05	30,0	0,015	380
	Расстройства вегетативной нервной системы	0,06	6,7	0,004	101
	Другие уточненные поражения головного мозга	0,06	25,0	0,015	380
	Функциональная патология ЖКТ	0,12	14,2	0,017	431

Маркерными показателями аллергического ринита и вегетативной дистонии, ассоциированных с аэрогенным воздействием органических ароматических соединений и взвешенных веществ, являются уровень глутатион-S-трансферазы (<99 нг/мл), ИН2/ИН1 (>3,3 у.е.), индекс алергизации (>2,2 у.е.), индекс носовой эозинофилии (>14,3 у.е.), суммарная общая скорость носового потока с обеих сторон (<450 см³/с),

абсолютное количество CD 95⁺-лимфоцитов (<0,36*10⁹/дм³), НЖСС (<28,8 ммоль/дм³), содержание общего билирубина (>20,7 мкмоль/дм³), креатинфосфокиназы (>209 Е/дм³) и уровень СДЛА (> 20 мм.рт.ст.) (Рисунок 7.1.1).

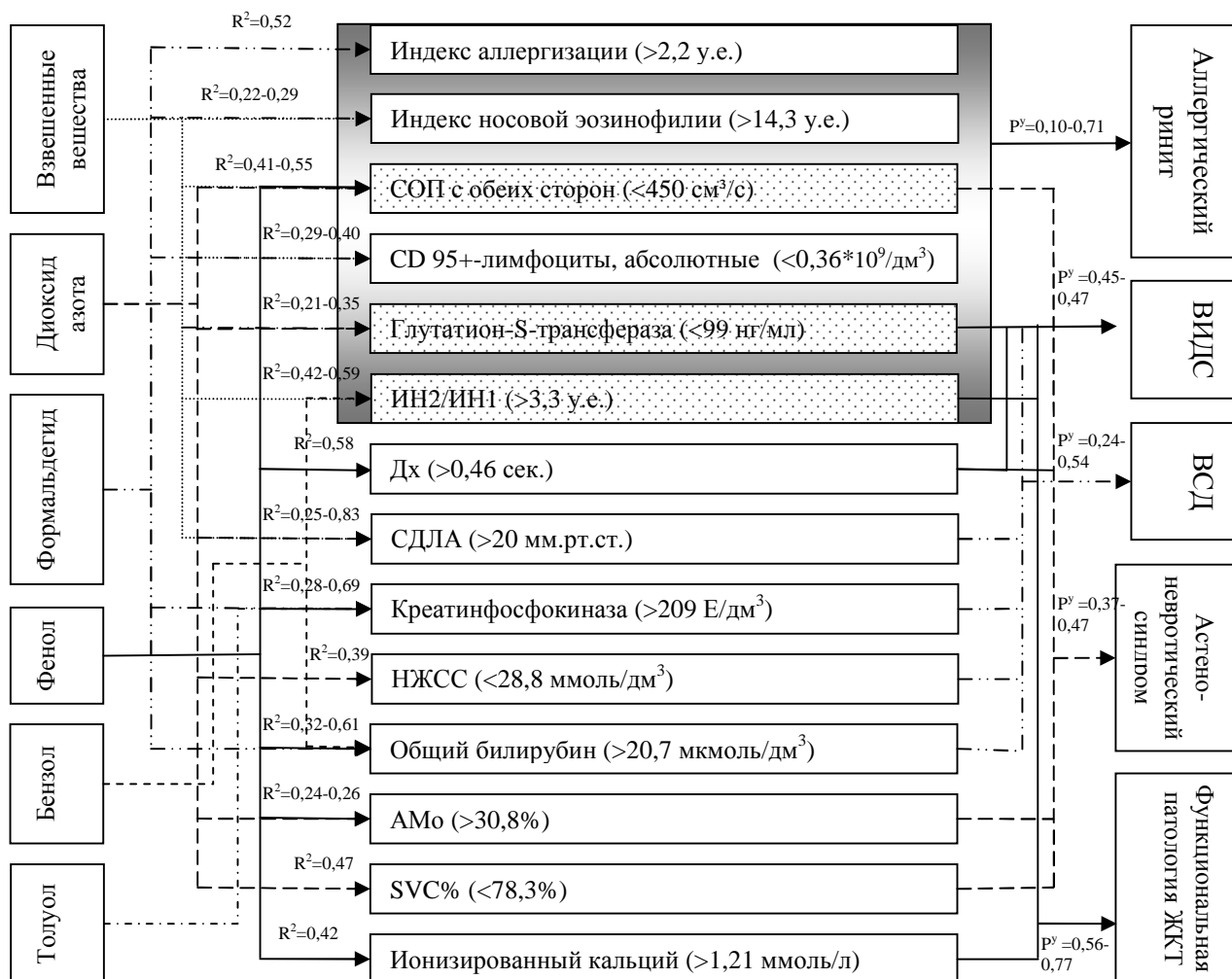


Рисунок 7.1.1 – Ключевые патогенетические звенья развития аллергического ринита и коморбидной патологии у экспонированных детей в условиях аэрогенного воздействия органических ароматических соединений и взвешенных веществ

Установлено, что маркерными показателями при развитии негативных эффектов в виде аллергического ринита и сопутствующего астено-невротического синдрома на территории многокомпонентного загрязнения атмосферного воздуха органическими ароматическими соединениями и взвешенными веществами являются содержание глутатион-S-трансферазы (<99 нг/мл), ИН2/ИН1 (>3,3 у.е.), индекс алергизации (>2,2 у.е.), индекс носовой эозинофилии (>14,3 у.е.), суммарная общая скорость носового потока с обеих сторон (<450 см³/с), абсолютное количество CD 95⁺-лимфоцитов (<0,36 *10⁹/дм³), показатели Дх (>0,46 сек.), АМо (>30,8%) и SVC% (<78,3%) (Рисунок 7.1.1).

Количество случаев аллергического ринита и заболеваний нервной системы, вероятно связанных с повышенным содержанием в крови бензола, толуола, фенола, формальдегида и повышенным уровнем взвешенных веществ, диоксида азота в атмосферном воздухе, может составить 13–53‰ (Таблица 7.1.2), при этом вклад изучаемых факторов в формирование сочетанной патологии может достигать 24,6%.

Маркерными показателями аллергического ринита и функциональной патологии пищеварительного тракта, ассоциированных с загрязнением атмосферного воздуха органическими ароматическими соединениями и взвешенными веществами, являются содержание глутатион-S-трансферазы (<99 нг/мл), ИН2/ИН1 ($>3,3$ у.е.), индекс аллергизации ($>2,2$ у.е.), индекс носовой эозинофилии ($>14,3$ у.е.), суммарная общая скорость носового потока с обеих сторон (<450 см³/с), абсолютное количество CD 95⁺-лимфоцитов ($<0,36 \cdot 10^9$ /дм³), НЖСС ($<28,8$ ммоль/дм³), уровень общего билирубина ($>20,7$ мкмоль/дм³), ионизированного кальция ($>1,21$ ммоль/л) и показатель Дх ($>0,46$ сек.) (Рисунок 7.1.1). Количество случаев данных коморбидных состояний, вероятно связанных с повышенным содержанием в крови бензола, толуола, фенола, формальдегида и повышенным уровнем взвешенных веществ, диоксида азота в атмосферном воздухе, может составить 59‰ (Таблица 7.1.2), при этом вклад изучаемых факторов достигает 14,6%.

Установлена вероятность развития хронических лимфо-пролиферативных заболеваний носоглотки с вторичным иммунодефицитом, астено-невротическим синдромом и функциональной патологией желудочно-кишечного тракта (Таблица 7.1.2).

Выявлено, что маркерными показателями при развитии негативных эффектов в виде хронических лимфо-пролиферативных заболеваний носоглотки, сочетающегося с общим переменным иммунодефицитом, на территории многокомпонентного загрязнения атмосферного воздуха органическими ароматическими соединениями и взвешенными веществами являются содержание супероксиддисмутазы ($<41,31$ нг/см³), ИН2/ИН1 ($>3,3$ у.е.), ИН1 (<29 у.е.), индекс соотношения лимфоцитов и моноцитов ($>6,52$ у.е.), суммарная общая скорость носового потока с обеих сторон (<450 см³/с), уровень гидроперекиси липидов (>385 мкмоль/дм³), креатинфосфокиназы (>209 Е/дм³), С-реактивного белка ($>3,3$ мг/дм³), показатели SVC% ($<78,3\%$) и Дх ($>0,46$ сек.) (Рисунок 7.1.2). Количество случаев данных коморбидных состояний, вероятно

связанных с повышенным содержанием в крови бензола, толуола, фенола, формальдегида и повышенным уровнем взвешенных веществ, диоксида азота в атмосферном воздухе, может составить 38% (Таблица 7.1.2), при этом вклад изучаемых химических факторов достигает 17,7%.

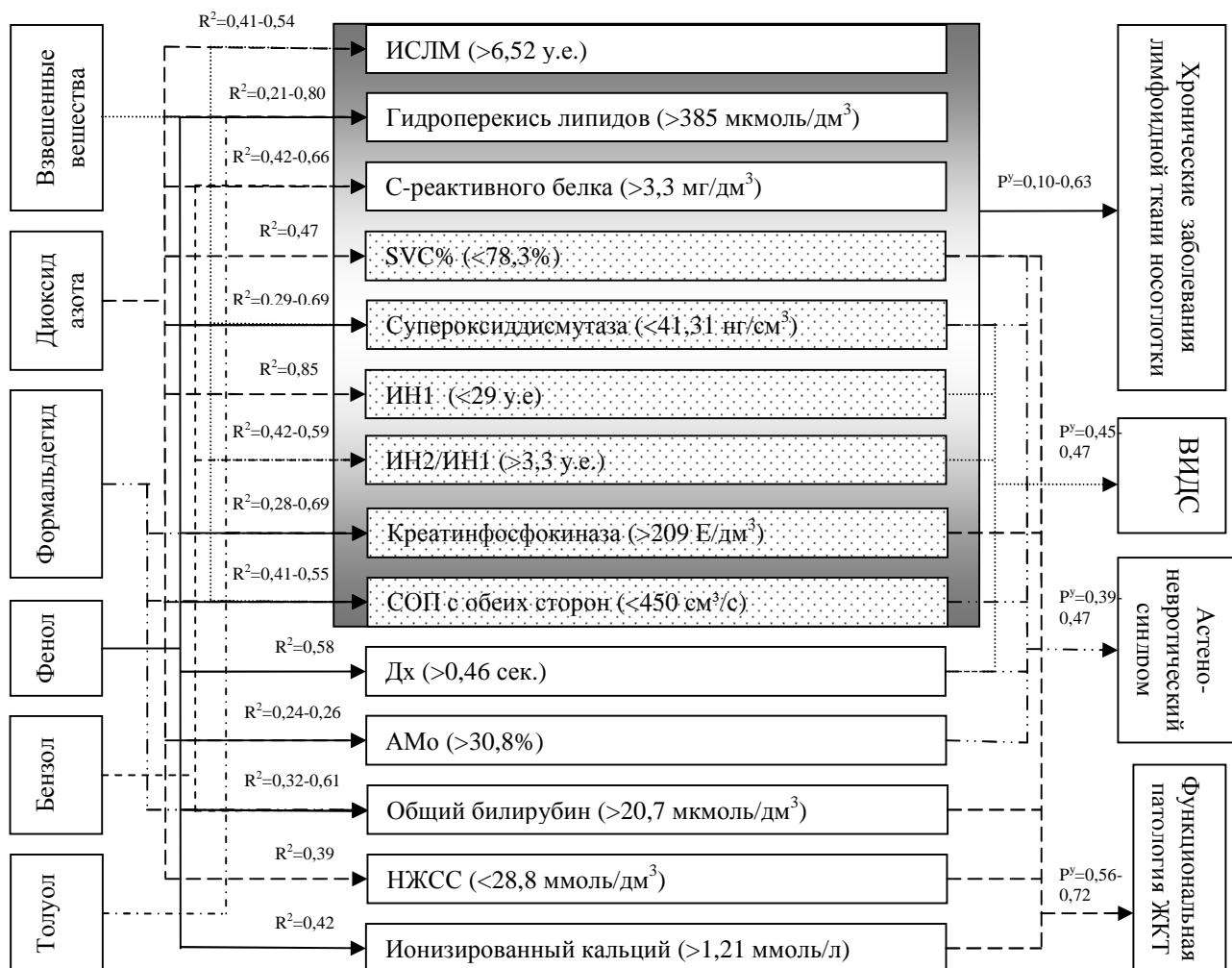


Рисунок 7.1.2 – Ключевые патогенетические звенья развития хронических лимфо–пролиферативных заболеваний носоглотки и коморбидной патологии у экспонированных детей в условиях аэрогенного воздействия органических ароматических соединений и взвешенных веществ

Маркерными показателями хронической патологии лимфоидной ткани носоглотки и астено–невротического синдрома, ассоциированных с многокомпонентным загрязнением атмосферного воздуха органическими ароматическими соединениями и взвешенными веществами, являются содержание супероксиддисмутазы (<41,31 нг/см³), ИН2/ИН1 (>3,3 у.е.), ИН1 (<29 у.е.), индекс соотношения лимфоцитов и моноцитов (>6,52 у.е.), суммарная общая скорость носового потока с обеих сторон (<450 см³/с), уровень гидроперекиси липидов (>385 мкмоль/дм³),

креатинфосфокиназы (>209 Е/дм³), С-реактивного белка ($>3,3$ мг/дм³), показатели SVC% ($<78,3\%$), АМо ($>30,8\%$) и Дх ($>0,46$ сек.) (Рисунок 7.1.2). Количество случаев этих коморбидных состояний, вероятно связанных с повышенным содержанием в крови бензола, толуола, фенола, формальдегида и повышенным уровнем взвешенных веществ, диоксида азота в атмосферном воздухе, может составить 37% (Таблица 7.1.2), при этом вклад изучаемых химических факторов достигает 18,1%.

Маркерными показателями хронических лимфо–пролиферативных заболеваний носоглотки и функциональной патологии желудочно–кишечного тракта, ассоциированными с загрязнением атмосферного воздуха органическими ароматическими соединениями и взвешенными веществами, являются содержание супероксиддисмутазы ($<41,31$ нг/см³), ИН2/ИН1 ($>3,3$ у.е.), ИН1 (<29 у.е.), индекс соотношения лимфоцитов и моноцитов ($>6,52$ у.е.), суммарная общая скорость носового потока с обеих сторон (<450 см³/с), уровень гидроперекиси липидов (>385 мкмоль/дм³), креатинфосфокиназы (>209 Е/дм³), С-реактивного белка ($>3,3$ мг/дм³), показатели SVC% ($<78,3\%$), НЖСС ($<28,8$ ммоль/дм³), содержание общего билирубина ($>20,7$ мкмоль/дм³) и ионизированного кальция ($>1,21$ ммоль/л) (Рисунок 7.1.2). Количество случаев данных коморбидных состояний, вероятно связанных с повышенным содержанием в крови бензола, толуола, фенола, формальдегида и повышенным уровнем взвешенных веществ, диоксида азота в атмосферном воздухе, может составить 41% (Таблица 7.1.2), вклад изучаемых химических факторов в формирование сочетанной патологии достигает 12,2%.

Оценка причинно–следственных зависимостей, отражающих обусловленность развития сочетанной патологии, установила вероятность развития бронхиальной астмы и коморбидной патологии в виде вторичного иммунодефицитного состояния, вегетативной дистонии, астено–невротического синдрома и функциональной патологии желудочно–кишечного тракта (Таблица 7.1.2).

Выявлено, что маркерными показателями при развитии бронхиальной астмы и сопутствующего общего переменного иммунодефицита, на территории многокомпонентного загрязнения атмосферного воздуха органическими ароматическими соединениями и взвешенными веществами являются индекс алергизации ($>2,2$ у.е.), уровень С-реактивного белка ($>3,3$ мг/дм³), креатинфосфокиназы (>209 Е/дм³), ионизированного кальция ($>1,21$ ммоль/л),

показатели ИН2/ИН1 ($>3,3$ у.е.), SVC% ($<78,3\%$), MEF25 ($<61,2\%$), уровень СДЛА (>20 мм.рт.ст.), содержание супероксиддисмутазы ($<41,31$ нг/см³), абсолютное количество CD 25⁺-лимфоцитов ($<0,09 \cdot 10^9$ /дм³), показатели Дх ($>0,46$ сек.), ИН1 (<29 у.е.) (Рисунок 7.1.3). Количество случаев данных коморбидных состояний, вероятно связанных с повышенным содержанием в крови бензола, толуола, фенола, формальдегида и повышенным уровнем взвешенных веществ, диоксида азота в атмосферном воздухе, может составить 15% (Таблица 7.1.2), при этом вклад изучаемых химических факторов в формирование сочетанной патологии достигает 33,6%.

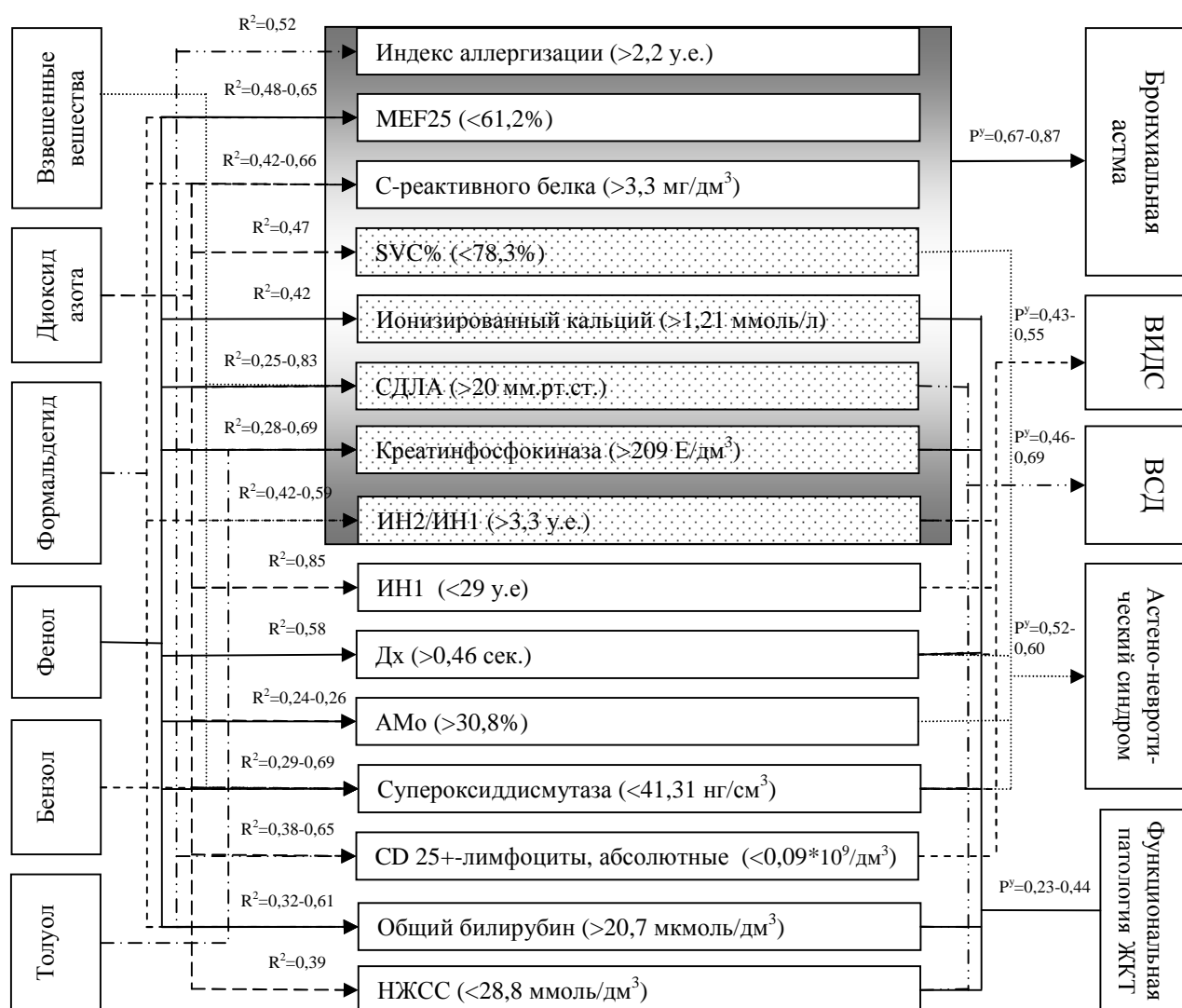


Рисунок 7.1.3 – Ключевые патогенетические звенья развития бронхиальной астмы и коморбидной патологии у экспонированных детей в условиях аэрогенного воздействия органических ароматических соединений и взвешенных веществ

Маркерными показателями бронхиальной астмы и вегетативной дистонии, ассоциированных с многокомпонентным загрязнением атмосферного воздуха органическими ароматическими соединениями и взвешенными веществами, являются

индекс аллергизации ($>2,2$ у.е.), уровень С-реактивного белка ($>3,3$ мг/дм³), креатинфосфокиназы (>209 Е/дм³), ионизированного кальция ($>1,21$ ммоль/л), показатели ИН2/ИН1 ($>3,3$ у.е.), SVC% ($<78,3\%$), MEF25 ($<61,2\%$), уровень СДЛА (>20 мм.рт.ст.), содержание супероксиддисмутазы ($<41,31$ нг/см³), общего билирубина ($>20,7$ мкмоль/дм³) и НЖСС ($<28,8$ ммоль/дм³) (Рисунок 7.1.3).

Маркерными показателями бронхиальной астмы и астено-невротического синдрома, ассоциированных с многокомпонентным загрязнением атмосферного воздуха органическими ароматическими соединениями и взвешенными веществами, являются индекс аллергизации ($>2,2$ у.е.), уровень С-реактивного белка ($>3,3$ мг/дм³), креатинфосфокиназы (>209 Е/дм³), ионизированного кальция ($>1,21$ ммоль/л), показатели ИН2/ИН1 ($>3,3$ у.е.), SVC% ($<78,3\%$), MEF25 ($<61,2\%$), уровень СДЛА (>20 мм.рт.ст.), содержание супероксиддисмутазы ($<41,31$ нг/см³), показатели Дх ($>0,46$ сек.) и АМо ($>30,8\%$) (Рисунок 7.1.3). Количество случаев бронхиальной астмы и сопутствующей патологии нервной системы, вероятно связанных с повышенным содержанием в крови бензола, толуола, фенола, формальдегида и повышенным уровнем взвешенных веществ, диоксида азота в атмосферном воздухе, может составить 4–15% (Таблица 7.1.2), при этом вклад изучаемых химических факторов достигает до 25,7%.

Маркерными показателями бронхиальной астмы и функциональной патологии желудочно-кишечного тракта, ассоциированными с загрязнением атмосферного воздуха органическими ароматическими соединениями и взвешенными веществами, являются индекс аллергизации ($>2,2$ у.е.), уровень С-реактивного белка ($>3,3$ мг/дм³), креатинфосфокиназы (>209 Е/дм³), ионизированного кальция ($>1,21$ ммоль/л), показатели ИН2/ИН1 ($>3,3$ у.е.), SVC% ($<78,3\%$), MEF25 ($<61,2\%$), уровень СДЛА (>20 мм.рт.ст.), содержание супероксиддисмутазы ($<41,31$ нг/см³), содержание общего билирубина ($>20,7$ мкмоль/дм³), НЖСС ($<28,8$ ммоль/дм³) и показатель Дх ($>0,46$ сек.) (Рисунок 7.1.3). Количество случаев данных коморбидных состояний, вероятно связанных с повышенным содержанием в крови бензола, толуола, фенола, формальдегида и повышенным уровнем взвешенных веществ, диоксида азота в атмосферном воздухе, может составить 17% (Таблица 7.1.2), при этом вклад изучаемых химических факторов в формирование сочетанной патологии достигает 15,9%.

Таким образом, в условиях многокомпонентного загрязнения атмосферного воздуха органическими ароматическими соединениями и взвешенными веществами у

детей вероятность развития аллергического ринита и коморбидной патологии в виде вторичного иммунодефицитного состояния, расстройства вегетативной нервной системы, астено-невротического синдрома, функциональной патологии желудочно-кишечного тракта обусловлена индикаторными и маркерными показателями: снижением содержания глутатион-S-трансферазы в крови, суммарной общей скорости носового потока с обеих сторон и повышением ИН2/ИН1, связанных с концентрацией в крови бензола, фенола, формальдегида и уровнем содержания взвешенных веществ и диоксида азота в атмосферном воздухе ($p=0,0001$). Индикаторными и маркерными показателями вероятности развития хронических лимфо-пролиферативных заболеваний носоглотки и сопутствующих вторичного иммунодефицитного состояния, астено-невротического синдрома, функциональной патологии желудочно-кишечного тракта являлись снижение содержания супероксиддисмутазы в крови, показателя ИН1, суммарной общей скорости носового потока с обеих сторон, SVC% и повышение уровня креатинфосфокиназы в крови, ИН2/ИН1, связанных с концентрацией в крови бензола, толуола, фенола, формальдегида и уровнем содержания взвешенных веществ и диоксида азота в атмосферном воздухе ($p=0,0001$). Вероятность развития бронхиальной астмы и сопутствующих вторичного иммунодефицитного состояния, расстройства вегетативной нервной системы, астено-невротического синдрома, функциональной патологии желудочно-кишечного тракта обусловлена повышением уровня креатинфосфокиназы, ионизированного кальция в крови, уровня СДЛА, показателя ИН2/ИН1 и снижением SVC%, связанных с концентрацией в крови бензола, толуола, фенола, формальдегида и уровнем содержания взвешенных веществ и диоксида азота в атмосферном воздухе ($p=0,0001$). Количество случаев аллергического ринита, хронических лимфо-пролиферативных заболеваний носоглотки, бронхиальной астмы и коморбидной патологии, вероятно связанных с повышенным содержанием в крови бензола, толуола, фенола, формальдегида и повышенным уровнем взвешенных веществ, диоксида азота в атмосферном воздухе, может составить от 4 до 59 случаев на 1000 детского населения. Вклад органических ароматических соединений, фенола, формальдегида, взвешенных веществ и диоксида азота в формирование сочетанной патологии может достигать 33,6%.

7.2. Выявление индикаторных и маркерных показателей негативных эффектов и закономерностей формирования заболеваний органов дыхания и коморбидной патологии у детей в условиях многокомпонентного загрязнения атмосферного воздуха преимущественно металлами

Статистическое моделирование причинно–следственных связей позволило выявить зависимости уровня индивидуальной поступившей дозы техногенных химических соединений и концентрации их в крови, представленные в Таблице 7.2.1.

Установлены статистически значимые зависимости содержания ванадия, марганца и формальдегида в крови от дозы химических соединений, поступающей из атмосферного воздуха ($R^2=0,11-0,50$; $16,19 \leq F \leq 214,88$; $p=0,0001-0,0002$), что позволило оценивать повышенное содержание в крови этих веществ в качестве маркеров экспозиции.

Таблица 7.2.1 – Параметры моделей зависимости «Доза химического соединения из атмосферного воздуха – концентрация химического соединения в крови» у детей группы наблюдения Б, $p \leq 0,0002$

Вещество	Средняя доза из атмосферного воздуха, мг/(кг*сутки) (в среднем за год)	Средняя концентрация в крови, мг/дм ³	Параметры модели		Критерий Фишера (F)	Коэффициент детерминации (R ²)
			b0	b1		
Ванадий	0,00041±0,00002	0,00047±0,00005	1,22	1695,96	16,19	0,11
Марганец	0,00053±0,00002	0,012±0,0004	-1,87	14333,97	214,88	0,50
Формальдегид	0,0029±0,00019	0,013±0,0013	-0,18	125,96	99,71	0,29

Результаты проведенного статистического моделирования (Таблицы Б.1 и Б.2) позволили выявить зависимости вероятности нарушений лабораторных, функциональных и инструментальных показателей при повышении концентрации в крови ванадия, марганца, формальдегида и уровня индивидуальной поступившей дозы взвешенных веществ ($0,085 \pm 0,003$ мг/(кг*сутки)):

– наличие цитогенетических повреждения клеток, обусловленное концентрацией формальдегида и ванадия в крови ($R^2=0,37-0,44$; $164,05 \leq F \leq 302,81$; $p=0,0001$), повышения пролиферативной активности, деструктивных изменений на уровне ДНК в клеточной популяции, связанных с повышенным уровнем в крови марганца ($R^2=0,06-0,08$; $p=0,0001$), формальдегида и ванадия ($R^2=0,35-0,49$; $145,89 \leq F \leq 327,01$; $p=0,0001$);

– повышение активности окислительных процессов на уровне клеточных мембран: увеличение содержания гидроперекиси липидов в крови, обусловленное

концентрацией марганца в крови ($r=0,25$; $p=0,0001$) и уровнем среднесуточного содержания взвешенных веществ в атмосферном воздухе ($R^2=0,72$; $F=1535,87$; $p=0,0001$), и 8-гидрокси-2-деоксигуанозина в моче, связанное с повышенной концентрацией в крови марганца ($r=0,33$; $p=0,0001$);

– снижение антиоксидантной защиты от субклеточного до системного уровня: угнетение активности СОД и ГлСТ, обусловленное повышением уровня формальдегида в крови ($R^2=0,35-0,38$; $67,53 \leq F \leq 264,59$; $p=0,0001$) и уровня среднесуточного содержания взвешенных веществ в атмосферном воздухе ($R^2=0,24-0,72$; $181,52 \leq F \leq 291,03$; $p=0,0001$);

– развитие местной, общей и специфической сенсбилизации в виде повышения среднего индекса носовой эозинофилии, связанного с концентрацией ванадия и формальдегида в крови ($R^2=0,29-0,72$; $188,83 \leq F \leq 717,97$; $p=0,0001$) и уровнем среднесуточного содержания взвешенных веществ в атмосферном воздухе ($R^2=0,22$; $F=167,27$; $p=0,0001$), эозинофильно-лимфоцитарного индекса, связанного с концентрацией формальдегида в крови ($r=0,12$; $p=0,012$), индекса аллергизации, обусловленного увеличением содержания формальдегида в крови ($R^2=0,52$; $F=193,67$; $p=0,0001$), уровня Ig E общего, связанного с повышенным содержанием в крови формальдегида ($r=0,25$; $p=0,0001$) и уровнем среднесуточного содержания взвешенных веществ в атмосферном воздухе ($R^2=0,51$; $F=627,25$; $p=0,0001$), специфического IgG к ванадию, обусловленного концентрацией ванадия в крови ($R^2=0,30$; $F=117,87$; $p=0,0001$), специфического IgG к марганцу, обусловленного содержанием марганца в крови ($r=0,26$, $p=0,0001$);

– изменения неспецифической резистентности: снижения индекс соотношения лимфоцитов и моноцитов при повышении концентрации в крови марганца ($r=-0,18$, $p=0,0001$), увеличение фагоцитарного индекса, связанного с повышением содержания ванадия в крови ($R^2=0,57$; $F=360,07$);

– нарушение клеточного и гуморального иммунитета, характеризующееся снижением сывороточного Ig A, обусловленного повышением в крови концентрации марганца ($r=-0,14$, $p=0,0001$), ванадия ($R^2=0,15$; $F=49,99$; $p=0,0001$) и уровня среднесуточного содержания взвешенных веществ в атмосферном воздухе ($R^2=0,52$; $F=656,81$; $p=0,0001$), повышением абсолютного числа CD19⁺-лимфоцитов при повышении в крови уровня формальдегида ($R^2=0,44$; $F=92,35$; $p=0,0001$) и уровня среднесуточного содержания взвешенных веществ в атмосферном воздухе ($R^2=0,25$;

$F=36,07$; $p=0,0001$), снижением относительного числа $CD4^+$ -клеток, абсолютного числа $CD25^+$ -лимфоцитов, абсолютного и относительного количества $CD95^+$ -лимфоцитов при повышении концентрации формальдегида в крови ($R^2=0,38-0,44$; $92,35 \leq F \leq 252,54$; $p=0,0001$) и уровня среднесуточного содержания взвешенных веществ в атмосферном воздухе ($R^2=0,29-0,51$; $49,24 \leq F \leq 252,12$; $p=0,0001$);

– развитие железодефицитного состояния, о чем свидетельствовали повышение ОЖСС и НЖСС, обусловленное повышенным уровнем ванадия в крови ($R^2=0,51-0,82$; $282,81 \leq F \leq 1213,86$; $p=0,0001$) и уровнем среднесуточного содержания взвешенных веществ в атмосферном воздухе ($R^2=0,56-0,63$; $757,14 \leq F \leq 951,38$; $p=0,0001$), снижение коэффициента насыщения трансферрина, обусловленное повышенным уровнем в крови марганца ($R^2=0,58$; $F=229,04$; $p=0,0001$);

– нарушение липидного обмена, проявляющееся повышением содержания аполипопротеина А1 и С-пептида при увеличении концентрации в крови ванадия и марганца ($R^2=0,47-0,88$; $116,99 \leq F \leq 2038,69$; $p=0,0001$)

– повышение содержания креатинфосфокиназы и оксида азота сыворотке крови, связанные с увеличением концентрации ванадия и формальдегида в крови ($R^2=0,26-0,70$; $96,68 \leq F \leq 1028,48$; $p=0,0001$), и уровня гомоцистеина при увеличении содержания в крови марганца ($r=0,16$; $p=0,0001$);

– нарушение нейрогуморальной регуляции на молекулярном уровне в виде снижения содержания цАМФ, связанное с повышенным уровнем в крови ванадия ($R^2=0,75$; $F=802,82$; $p=0,0001$), повышения содержания цГМФ, обусловленное концентрацией в крови формальдегида ($R^2=0,71$; $F=1028,64$; $p=0,0001$), ванадия и марганца ($r=0,11-0,47$; $p=0,0001$) и уровнем среднесуточного содержания взвешенных веществ в атмосферном воздухе ($R^2=0,25$; $F=126,72$; $p=0,0001$), уровня ионизированного кальция, обусловленного повышением концентрации ванадия и марганца в крови ($R^2=0,48-0,49$; $155,45 \leq F \leq 257,65$; $p=0,0001$);

– активация нейро-эндокринной регуляции, проявляющаяся повышением в крови содержания кортизола, связанным с увеличением концентрации ванадия, марганца и формальдегида ($R^2=0,21-0,69$; $64,48 \leq F \leq 1022,59$; $p=0,0001$);

– нарушение носового дыхания, обусловленное повышенным уровнем ванадия, марганца и формальдегида в крови ($R^2=0,25-0,31$; $90,19 \leq F \leq 161,45$; $p=0,0001$) и уровнем среднесуточного содержания взвешенных веществ в атмосферном воздухе ($R^2=0,48$;

F=532,01; p=0,0001), характеризующиеся снижением суммарной общей скорости носового потока с обеих сторон, связанного с повышенной концентрацией ванадия, марганца в крови ($R^2=0,27-0,78$; $87,35 \leq F \leq 978,16$; p=0,0001) и уровнем среднесуточного содержания взвешенных веществ в атмосферном воздухе ($R^2=0,49$; F=542,71; p=0,0001);

– нарушение функции внешнего дыхания при повышении уровня ванадия, формальдегида в крови ($R^2=0,41-0,69$; $325,79 \leq F \leq 624,70$; p=0,0001) и уровня среднесуточного содержания взвешенных веществ в атмосферном воздухе ($R^2=0,73$; F=1360,70; p=0,0001), характеризующиеся снижением SVC%, MEF25, обусловленного содержанием ванадия в крови ($R^2=0,24-0,46$; $86,49 \leq F \leq 233,14$; p=0,0001); признаков периферической обструкции при повышении уровня формальдегида в крови ($R^2=0,31$; F=212,99; p=0,0001) и уровня среднесуточного содержания взвешенных веществ в атмосферном воздухе ($R^2=0,29$; F=220,84; p=0,0001), характеризующиеся повышением Rrs20% и $\Delta(Rrs5-Rrs20)\%$, обусловленного увеличением концентрации ванадия в крови ($R^2=0,46$; F=232,85; p=0,0001) и уровнем среднесуточного содержания взвешенных веществ в атмосферном воздухе ($R^2=0,89$; F=2169,96; p=0,0001);

– развитие вегетативных дисфункций, проявляющихся синусовой аритмией, связанной с повышенным уровнем марганца и формальдегида в крови ($R^2=0,17-0,49$; $56,58 \leq F \leq 458,20$; p=0,0001), гиперсимпатикотоническим исходным вегетативным тонусом, связанным с повышенным уровнем марганца в крови ($R^2=0,48$; F=193,21; p=0,0001) и уровнем среднесуточного содержания взвешенных веществ в атмосферном воздухе ($R^2=0,42$; F=348,74; p=0,0001), характеризующимся повышением AMo, HF%, связанным с концентрацией в крови формальдегида ($R^2=0,65$; F=852,82; p=0,0001) и уровнем среднесуточного содержания взвешенных веществ в атмосферном воздухе ($R^2=0,23$; F=168,49; p=0,0001), снижением LF%, LF/HF, обусловленным содержанием формальдегида в крови ($R^2=0,27$; F=166,01; p=0,0001) и уровнем среднесуточного содержания взвешенных веществ в атмосферном воздухе ($R^2=0,25-0,29$; $177,45 \leq F \leq 222,96$; p=0,0001), гиперсимпатикотонической вегетативной реактивностью, связанной с уровнем среднесуточного содержания взвешенных веществ в атмосферном воздухе ($R^2=0,63$; F=909,99; p=0,0001), характеризующейся повышением ИН2/ИН1, обусловленным концентрацией ванадия в крови ($R^2=0,48$; F=248,02; p=0,0001) и уровнем среднесуточного содержания взвешенных веществ в атмосферном воздухе ($R^2=0,59$; F=776,76; p=0,0001);

– развитие морфо–функциональных изменений сердца: диастолические нарушения правого желудочка, характеризующиеся повышением E_{tr} , E_{tr}/A_{tr} при увеличении концентрации марганца в крови ($R^2=0,74$; $F=159,57$; $p=0,0001$) и уровня среднесуточного содержания в атмосферном воздухе взвешенных частиц фенола ($R^2=0,23-0,48$; $137,65 \leq F \leq 435,12$; $p=0,0001$); дополнительные трабекулы в полости левого желудочка, связанные с повышенным содержанием в крови ванадия, марганца и формальдегида ($R^2=0,14-0,78$; $64,73 \leq F \leq 988,55$; $p=0,0001$);

– наличие функциональной патологии желудочно–кишечного тракта: повышение содержания общего билирубина при повышенном уровне в крови ванадия и формальдегида ($R^2=0,49-0,50$; $269,64 \leq F \leq 445,62$; $p=0,0001$), увеличение печени, обусловленное повышением концентрации ванадия в крови ($R^2=0,59$; $F=388,68$; $p=0,0001$), реактивные изменения печени, связанные увеличением концентрации ванадия и формальдегида в крови ($R^2=0,41-0,67$; $319,74 \leq F \leq 549,65$; $p=0,0001$), признаки дисхолии, связанные с увеличением концентрации марганца и формальдегида в крови ($R^2=0,18-0,22$; $60,54 \leq F \leq 135,17$; $p=0,0001$).

Согласно данным последовательного моделирования установлены индикаторные лабораторные и функциональные показатели для оценки вероятности развития заболеваний, связанных хроническим аэрогенным многокомпонентным загрязнением преимущественно металлами. Так, вероятность формирования аллергического ринита как негативного эффекта на хроническое аэрогенное многокомпонентное воздействие преимущественно металлами устанавливалась по индикаторным показателям (Таблицы В): повышение индекса носовой эозинофилии, индекса аллергизации, интегрального показателя цитогенетического повреждения клеток буккального эпителия, уровня общего IgE, HF%, ИН2/ИН1 ($R^2=0,24-0,86$; $57,26 \leq F \leq 5548,71$; $p=0,0001$) и снижение глутатион–S–трансферазы, абсолютного числа CD25⁺–лимфоцитов, абсолютного и относительного количества CD95⁺–лимфоцитов, суммарной общей скорости носового потока с обеих сторон ($R^2=0,24-0,49$; $23,92 \leq F \leq 205,82$; $p=0,0001$).

Вероятность развития хронических лимфо–пролиферативных заболеваний носоглотки, ассоциированных с воздействием металлов, оценена по следующими индикаторными показателями (Таблицы В): повышением частоты многоядерных клеток, интегрального показателя цитогенетического повреждения буккальных клеток, содержания гидроперекиси липидов, креатинфосфокиназы, уровня $\Delta(Rrs5-Rrs20)\%$,

ИН2/ИН1 ($R^2=0,13-0,72$; $62,83 \leq F \leq 960,94$; $p=0,0001$) и снижением уровня супероксиддисмутазы, сывороточного IgA, относительного количества $CD4^+$ -лимфоцитов, абсолютного числа $CD25^+$ -клеток, суммарной общей скорости носового потока с обеих сторон, SVC%, LF/HF ($R^2=0,22-0,46$; $18,71 \leq F \leq 826,77$; $p=0,0001$).

Повышение индекса носовой эозинофилии, индекса аллергизации, эозинофильно-лимфоцитарного индекса, частоты многоядерных клеток буккального эпителия, уровня креатинфосфокиназы, общего IgE, абсолютного количества $CD19^+$ -лимфоцитов, $\Delta(Rrs5-Rrs20)\%$, АМо, ИН2/ИН1 ($R^2=0,21-0,72$; $67,02 \leq F \leq 1722,14$; $p=0,0001$) и снижение уровня супероксиддисмутазы, глутатион-S-трансферазы, SVC%, LF%, LF/HF ($R^2=0,24-0,67$; $21,21 \leq F \leq 675,72$; $p=0,0001$) служили индикаторными показателями для оценки вероятности формирования рецидивирующего бронхита как негативного эффекта на длительное воздействие металлов (Таблицы В).

Вероятность развития бронхиальной астмы, ассоциированной с воздействием металлов, может быть оценена по следующим индикаторным показателям (Таблицы В): повышение индекса аллергизации, эозинофильно-лимфоцитарного индекса, частоты клеток с кариолизисом, интегрального показателя цитогенетического повреждения буккальных клеток, уровня ионизированного кальция, креатинфосфокиназы, оксида азота, общего IgE, Rrs20%, ИН2/ИН1 ($R^2=0,16-0,88$; $12,65 \leq F \leq 4993,49$; $p=0,0001$) и снижение абсолютного количества $CD25^+$ -лимфоцитов, SVC%, MEF25 ($R^2=0,25-0,46$; $22,22 \leq F \leq 408,28$; $p=0,0001$).

Вероятность развития транзиторного иммунодефицитного состояния как негативного эффекта на хроническую экспозицию металлов установлена по индикаторным показателям (Таблицы В): повышение интегрального показателя пролиферации, частоты клеток с кариолизисом, содержания абсолютного количества $CD19^+$ -лимфоцитов, $\Delta(Rrs5-Rrs20)\%$, ИН2/ИН1 ($R^2=0,14-0,86$; $13,35 \leq F \leq 1727,45$; $p=0,0001$) и снижение уровня супероксиддисмутазы, глутатион-S-трансферазы, сывороточного IgA, абсолютного числа $CD25^+$ -лимфоцитов, относительного количества $CD95^+$ -лимфоцитов ($R^2=0,10-0,63$; $8,16 \leq F \leq 1607,79$; $p=0,0001$).

Повышение частоты клеток с кариолизисом, содержания кальция, общего билирубина, креатинфосфокиназы, оксида азота, цГМФ, Rrs20%, ИН2/ИН1 ($R^2=0,16-0,71$; $28,89 \leq F \leq 2281,79$; $p=0,0001$) и снижением уровня глутатион-S-трансферазы ($R^2=0,19$; $F=19,44$; $p=0,0001$) являлись индикаторными показателями для оценки

вероятности расстройства вегетативной нервной системы, ассоциированного с длительным воздействием металлов (Таблицы В).

Вероятность развития астено–невротического синдрома как негативного ответа на хроническую экспозицию металлов оценена по следующим индикаторным показателям (Таблицы В): повышение уровня НЖСС, оксида азота, цГМФ, $\Delta(Rrs5-Rrs20)\%$, АМо ($R^2=0,26-0,81$; $82,12 \leq F \leq 1757,17$; $p=0,0001$) и снижение содержания супероксиддисмутазы, глутатион–S–трансферазы, цАМФ, абсолютного количества CD95⁺–лимфоцитов, суммарной общей скорости носового потока с обеих сторон, SVC% ($R^2=0,13-0,73$; $20,08 \leq F \leq 994,74$; $p=0,0001$).

Вероятность развития функциональной кардиопатии, ассоциированной с воздействием преимущественно металлов, диагностирована по следующим индикаторным показателям (Таблицы В): повышению частоты клеток с кариолизисом, уровня креатинфосфокиназы, цГМФ, кортизола, абсолютного количества CD19⁺–лимфоцитов, АМо, Етр/Атр ($R^2=0,14-0,74$; $7,68 \leq F \leq 1221,56$; $p=0,0001$) и снижением содержания супероксиддисмутазы, глутатион–S–трансферазы, сывороточного IgA, SVC% ($R^2=0,29-0,45$; $34,77 \leq F \leq 368,66$; $p=0,0001$).

Вероятность развития функциональной патологии желудочно–кишечного тракта как негативного эффекта на хроническую экспозицию преимущественно металлов установлена по следующим индикаторным показателям (Таблицы В): повышение интегрального показателя пролиферации, частоты клеток с кариолизисом, эозинофильно–лимфоцитарного индекса, уровня общего билирубина, ионизированного кальция, креатинфосфокиназы, содержания абсолютного количества CD19⁺–лимфоцитов, HF% ($R^2=0,10-0,77$; $29,49 \leq F \leq 3128,66$; $p=0,0001$) и снижение уровня глутатион–S–трансферазы, относительного количества CD4⁺–лимфоцитов ($R^2=0,15-0,37$; $26,23 \leq F \leq 55,57$; $p=0,0001$).

Поэтапная оценка причинно–следственных зависимостей, отражающих обусловленность развития заболеваний, с которыми патогенетически связано отклонение индикаторных показателей при повышенной концентрации техногенных химических факторов (металлов, взвешенных веществ), установила вероятность развития коморбидных состояний: аллергического ринита с вторичным иммунодефицитным состоянием, аллергического ринита с вегето–сосудистой

дистонией, аллергического ринита с астмо–невротическим синдромом, аллергического ринита и функциональной патологии желудочно–кишечного тракта (Таблица 7.2.2).

Таблица 7.2.2 – Вероятность развития коморбидных заболеваний у детей группы наблюдения Б

Коморбидные состояния		Доля коморбидной патологии		Вероятность развития коморбидной патологии, ассоциированной с химическими факторами (P ^y)	Количество случаев коморбидной патологии, ассоциированной с химическими факторами, в 2017 году
Заболевание органов дыхания	Сопутствующие заболевания	всего	в том числе % случаев, ассоциированных с химическими факторами		
Аллергический ринит	Вторичное иммунодефицитное состояние	0,20	24,5	0,049	413
	Расстройство вегетативной нервной системы	0,17	8,2	0,014	118
	Другие уточненные поражения головного мозга	0,24	21,2	0,051	430
	Функциональная патология ЖКТ	0,38	13,9	0,053	447
Хронические лимфо–пролиферативные заболевания	Вторичное иммунодефицитное состояние	0,25	14,4	0,036	303
	Расстройство вегетативной нервной системы	0,16	6,2	0,010	84
	Другие уточненные поражения головного мозга	0,25	14,8	0,037	312
	Функциональная патология ЖКТ	0,38	10,3	0,039	329
Бронхиальная астма	Другие уточненные поражения головного мозга	0,05	24,6	0,013	110
	Функциональная патология ЖКТ	0,06	23,3	0,014	118

Выявлено, что маркерными показателями аллергического ринита и общего переменного иммунодефицита на территории многокомпонентного загрязнения атмосферного воздуха преимущественно металлами являются индекс алергизации (>2,2 у.е.), индекс носовой эозинофилии (>14,3 у.е.), уровень глутатион–S–трансферазы (<99 нг/мл), показатель ИН2/ИН1 (>3,3 у.е.), суммарная общая скорость носового потока с обеих сторон (<450 см³/с), абсолютное количество CD 95⁺–лимфоцитов (<0,36 10⁹/дм³) и CD 25⁺–лимфоцитов (<0,09*10⁹/дм³) (Рисунок 7.2.1). Количество дополнительных случаев данных коморбидных состояний, вероятно связанных с повышенным

содержанием в крови ванадия, марганца, формальдегида и повышенным уровнем взвешенных веществ в атмосферном воздухе, может составить 49% (Таблица 7.2.2), при этом вклад изучаемых химических факторов в формирование сочетанной патологии достигает 22,3%.

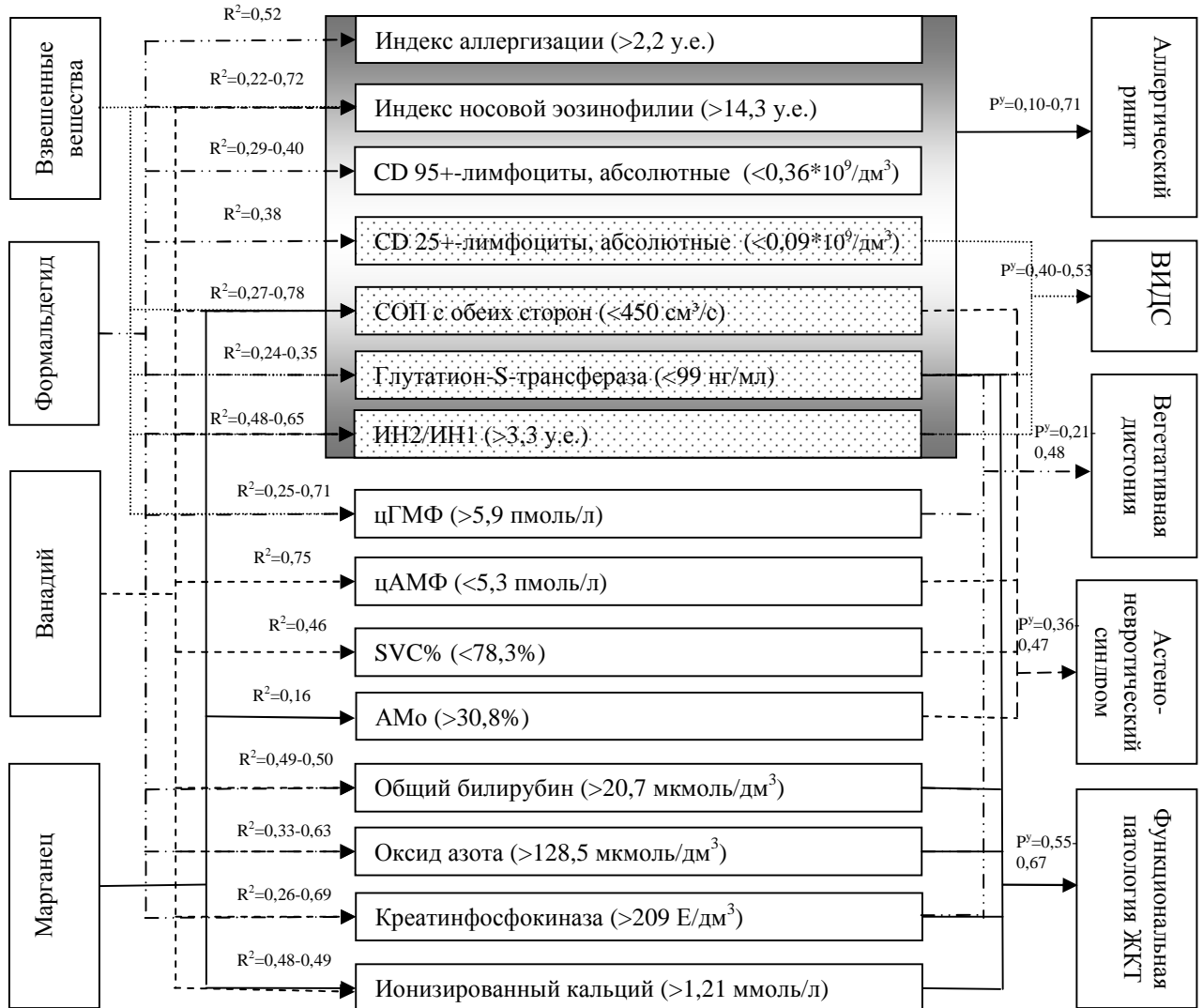


Рисунок 7.2.1 – Ключевые патогенетические звенья развития аллергического ринита и коморбидной патологии у экспонированных детей в условиях аэрогенного загрязнения преимущественно металлами

Маркерными показателями аллергического ринита и вегетативной дистонии, ассоциированных с аэрогенным воздействием металлов, являются уровень глутатион-S-трансферазы (<99 нг/мл), ИН2/ИН1 (>3,3 у.е.), индекс алергизации (>2,2 у.е.), индекс носовой эозинофилии (>14,3 у.е.), суммарная общая скорость носового потока с обеих сторон (<450 см³/с), абсолютное количество CD 95⁺-лимфоцитов (<0,36 10⁹/дм³) и CD 25⁺-лимфоцитов (<0,09*10⁹/дм³), содержание общего билирубина (>20,7 мкмоль/дм³),

креатинфосфокиназы (>209 Е/дм³), оксида азота ($>128,5$ мкмоль/дм³) и цГМФ ($>5,9$ пмоль/л) (Рисунок 7.2.1).

Установлено, что маркерными показателями при развитии негативных эффектов в виде аллергического ринита и сопутствующего астено–невротического синдрома на территории многокомпонентного загрязнения атмосферного воздуха преимущественно металлами являются содержание глутатион–S–трансферазы (<99 нг/мл), ИН2/ИН1 ($>3,3$ у.е.), индекс аллергизации ($>2,2$ у.е.), индекс носовой эозинофилии ($>14,3$ у.е.), суммарная общая скорость носового потока с обеих сторон (<450 см³/с), абсолютное количество CD 95⁺–лимфоцитов ($<0,36 \cdot 10^9$ /дм³) и CD 25⁺–лимфоцитов ($<0,09 \cdot 10^9$ /дм³), содержание цАМФ ($<5,3$ пмоль/л), АМо ($>30,8\%$) и SVC% ($<78,3\%$) (Рисунок 7.2.1).

Количество дополнительных случаев аллергического ринита и заболеваний нервной системы, вероятно связанных с повышенным содержанием в крови ванадия, марганца, формальдегида и повышенным уровнем взвешенных веществ в атмосферном воздухе, может составить 14–51‰ (Таблица 7.2.2), при этом вклад изучаемых химических факторов в формирование сочетанной патологии достигает до 23,5%.

Маркерными показателями аллергического ринита и функциональной патологии пищеварительного тракта, как негативные эффекты в условиях многокомпонентного загрязнения атмосферного воздуха преимущественно металлами, являются содержание глутатион–S–трансферазы (<99 нг/мл), ИН2/ИН1 ($>3,3$ у.е.), индекс аллергизации ($>2,2$ у.е.), индекс носовой эозинофилии ($>14,3$ у.е.), суммарная общая скорость носового потока с обеих сторон (<450 см³/с), абсолютное количество CD 95⁺–лимфоцитов ($<0,36 \cdot 10^9$ /дм³) и CD 25⁺–лимфоцитов ($<0,09 \cdot 10^9$ /дм³), содержание креатинфосфокиназы (>209 Е/дм³), общего билирубина ($>20,7$ мкмоль/дм³), оксида азота ($>128,5$ мкмоль/дм³) и ионизированного кальция ($>1,21$ ммоль/л) (Рисунок 7.2.1). Количество дополнительных случаев данных коморбидных состояний, вероятно связанных с повышенным содержанием в крови ванадия, марганца, формальдегида и повышенным уровнем взвешенных веществ в атмосферном воздухе, может составить 53‰ (Таблица 7.2.2), при этом вклад изучаемых химических факторов в формирование сочетанной патологии достигает 13,2%.

Установлена вероятность развития хронических лимфо–пролиферативных заболеваний носоглотки вместе с вторичным иммунодефицитным состоянием,

вегетативной дистонией, астно-невротическим синдромом и функциональной патологии желудочно-кишечного тракта (Таблица 7.2.2).

Маркерными показателями хронической патологии лимфоидной ткани носоглотки и вторичного иммунодефицита, ассоциированных с загрязнением атмосферного воздуха преимущественно металлами, являются содержание супероксиддисмутазы ($<41,31 \text{ нг/см}^3$), ИН2/ИН1 ($>3,3 \text{ у.е.}$), суммарная общая скорость носового потока с обеих сторон ($<450 \text{ см}^3/\text{с}$), уровень гидроперекиси липидов ($>385 \text{ мкмоль/дм}^3$), креатинфосфокиназы ($>209 \text{ Е/дм}^3$) и абсолютное количество CD 25⁺-лимфоцитов ($<0,09 \cdot 10^9/\text{дм}^3$) (Рисунок 7.2.2).

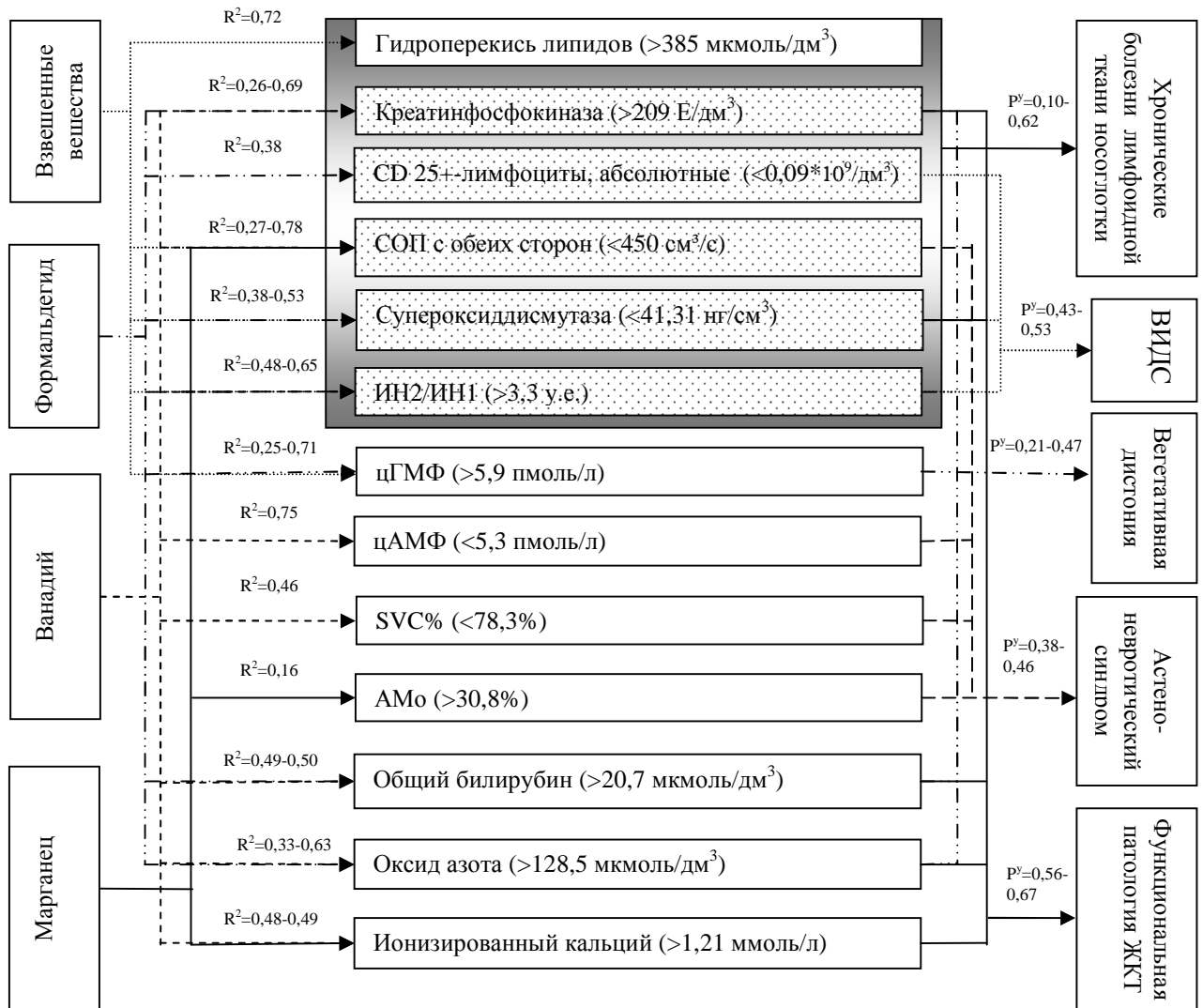


Рисунок 7.2.2 – Ключевые патогенетические звенья развития хронических лимфо-пролиферативных заболеваний носоглотки и коморбидной патологии у экспонированных детей в условиях аэрогенного загрязнения преимущественно металлами

Количество дополнительных случаев этих коморбидных состояний, вероятностно связанных с повышенным содержанием в крови ванадия, марганца, формальдегида и повышенным уровнем взвешенных веществ в атмосферном воздухе, может составить 36‰ (Таблица 7.2.2), при этом вклад изучаемых химических факторов в формирование сочетанной патологии достигает 16,9%.

Выявлено, что маркерными показателями хронической патологии лимфоидной ткани носоглотки и вегетативной дистонии в условиях многокомпонентного загрязнения атмосферного воздуха преимущественно металлами являются содержание супероксиддисмутазы ($<41,31 \text{ нг/см}^3$), ИН2/ИН1 ($>3,3 \text{ у.е.}$), суммарная общая скорость носового потока с обеих сторон ($<450 \text{ см}^3/\text{с}$), уровень гидроперекиси липидов ($>385 \text{ мкмоль/дм}^3$), креатинфосфокиназы ($>209 \text{ Е/дм}^3$), абсолютное количество CD 25⁺-лимфоцитов ($<0,09 \cdot 10^9/\text{дм}^3$), содержание общего билирубина ($>20,7 \text{ мкмоль/дм}^3$), оксида азота ($>128,5 \text{ мкмоль/дм}^3$) и цГМФ ($>5,9 \text{ пмоль/л}$) (Рисунок 7.2.2).

Маркерными показателями хронической патологии лимфоидной ткани носоглотки и астено-невротического синдрома, ассоциированных с загрязнением атмосферного воздуха преимущественно металлами, являются содержание супероксиддисмутазы ($<41,31 \text{ нг/см}^3$), ИН2/ИН1 ($>3,3 \text{ у.е.}$), суммарная общая скорость носового потока с обеих сторон ($<450 \text{ см}^3/\text{с}$), уровень гидроперекиси липидов ($>385 \text{ мкмоль/дм}^3$), креатинфосфокиназы ($>209 \text{ Е/дм}^3$), абсолютное количество CD 25⁺-лимфоцитов ($<0,09 \cdot 10^9/\text{дм}^3$), содержание цАМФ ($<5,3 \text{ пмоль/л}$), АМо ($>30,8\%$) и SVC% ($<78,3\%$) (Рисунок 7.2.2). Количество дополнительных случаев хронических лимфо-пролиферативных заболеваний носоглотки и патологии нервной системы, вероятностно связанных с повышенным содержанием в крови ванадия, марганца, формальдегида и повышенным уровнем взвешенных веществ в атмосферном воздухе, может составить 10–37‰ (Таблица 7.2.2), при этом вклад изучаемых химических факторов в формирование сочетанной патологии достигает до 18,2%.

Выявлено, что маркерными показателями хронической патологии лимфоидной ткани носоглотки и функциональной патологии пищеварительного тракта в условиях многокомпонентного загрязнения атмосферного воздуха преимущественно металлами являются содержание супероксиддисмутазы ($<41,31 \text{ нг/см}^3$), ИН2/ИН1 ($>3,3 \text{ у.е.}$), суммарная общая скорость носового потока с обеих сторон ($<450 \text{ см}^3/\text{с}$), уровень гидроперекиси липидов ($>385 \text{ мкмоль/дм}^3$), креатинфосфокиназы ($>209 \text{ Е/дм}^3$),

абсолютное количество CD 25⁺-лимфоцитов ($<0,09 \cdot 10^9/\text{дм}^3$), содержание общего билирубина ($>20,7 \text{ мкмоль}/\text{дм}^3$), оксида азота ($>128,5 \text{ мкмоль}/\text{дм}^3$) и ионизированного кальция ($>1,21 \text{ ммоль}/\text{л}$) (Рисунок 7.2.2). Количество дополнительных случаев данных коморбидных состояний, вероятно связанных с повышенным содержанием в крови ванадия, марганца, формальдегида и повышенным уровнем взвешенных веществ в атмосферном воздухе, может составить 38% (Таблица 7.2.2), при этом вклад изучаемых химических факторов в формирование сочетанной патологии достигает 11,6%.

Установлена вероятность развития бронхиальной астмы и сопутствующих астено-невротического синдрома, функциональных нарушений желудочно-кишечного тракта (Таблица 7.2.2).

Маркерными показателями бронхиальной астмы и астено-невротического синдрома, ассоциированных с аэрогенным загрязнением преимущественно металлами, являются ИН2/ИН1 ($>3,3 \text{ у.е.}$), индекс алергизации ($>2,2 \text{ у.е.}$), содержание ионизированного кальция ($>1,21 \text{ ммоль}/\text{л}$), креатинфосфокиназы ($>209 \text{ Е}/\text{дм}^3$), абсолютное количество CD 25⁺-лимфоцитов ($<0,09 \cdot 10^9/\text{дм}^3$), SVC% ($<78,3\%$), MEF25 ($<61,2\%$), содержание супероксиддисмутазы ($<41,31 \text{ нг}/\text{см}^3$), цАМФ ($<5,3 \text{ пмоль}/\text{л}$) и показатель АМо ($>30,8\%$) (Рисунок 7.2.3). Количество дополнительных случаев данных коморбидных состояний, вероятно связанных с повышенным содержанием в крови ванадия, марганца, формальдегида и повышенным уровнем взвешенных веществ в атмосферном воздухе, может составить 13% (Таблица 7.2.2), при этом вклад изучаемых химических факторов в формирование сочетанной патологии достигает 22,2%.

Выявлено, что маркерными показателями бронхиальной астмы и функциональной патологии пищеварительной системы в условиях многокомпонентного загрязнения атмосферного воздуха преимущественно металлами являются ИН2/ИН1 ($>3,3 \text{ у.е.}$), индекс алергизации ($>2,2 \text{ у.е.}$), содержание ионизированного кальция ($>1,21 \text{ ммоль}/\text{л}$), креатинфосфокиназы ($>209 \text{ Е}/\text{дм}^3$), абсолютное количество CD 25⁺-лимфоцитов ($<0,09 \cdot 10^9/\text{дм}^3$), SVC% ($<78,3\%$), MEF25 ($<61,2\%$), содержание общего билирубина ($>20,7 \text{ мкмоль}/\text{дм}^3$) и оксида азота ($>128,5 \text{ мкмоль}/\text{дм}^3$) (Рисунок 7.2.3). Количество дополнительных случаев бронхиальной астмы и сопутствующей функциональной патологии желудочно-кишечного тракта, вероятно связанных с повышенным содержанием в крови ванадия, марганца, формальдегида и повышенным уровнем взвешенных веществ в атмосферном воздухе, может составить 14% (Таблица 7.2.2), при

этом вклад изучаемых химических факторов в формирование сочетанной патологии достигает 12,9%.

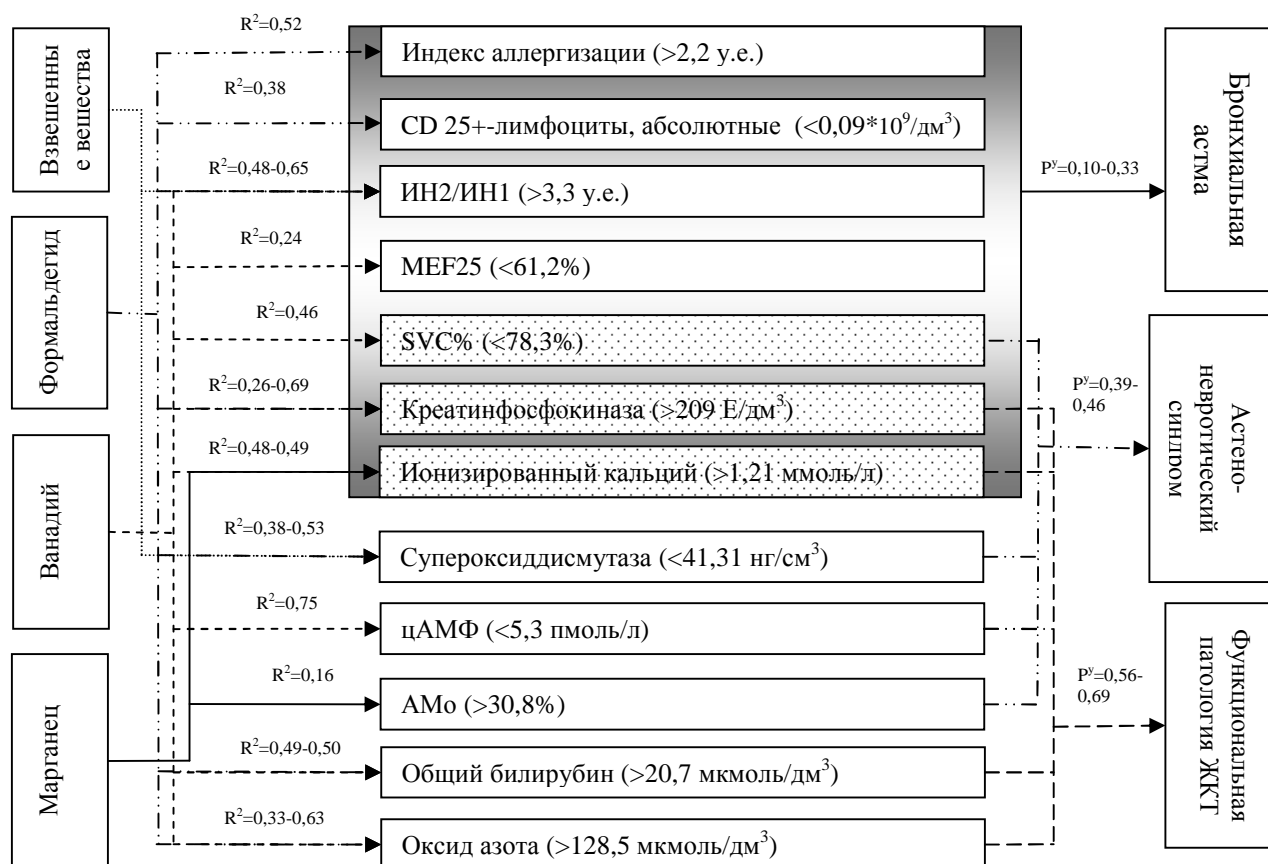


Рисунок 7.2.3 – Ключевые патогенетические звенья бронхиальной астмы и коморбидной патологии у экспонированных детей в условиях аэрогенного загрязнения преимущественно металлами

Таким образом, в условиях многокомпонентного загрязнения атмосферного воздуха преимущественно металлами у детей вероятность развития аллергического ринита, хронических лимфо–пролиферативных заболеваний носоглотки и коморбидной патологии в виде вторичного иммунодефицита, расстройства вегетативной нервной системы, астено–невротического синдрома, функциональной патологии желудочно–кишечного тракта обусловлена снижением содержания глутатион–S–трансферазы, супероксиддисмутазы в крови, абсолютного количества CD 25⁺–лимфоцитов, суммарной общей скорости носового потока с обеих сторон и повышением ИН2/ИН1, связанных с концентрацией в крови ванадия, марганца, формальдегида и уровнем содержания взвешенных веществ в атмосферном воздухе ($p=0,0001$), которые являются индикаторными и маркерными показателями. Вероятность развития бронхиальной астмы и сопутствующих астено–невротического синдрома, функциональной патологии

пищеварительной системы обусловлена повышением в крови уровня креатинфосфокиназы, ионизированного кальция и снижением SVC%, связанных с концентрацией в крови ванадия, формальдегида и уровнем содержания взвешенных веществ в атмосферном воздухе ($p=0,0001$). Количество дополнительных случаев аллергического ринита, хронических лимфо–пролиферативных заболеваний носоглотки, бронхиальной астмы и коморбидной патологии, вероятностно связанных с повышенным содержанием в крови ванадия, марганца, формальдегида и повышенным уровнем взвешенных веществ в атмосферном воздухе, может составить до 53 случаев на 1000 детского населения. Вклад металлов, формальдегида и взвешенных веществ в формирование сочетанной патологии может достигать 23,5%.

7.3. Выявление индикаторных и маркерных показателей негативных эффектов и закономерностей формирования заболеваний органов дыхания и коморбидной патологии у детей в условиях многокомпонентного аэрогенного загрязнения, содержащего органические предельные спирты, альдегиды, взвешенные вещества

Проведение статистического моделирования причинно–следственных связей выявило зависимости уровня индивидуальной поступившей дозы техногенных химических соединений и содержания в крови химических веществ, представленные в Таблице 7.3.1.

Таблица 7.3.1 – Параметры моделей зависимости «Доза химического соединения из атмосферного воздуха – концентрация химического соединения в крови» у детей группы наблюдения В, $p \leq 0,0005$

Вещество	Средняя доза из атмосферного воздуха, мг/(кг*сутки) (в среднем за год)	Средняя концентрация в крови, мг/дм ³	Параметры модели		Критерий Фишера (F)	Коэффициент детерминации (R ²)
			b0	b1		
Бензол	0,0037±0,0002	0,00046±0,0001	-0,62	2202,02	90,23	0,23
Толуол	0,0036±0,0002	0,00095±0,0001	0,56	237,56	31,97	0,30
Фенол	0,00053±0,00002	0,039±0,004	-1,59	410,35	65,61	0,18
Формальдегид	0,0021±0,0001	0,015±0,002	-0,18	125,96	99,71	0,29
Метиловый спирт	0,006±0,00005	0,672±0,051	0,096	97,58	33,52	0,19

Установлены статистически значимые зависимости содержания ароматический соединений (бензола, толуола), фенола, формальдегида и метилового спирта в крови от

дозы данных химических соединений, поступающей из атмосферного воздуха ($R^2=0,18-0,30$; $31,97 \leq F \leq 99,71$; $p=0,0001-0,0005$), что позволило отнести повышенные концентрации исследуемых веществ к маркерам экспозиции.

Проведенное статистическое моделирование позволило выявить зависимости вероятности нарушений лабораторных, функциональных и инструментальных показателей (Таблицы Б.1 и Б.2), обусловленных повышенным содержанием в крови ароматических углеводородов (бензола, толуола), фенола, формальдегида, метилового спирта и индивидуальной поступившей дозой взвешенных веществ ($0,029 \pm 0,001$ мг/(кг*сутки)):

- развитие оксидативного стресса на уровне клетки: увеличение содержания малонового диальдегида плазмы, обусловленное повышенным уровнем фенола в крови ($R^2=0,34$; $F=76,24$; $p=0,0001$), и гидроперекиси липидов, связанное с повышением уровня толуола, фенола, метилового спирта в крови ($R^2=0,23-0,80$; $49,23 \leq F \leq 850,12$; $p=0,0001$) и уровня среднесуточного содержания взвешенных частиц в атмосферном воздухе ($R^2=0,72$; $F=1535,87$; $p=0,0001$);

- снижение антиоксидантной защиты от субклеточного до системного уровня: угнетение активности СОД, обусловленное повышением в крови уровня бензола, фенола, формальдегида ($R^2=0,38-0,69$; $188,63 \leq F \leq 287,67$; $p=0,0001$) и уровня среднесуточного содержания взвешенных частиц ($R^2=0,53$; $F=291,03$; $p=0,0001$), активности ГлСТ, связанное с повышением формальдегида в крови ($R^2=0,35$; $F=67,53$; $p=0,0001$) и уровнем среднесуточного содержания в атмосферном воздухе взвешенных частиц ($R^2=0,24$; $F=181,52$; $p=0,0001$), и активности каталазы, обусловленное повышением в крови концентрации формальдегида ($R^2=0,59$; $F=593,98$; $p=0,0001$) и уровня среднесуточного содержания взвешенных частиц ($R^2=0,29$; $F=210,68$; $p=0,0001$);

- развитие воспалительной реакции в виде увеличения уровня С-реактивного белка, связанного с содержанием в крови бензола ($R^2=0,42$; $F=233,00$; $p=0,0001$);

- нарушение минерального обмена в виде повышения уровня общего и ионизированного кальция, обусловленного концентрацией в крови фенола, метилового спирта ($R^2=0,42-0,84$; $228,76 \leq F \leq 1768,14$; $p=0,0001$) и уровнем среднесуточного содержания в атмосферном воздухе взвешенных частиц ($R^2=0,38$; $F=307,42$; $p=0,0001$);

- развитие гемолиза, о чем свидетельствовали повышение MCV, обусловленное увеличением в крови метилового спирта ($r=0,23$; $p=0,0001$), повышение содержания

общего билирубина при повышенном уровне в крови бензола, фенола, формальдегида и метилового спирта ($R^2=0,32-0,61$; $58,93 \leq F \leq 517,70$; $p=0,0001$);

– развитие местной и общей сенсibilизации в виде повышения среднего индекса носовой эозинофилии, связанной с концентрацией формальдегида в крови ($R^2=0,29$; $F=188,83$; $p=0,0001$) и уровнем среднесуточного содержания в атмосферном воздухе взвешенных частиц ($R^2=0,22$; $F=167,82$; $p=0,0001$), индекса алергизации, обусловленного повышенной концентрацией в крови формальдегида ($R^2=0,52$; $F=193,67$; $p=0,0001$), содержания Ig E общего, связанного с повышенным уровнем в крови формальдегида, фенола ($R^2=0,38-0,55$; $91,74 \leq F \leq 560,58$; $p=0,0001$) и уровнем среднесуточного содержания взвешенных частиц в атмосферном воздухе ($R^2=0,51$; $F=627,25$; $p=0,0001$);

– нарушение клеточного и гуморального иммунитета, характеризующееся снижением сывороточного Ig A, обусловленного повышением уровня бензола, фенола в крови ($R^2=0,15-0,16$; $58,77 \leq F \leq 67,85$; $p=0,0001$) и взвешенных веществ ($R^2=0,52$; $F=656,81$; $p=0,0001$), повышением уровня интерлейкина-8 и интерлейкина-10, обусловленное концентрацией в крови фенола, формальдегида, метилового спирта ($R^2=0,23-0,60$; $24,59 \leq F \leq 233,02$; $p=0,0001$), и снижением относительного содержания $CD4^+$ -клеток при повышении формальдегида в крови ($R^2=0,43$; $F=92,49$; $p=0,0001$), абсолютного числа $CD25^+$ -лимфоцитов, относительного и абсолютного количества $CD95^+$ -лимфоцитов, связанное с увеличением концентрации в крови формальдегида ($R^2=0,38-0,40$; $252,54 \leq F \leq 278,72$; $p=0,0001$) и уровня среднесуточного содержания взвешенных веществ в атмосферном воздухе ($R^2=0,29-0,51$; $49,24 \leq F \leq 252,12$; $p=0,0001$);

– активация нейро-эндокринной регуляции, проявляющаяся повышением в крови содержания кортизола, связанным с увеличением концентрации фенола и формальдегида в крови ($R^2=0,31-0,71$; $163,25 \leq F \leq 1022,58$; $p=0,0001$);

– нарушение носового дыхания, обусловленное повышенным уровнем фенола, формальдегида, метилового спирта в крови ($R^2=0,21-0,43$; $37,06 \leq F \leq 266,12$; $p=0,0001$) и уровнем среднесуточным содержанием в атмосферном воздухе взвешенных частиц ($R^2=0,48$; $F=532,01$; $p=0,0001$), характеризующееся снижением суммарной общей скорости носового потока с обеих сторон, связанное с повышенной концентрацией фенола, метилового спирта в крови ($R^2=0,30-0,41$; $26,71 \leq F \leq 245,17$; $p=0,0001$) и уровнем

среднесуточного содержания в атмосферном воздухе взвешенных частиц ($R^2=0,49$; $F=542,71$; $p=0,0001$);

– нарушение функции внешнего дыхания, связанное с увеличением концентрации бензола, толуола, фенола, формальдегида, метилового спирта в крови ($R^2=0,41-0,75$; $52,84 \leq F \leq 1060,18$; $p=0,0001$) и уровня среднесуточного содержания в атмосферном воздухе взвешенных частиц ($R^2=0,27-0,49$; $201,49 \leq F \leq 542,71$; $p=0,0001$), которые характеризуются снижением SVC% и MEF25, связанным с концентрацией бензола, фенола, метилового спирта в крови ($R^2=0,41-0,65$; $108,64 \leq F \leq 613,16$; $p=0,0001$); признаками периферической обструкции при повышении уровня фенола, формальдегида, метилового спирта в крови ($R^2=0,31-0,87$; $212,99 \leq F \leq 2335,91$; $p=0,0001$) и уровня среднесуточного содержания в атмосферном воздухе взвешенных частиц ($R^2=0,29$; $F=220,84$; $p=0,0001$), которые проявляются повышением $\Delta(Rrs5-Rrs20)\%$, связанное с концентрацией бензола, фенола, формальдегида, метиловым спиртом в крови ($R^2=0,20-0,79$; $66,74 \leq F \leq 1188,75$; $p=0,0001$) и среднесуточным содержанием в атмосферном воздухе взвешенных частиц ($R^2=0,31$; $F=253,22$; $p=0,0001$);

– развитие вегетативных дисфункций, проявляющихся синусовой аритмии, связанной с повышенным уровнем бензола, толуола, фенола, формальдегида и метилового спирта в крови ($R^2=0,29-0,73$; $145,14 \leq F \leq 458,95$; $p=0,0001$); ваготоническим исходным вегетативным тонусом при повышении в крови фенола ($R^2=0,12$; $F=49,47$; $p=0,0001$) и характеризующимся снижением LF%, VLF% и LF/HF, связанных с концентрацией в крови бензола, фенола, формальдегида ($R^2=0,27-0,75$; $149,89 \leq F \leq 1066,51$; $p=0,0001$) и уровнем среднесуточного содержания в атмосферном воздухе взвешенных частиц ($R^2=0,25-0,29$; $177,45 \leq F \leq 222,96$; $p=0,0001$), повышением Дх, HF%, связанное с уровнем фенола, формальдегида в крови ($R^2=0,24-0,65$; $111,29 \leq F \leq 852,82$; $p=0,0001$) и уровнем среднесуточного содержания в атмосферном воздухе взвешенных частиц ($R^2=0,23$; $F=168,49$; $p=0,0001$); асимпатикотонической вегетативной реактивностью, обусловленная увеличением концентрации в крови фенола, формальдегида ($R^2=0,61-0,69$; $686,51 \leq F \leq 772,21$; $p=0,0001$) и характеризующаяся снижением ИН2/ИН1, обусловленное увеличением концентрации в крови фенола, формальдегида ($R^2=0,39-0,65$; $219,64 \leq F \leq 840,51$; $p=0,0001$);

– развитие морфо-функциональных изменений сердца: преходящей диастолической дисфункции правого желудочка, связанной с повышенной

концентрацией фенола, формальдегида, метилового спирта ($R^2=0,50-0,65$; $85,87 \leq F \leq 533,86$; $p=0,0001$), характеризующая снижением A_{tr} при увеличении в крови фенола ($R^2=0,39$; $F=214,97$; $p=0,0001$) и повышением E_{tr} , E_{tr}/A_{tr} , связанное с увеличением концентрации метилового спирта в крови ($R^2=0,29$; $F=11,28$; $p=0,004$) и уровня среднесуточного содержания в атмосферном воздухе взвешенных частиц ($R^2=0,23-0,48$; $137,65 \leq F \leq 435,12$; $p=0,0001$); повышением систолического давления в легочной артерии, связанное с увеличением концентрации фенола в крови ($R^2=0,83$; $F=793,33$; $p=0,0001$) и уровня среднесуточного содержания в атмосферном воздухе взвешенных частиц ($R^2=0,25$; $F=42,13$; $p=0,0001$), дополнительные трабекулы в полости левого желудочка, связанные с повышенным содержанием в крови бензола, фенола, формальдегида и метилового спирта ($R^2=0,14-0,47$; $47,12 \leq F \leq 300,22$; $p=0,0001$);

– наличие функциональной патологии желудочно-кишечного тракта: увеличение печени, обусловленное повышением концентрации бензола в крови ($R^2=0,66$; $F=625,39$; $p=0,0001$), реактивные изменения печени, связанные увеличением концентрации фенола, формальдегида, метилового спирта в крови ($R^2=0,25-0,56$; $195,94 \leq F \leq 449,98$; $p=0,0001$), увеличение объема желчного пузыря, обусловленное повышением концентрации метилового спирта в крови ($R^2=0,23$; $F=47,50$; $p=0,0001$), уплотнение стенок желчного пузыря, обусловленное повышением содержания в крови фенола и формальдегида ($R^2=0,48-0,85$; $437,79 \leq F \leq 2106,42$; $p=0,0001$), признаки дисхолии, связанные с увеличением концентрации формальдегида, метилового спирта в крови ($R^2=0,15-0,22$; $29,50 \leq F \leq 135,17$; $p=0,0001$), реактивные изменения поджелудочной железы, связанные увеличением концентрации бензола, фенола в крови ($R^2=0,18-0,41$; $81,37 \leq F \leq 231,29$; $p=0,0001$).

Согласно данным последовательного моделирования установлены индикаторные лабораторные и функциональные показатели для идентификации вероятности развития заболеваний, связанных с длительным многокомпонентным загрязнением атмосферного воздуха, содержащего органические предельные спирты, альдегиды и взвешенные вещества. Так, показатели: повышение индекса носовой эозинофилии, индекса аллергизации, уровня С-реактивного белка, общего IgE, HF% ($R^2=0,25-0,86$; $57,26 \leq F \leq 5548,71$; $p=0,0001$) и снижение глутатион-S-трансферазы, абсолютного количества CD25⁺-лимфоцитов, абсолютного и относительного числа CD95⁺-лимфоцитов ($R^2=0,24-0,49$; $23,92 \leq F \leq 444,32$; $p=0,0001$) – являлись индикаторными для

оценки вероятности формирования аллергического ринита как негативный эффект на длительное аэрогенное многокомпонентное воздействие органических предельных спиртов, альдегидов и взвешенных веществ (Таблицы В).

Вероятность развития хронических лимфо–пролиферативных заболеваний носоглотки, ассоциированных с воздействием органических предельных спиртов, альдегидов и взвешенных веществ, установлена по следующим индикаторным показателям (Таблицы В): повышение содержания малонового диальдегида, гидроперекиси липидов, С–реактивного белка, креатинфосфокиназы, уровня $\Delta(Rrs5-Rrs20)\%$ ($R^2=0,13-0,72$; $62,83 \leq F \leq 960,94$; $p=0,0001$) и снижение уровня супероксиддисмутазы, сывороточного IgA, относительного количества $CD4^+$ –лимфоцитов, SVC%, LF/HF ($R^2=0,22-0,46$; $79,08 \leq F \leq 826,77$; $p=0,0001$).

Выявлено, что вероятность формирования рецидивирующего бронхита как негативный эффект на хроническую экспозицию органических предельных спиртов, альдегидов и взвешенных веществ может оцениваться по следующим индикаторным показателям (Таблицы В): повышение индекса носовой эозинофилии, индекса аллергизации, уровня креатинфосфокиназы, малонового диальдегида, общего IgE, $\Delta(Rrs5-Rrs20)\%$, Дх, СДЛА ($R^2=0,24-0,78$; $42,47 \leq F \leq 3243,89$; $p=0,0001$) и снижение уровня супероксиддисмутазы, глутатион–S–трансферазы, SVC%, LF%, LF/HF ($R^2=0,24-0,67$; $21,21 \leq F \leq 675,72$; $p=0,0001$).

Повышение индекса аллергизации, уровня С–реактивного белка, общего IgE, ионизированного кальция, креатинфосфокиназы, малонового диальдегида, Мо, СДЛА ($R^2=0,22-0,79$; $35,84 \leq F \leq 3365,62$; $p=0,0001$) и снижение SVC%, MEF25 ($R^2=0,25-0,42$; $135,46 \leq F \leq 338,64$; $p=0,0001$) являлись индикаторными показателями для оценки вероятности развития бронхиальной астмы, ассоциированной с длительным воздействием органических предельных спиртов, альдегидов и взвешенных веществ (Таблицы В).

Индикаторными показателями (Таблицы В) для установления вероятности развития транзиторного иммунодефицитного состояния как негативный эффект на длительную экспозицию органических предельных спиртов, альдегидов и взвешенных веществ, служили: повышение $\Delta(Rrs5-Rrs20)\%$, Дх ($R^2=0,62-0,79$; $121,15 \leq F \leq 1536,63$; $p=0,0001$) и снижение уровня супероксиддисмутазы, глутатион–S–трансферазы,

сывороточного IgA, абсолютного количества CD25⁺-лимфоцитов, относительного количества CD95⁺-лимфоцитов ($R^2=0,10-0,63$; $8,16 \leq F \leq 1607,79$; $p=0,0001$).

Вероятность расстройства вегетативной нервной системы, ассоциированного с хроническим воздействием органических предельных спиртов, альдегидов и взвешенных веществ, установлена по следующим индикаторным показателям (Таблицы В): повышение содержания малонового диальдегида, кальция, общего билирубина, креатинфосфокиназы, Мо, СДЛА ($R^2=0,12-0,71$; $14,48 \leq F \leq 2281,79$; $p=0,0001$) и снижением уровня глутатион-S-трансферазы, НЖСС, ОЖСС ($R^2=0,19-0,76$; $19,44 \leq F \leq 871,48$; $p=0,0001$).

Вероятность развития астено-невротического синдрома, являющегося негативным ответом на длительное воздействие органических предельных спиртов, альдегидов и взвешенных веществ, определена по следующими индикаторными показателями (Таблицы В): повышение $\Delta(Rrs5-Rrs20)\%$, Дх ($R^2=0,32-0,81$; $131,72 \leq F \leq 1757,17$; $p=0,0001$) и снижение содержания супероксиддисмутазы, глутатион-S-трансферазы, абсолютного количества CD95⁺-лимфоцитов, SVC% ($R^2=0,13-0,46$; $34,51 \leq F \leq 241,51$; $p=0,0001$).

Повышение уровня креатинфосфокиназы, малонового диальдегида, Дх, Етр/Атр ($R^2=0,55-0,89$; $13,66 \leq F \leq 3990,24$; $p=0,0001$) и снижение содержания супероксиддисмутазы, глутатион-S-трансферазы, сывороточного IgA, SVC% ($R^2=0,29-0,45$; $34,77 \leq F \leq 368,66$; $p=0,0001$) являлись индикаторными показателями для оценки вероятности развития функциональной кардиопатии, ассоциированной с воздействием органических предельных спиртов, альдегидов и взвешенных веществ (Таблицы В).

Вероятность развития функциональной патологии желудочно-кишечного тракта как негативного эффекта на хроническую экспозицию органических предельных спиртов, альдегидов и взвешенных веществ установлена по следующим индикаторным показателям (Таблицы В): повышение уровня общего билирубина, ионизированного кальция, креатинфосфокиназы, С-реактивного белка, малонового диальдегида, Дх, HF% ($R^2=0,10-0,77$; $29,49 \leq F \leq 3128,66$; $p=0,0001$) и снижение уровня глутатион-S-трансферазы, ОЖСС, НЖСС, относительного количества CD4⁺-лимфоцитов ($R^2=0,15-0,40$; $26,23 \leq F \leq 163,96$; $p=0,0001$).

Поэтапная оценка причинно-следственных зависимостей, отражающих обусловленность развития заболеваний, с которыми патогенетически связано

отклонение индикаторных показателей при повышенной концентрации техногенных химических факторов (органических предельных спиртов, альдегидов, взвешенных веществ), установила вероятность развития аллергического ринита и коморбидных состояний: вторичного иммунодефицитного состояния, вегетативной дистонии, астно–невротического синдрома и функциональной патологии желудочно–кишечного тракта (Таблица 7.3.2).

Таблица 7.3.2 – Вероятность развития коморбидных заболеваний у детей группы наблюдения В

Коморбидные состояния		Доля коморбидной патологии		Вероятность развития коморбидной патологии, ассоциированной с химическими факторами (P ^y)	Количество случаев коморбидной патологии, ассоциированной с химическими факторами, в 2017 году
Заболевание органов дыхания	Сопутствующие заболевания	всего	в том числе % случаев, ассоциированных с химическими факторами		
Аллергический ринит	Общий переменный иммунодефицит	0,19	25,3	0,048	183
	Расстройство вегетативной нервной системы	0,17	7,6	0,013	49
	Другие уточненные поражения головного мозга	0,16	29,4	0,047	179
	Функциональная патология ЖКТ	0,38	13,7	0,052	198
Хронические лимфо–пролиферативные заболевания	Общий переменный иммунодефицит	0,19	20,0	0,038	145
	Расстройство вегетативной нервной системы	0,12	9,2	0,011	42
	Другие уточненные поражения головного мозга	0,16	23,1	0,037	141
	Функциональная патология ЖКТ	0,36	11,4	0,041	156
Бронхиальная астма	Другие уточненные поражения головного мозга	0,06	23,3	0,014	53
	Функциональная патология ЖКТ	0,14	10,7	0,015	57

Выявлено, что маркерными показателями при развитии негативных эффектов в виде аллергического ринита, сочетающегося с общим переменным иммунодефицитом,

на территории многокомпонентного загрязнения атмосферного воздуха, содержащим органические предельные спирты, альдегиды и взвешенные вещества, являются уровень глутатион-S-трансферазы (<99 нг/мл), индекс аллергизации (>2,2 у.е.), индекс носовой эозинофилии (>14,3 у.е.), абсолютное количество CD 95⁺-лимфоцитов (<0,36*10⁹/дм³), CD 25⁺-лимфоцитов (<0,09*10⁹/дм³) и показатель Дх (>0,46 сек.) (Рисунок 7.3.1). Количество случаев данных коморбидных состояний, вероятно связанных с повышенным содержанием в крови бензола, толуола, фенола, формальдегида, метилового спирта и повышенным уровнем взвешенных веществ в атмосферном воздухе, может составить 48% (Таблица 7.3.2), при этом вклад изучаемых химических веществ в формирование сочетанной патологии составляет 21,9%.

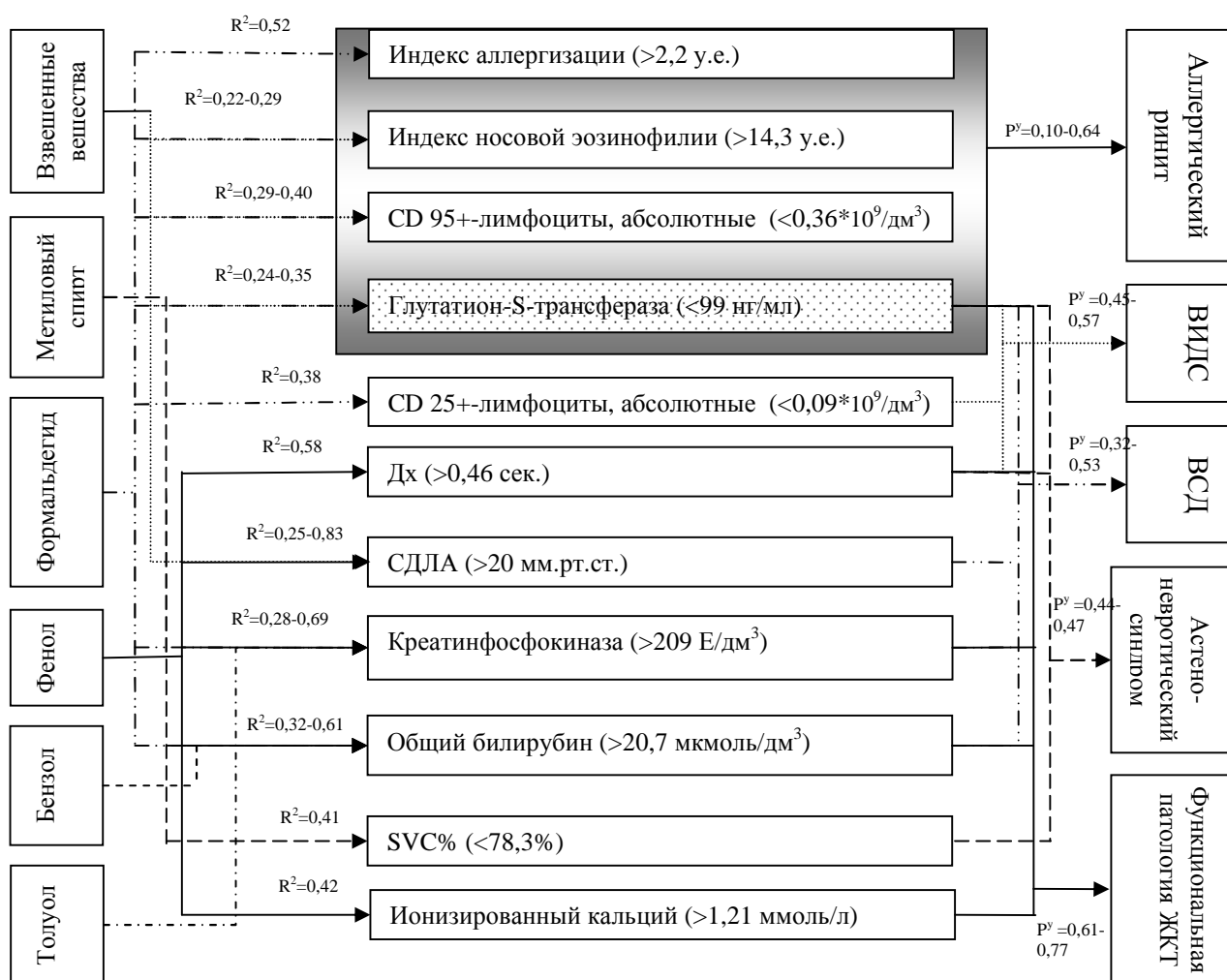


Рисунок 7.3.1 – Ключевые патогенетические звенья развития аллергического ринита и коморбидной патологии у экспонированных детей в условиях аэрогенного воздействия органических предельных спиртов, альдегидов и взвешенных веществ

Маркерными показателями аллергического ринита и вегетативной дистонии, ассоциированных с аэрогенным воздействием предельных спиртов, альдегидов и

взвешенных веществ, являются индекс аллергизации ($>2,2$ у.е.), индекс носовой эозинофилии ($>14,3$ у.е.), уровень глутатион-S-трансферазы (<99 нг/мл), абсолютное количество CD 95⁺-лимфоцитов ($<0,36 \cdot 10^9/\text{дм}^3$), содержание общего билирубина ($>20,7$ мкмоль/дм³), креатинфосфокиназы (>209 Е/дм³) и уровень СДЛА (> 20 мм.рт.ст.) (Рисунок 7.3.1).

Установлено, что маркерными показателями при развитии негативных эффектов в виде аллергического ринита и сопутствующего астено-невротического синдрома на территории многокомпонентного загрязнения атмосферного воздуха органическими предельными спиртами, альдегидами и взвешенными веществами являются индекс аллергизации ($>2,2$ у.е.), индекс носовой эозинофилии ($>14,3$ у.е.), содержание глутатион-S-трансферазы (<99 нг/мл), абсолютное количество CD 95⁺-лимфоцитов ($<0,36 \cdot 10^9/\text{дм}^3$), показатели Дх ($>0,46$ сек.) и SVC% ($<78,3\%$) (Рисунок 7.3.1). Количество случаев аллергического ринита и заболеваний нервной системы, вероятно связанных с повышенным содержанием в крови ароматических углеводородов, фенола, формальдегида, метилового спирта и повышенным уровнем взвешенных веществ в атмосферном воздухе, может составить 13–47‰ (Таблица 7.3.2), при этом вклад изучаемых факторов в формирование сочетанной патологии может достигать 21,9%.

Маркерными показателями аллергического ринита и функциональной патологии пищеварительного тракта, ассоциированных с загрязнением атмосферного воздуха органическими предельными спиртами, альдегидами и взвешенными веществами, являются индекс аллергизации ($>2,2$ у.е.), индекс носовой эозинофилии ($>14,3$ у.е.), содержание глутатион-S-трансферазы (<99 нг/мл), абсолютное количество CD 95⁺-лимфоцитов ($<0,36 \cdot 10^9/\text{дм}^3$), уровень общего билирубина ($>20,7$ мкмоль/дм³), ионизированного кальция ($>1,21$ ммоль/л), креатинфосфокиназы (>209 Е/дм³) и показатель Дх ($>0,46$ сек.) (Рисунок 7.3.1). Количество случаев данных коморбидных состояний, вероятно связанных с повышенным содержанием в крови бензола, толуола, фенола, формальдегида, метилового спирта и повышенным уровнем взвешенных веществ в атмосферном воздухе, может составить 52‰ (Таблица 7.3.2), при этом вклад изучаемых факторов достигает 12,8%.

Установлена вероятность развития хронических лимфо-пролиферативных заболеваний носоглотки с вторичным иммунодефицитом, вегетативной дистонией,

астено-невротическим синдромом и функциональной патологией желудочно-кишечного тракта (Таблица 7.3.2).

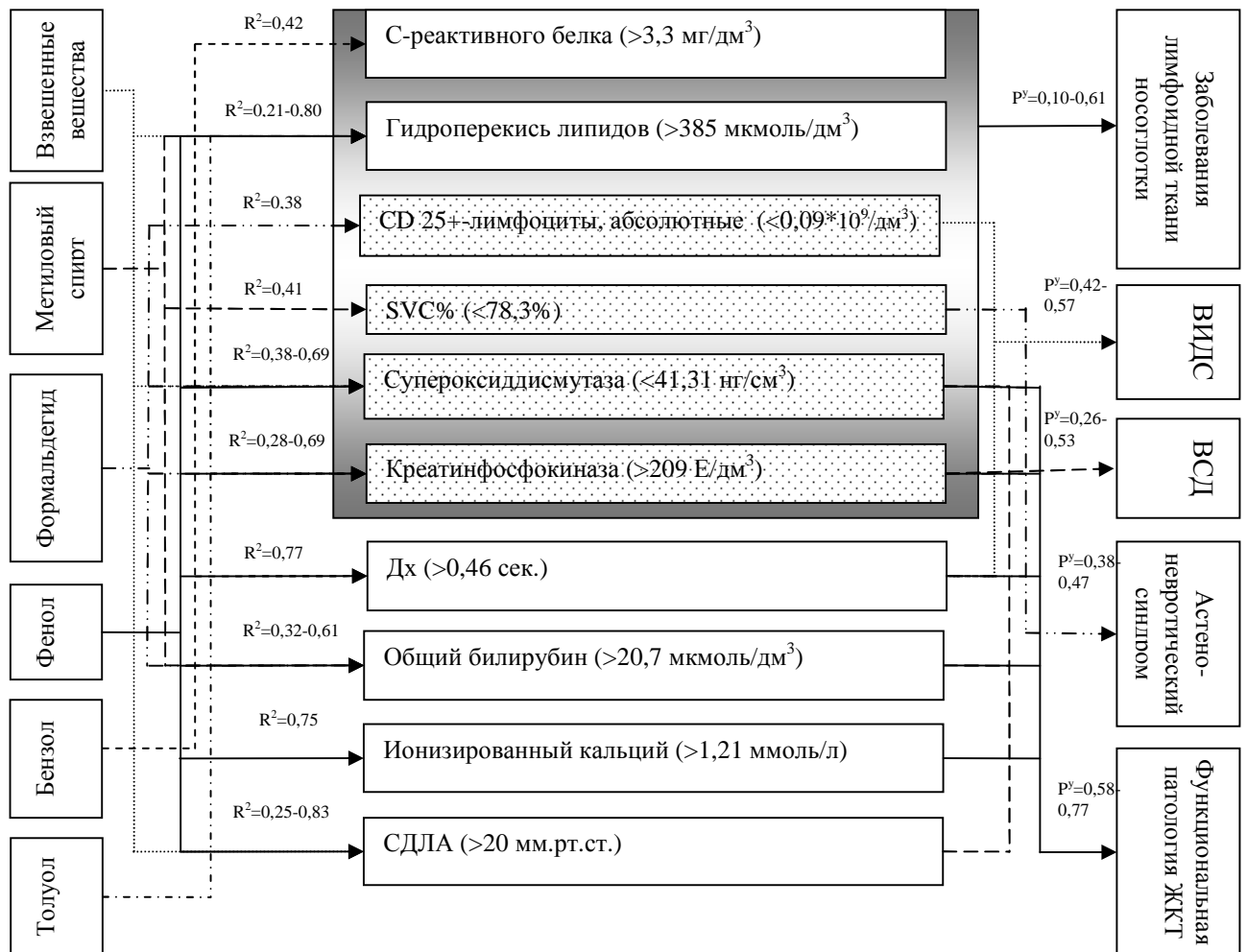


Рисунок 7.3.2 – Ключевые патогенетические звенья развития хронических лимфо-пролиферативных заболеваний носоглотки и коморбидной патологии у экспонированных детей в условиях аэрогенного воздействия органических предельных спиртов, альдегидов и взвешенных веществ

Выявлено, что на территории многокомпонентного загрязнения атмосферного воздуха органическими предельными спиртами, альдегидами и взвешенными веществами маркерными показателями хронических лимфо-пролиферативных заболеваний носоглотки и сопутствующего общего переменного иммунодефицита являются содержание супероксиддисмутазы (<41,31 нг/см³), гидроперекиси липидов (>385 мкмоль/дм³), креатинфосфокиназы (>209 Е/дм³), С-реактивного белка (>3,3 мг/дм³), абсолютное количество CD 25⁺-лимфоцитов (<0,09*10⁹/дм³), показатели SVC% (<78,3%) и Дх (>0,46 сек.) (Рисунок 7.3.2). Количество случаев данных коморбидных состояний, вероятно связанных с повышенным содержанием в крови бензола,

толуола, фенола, формальдегида, метилового спирта и повышенным уровнем взвешенных веществ в атмосферном воздухе, может составить 38% (Таблица 7.3.2), при этом вклад изучаемых химических факторов достигает 17,8%.

Маркерными показателями хронической патологии лимфоидной ткани носоглотки и вегетативной дистонии, ассоциированных с многокомпонентным загрязнением атмосферного воздуха преимущественно органическими предельными спиртами, альдегидами и взвешенными веществами, являются содержание гидроперекиси липидов (>385 мкмоль/дм³), супероксиддисмутазы ($<41,31$ нг/см³), креатинфосфокиназы (>209 Е/дм³), С-реактивного белка ($>3,3$ мг/дм³), абсолютное количество CD 25⁺-лимфоцитов ($<0,09 \cdot 10^9$ /дм³), SVC% ($<78,3\%$), содержание общего билирубина ($>20,7$ мкмоль/дм³) и уровень СДЛА (>20 мм.рт.ст.) (Рисунок 7.3.2).

Маркерными показателями хронической патологии лимфоидной ткани носоглотки и астено-невротического синдрома, ассоциированных с многокомпонентным загрязнением атмосферного воздуха органическими ароматическими соединениями и взвешенными веществами, являются содержание супероксиддисмутазы ($<41,31$ нг/см³), гидроперекиси липидов (>385 мкмоль/дм³), креатинфосфокиназы (>209 Е/дм³), С-реактивного белка ($>3,3$ мг/дм³), абсолютное количество CD 25⁺-лимфоцитов ($<0,09 \cdot 10^9$ /дм³), показатели SVC% ($<78,3\%$) и Дх ($>0,46$ сек.) (Рисунок 7.3.2). Количество случаев хронических лимфо-пролиферативных заболеваний носоглотки и патологии нервной системы, вероятно связанных с повышенным содержанием в крови бензола, толуола, фенола, формальдегида, метилового спирта и повышенным уровнем взвешенных веществ в атмосферном воздухе, может составить 11–37% (Таблица 7.3.2), при этом вклад изучаемых химических факторов достигает 18,1%.

Выявлено, что маркерными показателями хронических лимфо-пролиферативных заболеваний носоглотки и функциональной патологии желудочно-кишечного тракта, ассоциированными с загрязнением атмосферного воздуха преимущественно органическими предельными спиртами, альдегидами и взвешенными веществами, являются содержание гидроперекиси липидов (>385 мкмоль/дм³), супероксиддисмутазы ($<41,31$ нг/см³), креатинфосфокиназы (>209 Е/дм³), С-реактивного белка ($>3,3$ мг/дм³), абсолютное количество CD 25⁺-лимфоцитов ($<0,09 \cdot 10^9$ /дм³), SVC% ($<78,3\%$), содержание общего билирубина ($>20,7$ мкмоль/дм³), ионизированного кальция ($>1,21$

ммоль/л) и показатель Дх (>0,46 сек.) (Рисунок 7.3.2). Количество дополнительных случаев данных коморбидных состояний, вероятно связанных с повышенным содержанием в крови бензола, толуола, фенола, формальдегида, метилового спирта и повышенным уровнем взвешенных веществ в атмосферном воздухе, может составить 41% (Таблица 7.3.2), вклад изучаемых химических факторов в формирование сочетанной патологии достигает 12,0%.

Оценка причинно–следственных зависимостей, отражающих обусловленность развития заболеваний в условиях аэрогенного воздействия органических предельных спиртов, альдегидов и взвешенных веществ, установила вероятность формирования бронхиальной астмы и сопутствующего астено–невротического синдрома, функциональной патологии пищеварительного тракта (Таблица 7.3.2).

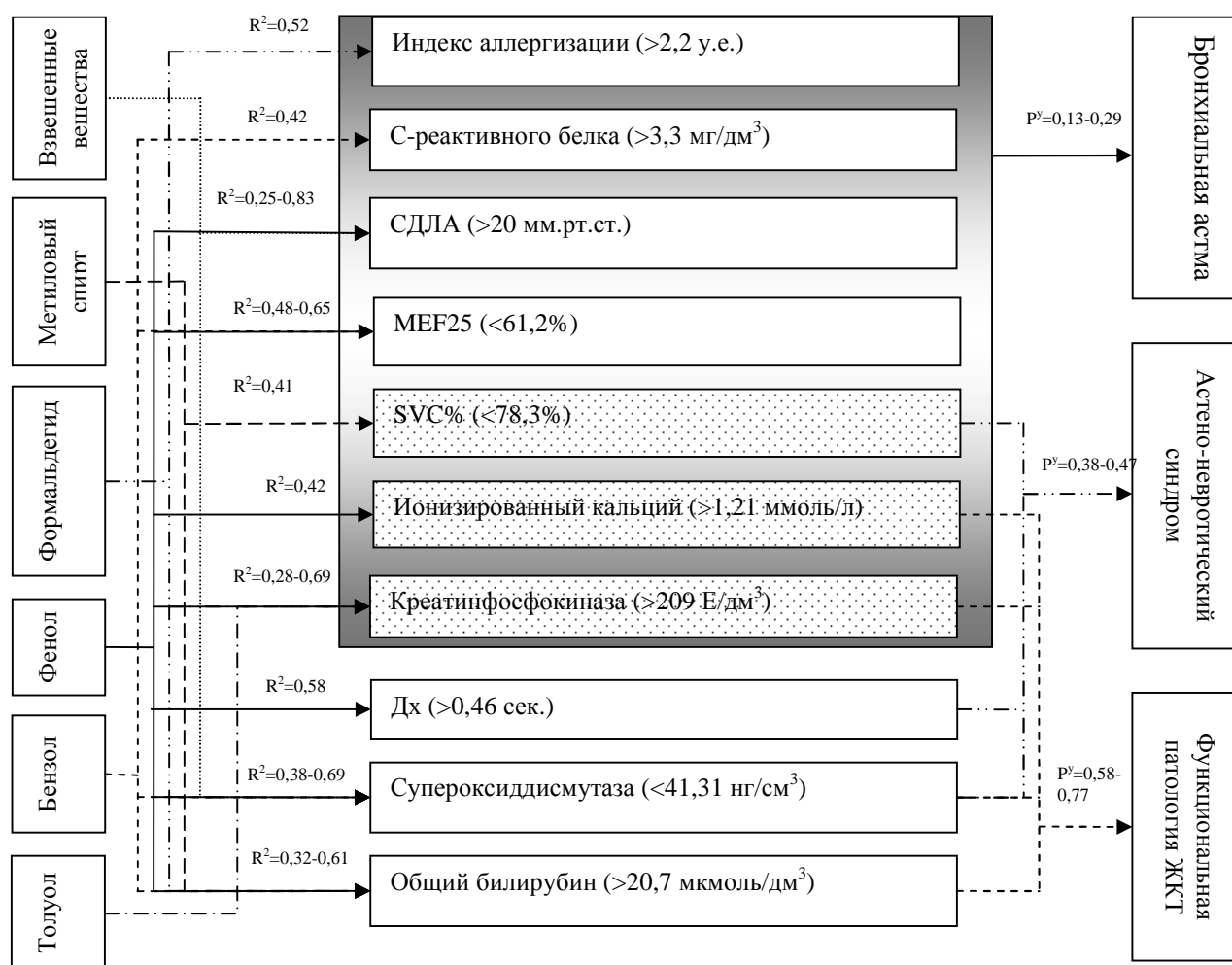


Рисунок 7.3.3 – Ключевые патогенетические звенья развития бронхиальной астмы и коморбидной патологии у экспонированных детей в условиях аэрогенного воздействия органических предельных спиртов, альдегидов и взвешенных веществ

Выявлено, что маркерными показателями при развитии негативных эффектов в виде бронхиальной астмы, сочетающейся с астено–невротического синдрома, на территории многокомпонентного загрязнения атмосферного воздуха предельными спиртами, альдегидами и взвешенными веществами являются индекс аллергизации ($>2,2$ у.е.), содержание ионизированного кальция ($>1,21$ ммоль/л), креатинфосфокиназы (>209 Е/дм³), С–реактивного белка ($>3,3$ мг/дм³), SVC% ($<78,3\%$), показатель MEF25 ($<61,2\%$), уровень СДЛА (>20 мм.рт.ст.), содержание супероксиддисмутазы ($<41,31$ нг/см³) и показатель Дх ($>0,46$ сек.) (Рисунок 7.3.3). Количество дополнительных случаев данных коморбидных состояний, вероятно связанных с повышенным содержанием в крови бензола, толуола, фенола, формальдегида, метилового спирта и повышенным уровнем взвешенных веществ в атмосферном воздухе, может составить 14‰ (Таблица 7.3.2), вклад изучаемых химических факторов в формирование сочетанной патологии достигает 23,4%.

Маркерными показателями бронхиальной астмы и функциональной патологии пищеварительного тракта, ассоциированных с загрязнением атмосферного воздуха органическими предельными спиртами, альдегидами и взвешенными веществами, являются индекс аллергизации ($>2,2$ у.е.), содержание ионизированного кальция ($>1,21$ ммоль/л), креатинфосфокиназы (>209 Е/дм³), С–реактивного белка ($>3,3$ мг/дм³), SVC% ($<78,3\%$), MEF25 ($<61,2\%$), уровень СДЛА (>20 мм.рт.ст.), содержание общего билирубина ($>20,7$ мкмоль/дм³), супероксиддисмутазы ($<41,31$ нг/см³) и показатель Дх ($>0,46$ сек.) (Рисунок 7.3.3). Количество дополнительных случаев данных коморбидных состояний, вероятно связанных с повышенным содержанием в крови бензола, толуола, фенола, формальдегида, метилового спирта и повышенным уровнем взвешенных веществ в атмосферном воздухе, может составить 15‰ (Таблица 7.3.2), вклад изучаемых химических факторов в формирование сочетанной патологии достигает 14,2%.

Таким образом, в условиях многокомпонентного загрязнения атмосферного воздуха органическими предельными спиртами, альдегидами, взвешенными веществами у детей вероятность развития аллергического ринита и коморбидной патологии в виде вторичной иммунной недостаточности, расстройства вегетативной нервной системы, астено–невротического синдрома, функциональной патологии желудочно–кишечного тракта обусловлена индикаторными и маркерными показателями: снижение в крови

содержания глутатион-S-трансферазы и абсолютного количества CD 25⁺-лимфоцитов, связанных с концентрацией в крови формальдегида и уровнем содержания взвешенных веществ в атмосферном воздухе ($p=0,0001$). Вероятность развития хронических лимфо-пролиферативных заболеваний носоглотки и коморбидных состояний (вторичного иммунодефицита, вегетативной дистонии, астено-невротического синдрома, функциональной патологии желудочно-кишечного тракта) обусловлена снижением содержания супероксиддисмутазы, абсолютного количества CD 25⁺-лимфоцитов в крови, показателя SVC% и повышением уровня креатинфосфокиназы в крови, связанных с концентрацией в крови бензола, толуола, фенола, формальдегида, метилового спирта и уровнем содержания взвешенных веществ в атмосферном воздухе ($p=0,0001$). Вероятность развития бронхиальной астмы и сопутствующего астено-невротического синдрома, функциональной патологии желудочно-кишечного тракта обусловлена снижением SVC% и повышением уровня креатинфосфокиназы, ионизированного кальция в крови, связанных с концентрацией в крови толуола, фенола, формальдегид, и метилового спирта ($p=0,0001$). Количество дополнительных случаев аллергического ринита, хронических лимфо-пролиферативных заболеваний носоглотки и коморбидной патологии, вероятно связанных с повышенным содержанием в крови бензола, толуола, фенола, формальдегида и повышенным уровнем взвешенных веществ в атмосферном воздухе, может составить 11–52 случаев на 1000 детского населения. Вклад органических бензола, толуола, фенола, формальдегида, метилового спирта и взвешенных веществ в формирование сочетанной патологии может достигать 23,4%.

Резюме. По данным последовательного моделирования установлены индикаторные показатели для оценки вероятности развития заболеваний, связанных с длительным аэрогенным воздействием техногенных химических соединений в атмосферном воздухе, которыми являлись:

- для аллергического ринита, ассоциированного с негативным влиянием аэрогенных химических веществ – индекс носовой эозинофилии, индекс аллергизации, активность глутатион-S-трансферазы, уровень общего IgE, абсолютное число CD25⁺-лимфоцитов, абсолютное и относительное количество CD95⁺-клеток, суммарная общая скорость носового потока с обеих сторон, показатели HF%, ИН2/ИН1 ($R^2=0,24-0,86$; $23,92 \leq F \leq 5548,71$; $p=0,0001$);

- для хронических лимфо–пролиферативных заболеваний носоглотки, ассоциированных с аэрогенным воздействием техногенных химических факторов – индекс соотношения лимфоцитов и моноцитов, частота многоядерных клеток буккального эпителия, содержание гидроперекиси липидов, С–реактивного белка, активность креатинфосфокиназы, супероксиддисмутазы, уровень сывороточного IgA, относительное количество CD4⁺–лимфоцитов, абсолютное число CD25⁺–лимфоцитов, суммарная общая скорость носового потока с обеих сторон, SVC%, показатели $\Delta(\text{Rrs5–Rrs20})\%$, ИН1, LF/НF, ИН2/ИН1 ($R^2=0,13–0,72$; $18,71 \leq F \leq 960,94$; $p=0,0001$);
- для рецидивирующего бронхита, ассоциированного с негативным влиянием аэрогенных химических соединений – индекс носовой эозинофилии, индекс аллергизации, частота многоядерных клеток буккального эпителия, активность креатинфосфокиназы, супероксиддисмутазы, глутатион–S–трансферазы, уровень малонового диальдегида, общего IgE, абсолютного количества CD19⁺–лимфоцитов, показатели SVC%, $\Delta(\text{Rrs5–Rrs20})\%$, Дх, LF%, LF/НF, ИН2/ИН1, СДЛА ($R^2=0,21–0,78$; $21,21 \leq F \leq 3243,89$; $p=0,0001$);
- для бронхиальной астмы, ассоциированной с негативным воздействием аэрогенных техногенных химических соединений – индекс аллергизации, интегральный показатель цитогенетического повреждения буккальных клеток, уровень малонового диальдегида, С–реактивного белка, общего IgE, ионизированного кальция, активность креатинфосфокиназы, показатели SVC%, MEF25, Rrs20%, ИН2/ИН1, СДЛА ($R^2=0,16–0,88$; $12,62 \leq F \leq 4993,49$; $p=0,0001$);
- для вторичной иммунной недостаточности, ассоциированной с негативным влиянием аэрогенных химических факторов – интегральный показатель пролиферации, частота клеток с кариолизисом, активность супероксиддисмутазы, глутатион–S–трансферазы, уровень сывороточного IgA, абсолютное число CD19⁺–лимфоцитов, CD25⁺–лимфоцитов, относительное количество CD95⁺–клеток, показатель $\Delta(\text{Rrs5–Rrs20})\%$, Дх, ИН2/ИН1 ($R^2=0,10–0,86$; $8,16 \leq F \leq 1727,45$; $p=0,0001$);
- для вегетативной дистонии, ассоциированной с негативным воздействием аэрогенных техногенных химических соединений – уровень малонового диальдегида, кальция, общего билирубина, активность глутатион–S–трансферазы,

- креатинфосфокиназы, показатели Rrs20%, ИН2/ИН1, СДЛА ($R^2=0,12-0,76$; $14,48 \leq F \leq 2281,79$; $p=0,0001$);
- для астено-невротического синдрома, ассоциированного с негативным влиянием аэрогенных химических веществ – активность супероксиддисмутазы, глутатион-S-трансферазы, абсолютное количество CD95⁺-лимфоцитов, показатели суммарная общая скорость носового потока с обеих сторон, SVC%, $\Delta(Rrs5-Rrs20)\%$, АМо, Дх ($R^2=0,11-0,81$; $20,08 \leq F \leq 1757,17$; $p=0,0001$);
 - для функциональной кардиопатии, ассоциированной с негативным воздействием аэрогенных техногенных химических соединений – частота клеток с кариолизисом, активность супероксиддисмутазы, глутатион-S-трансферазы, креатинфосфокиназы, уровень малонового диальдегида, кортизола, сывороточного IgA, абсолютное количество CD19⁺-лимфоцитов, показатели SVC%, АМо, Дх, Етр/Атр ($R^2=0,14-0,89$; $7,68 \leq F \leq 3990,24$; $p=0,0001$);
 - для функциональной патологии желудочно-кишечного тракта, ассоциированного с негативным влиянием аэрогенных химических соединений – интегральный показатель пролиферации, частота клеток с кариолизисом, уровень малонового диальдегида, общего билирубина, ОЖСС, НЖСС, ионизированного кальция, С-реактивного белка, активность глутатион-S-трансферазы, креатинфосфокиназы, абсолютное количество CD19⁺-лимфоцитов, относительное количество CD4⁺-лимфоцитов, показатели Дх, HF% ($R^2=0,10-0,77$; $26,23 \leq F \leq 3128,66$; $p=0,0001$).

По результатам проведенного поэтапного моделирования «химический фактор® индикаторный показатель® заболевание» установлены достоверные вероятности развития негативного эффекта у детей в виде заболеваний органов дыхания и коморбидной патологии. Повышенное содержание техногенных химических соединений в атмосферном воздухе приводит к снижению резервов антиоксидантной защиты на клеточном уровне, развитию гиперпластических и иммуноаллергических воспалительных процессов в слизистой дыхательных путей, нарушению вегетативной и иммунной регуляции, что способствует формированию хронических респираторных заболеваний и сопутствующей патологии.

В условиях негативного аэрогенного воздействия техногенных химических факторов у детей развитие аллергического ринита характеризуется местным хроническим иммуноаллергическим воспалением (индекс аллергизации, индекс носовой

эозинофилии, глутатион-S-трансфераза, CD95⁺-лимфоциты), связанным с воздействием исследуемых химических соединений; в условиях аэрогенного влияния органических ароматических соединений и взвешенных веществ – носовой обструкцией (суммарная общая скорость носового потока с обеих сторон), связанной с воздействием взвешенных веществ, диоксида азота, фенола, формальдегида, и повышением вегетативной реактивности (ИН2/ИН1), обусловленной с воздействием бензола, фенола, формальдегида и взвешенных веществ; в условиях аэрогенного преимущественного воздействия металлов – снижением функциональной активности клеточного звена иммунитета (CD25⁺-лимфоциты), связанного концентрацией формальдегида в крови. Выявлено, что у детей на территориях с негативным воздействием аэрогенных химических факторов среды аллергический ринит сопровождается вторичным иммунодефицитным состоянием, заболеваниями нервной системы (вегетативной дисфункцией, астено-невротическим синдромом), функциональной патологией пищеварительного тракта ($P^y=0,013-0,059$). Установлено, что общими патогенетическими звеньями аллергического ринита и коморбидной патологии, ассоциированных с аэрогенным загрязнением техногенными химическими соединениями являются истощение детоксицирующей системы (маркерный показатель – глутатион-S-трансфераза), связанной с воздействием формальдегида, взвешенных веществ и диоксида азота; развитие сопутствующей патологии нервной системы обусловлено также усилением вегетативной реактивности (маркерный показатель – ИН2/ИН1) и носовой обструкцией (маркерный показатель – суммарной общей скорости носового потока с обеих сторон), связанных с концентрацией в крови бензола, фенола, формальдегида, ванадия, марганца и уровнем содержания взвешенных веществ и диоксида азота в атмосферном воздухе; формирование вторичного иммунодефицита также обусловлено снижением маркерного показателя – абсолютного количества CD25⁺-лимфоцитов. Количество дополнительных случаев аллергического ринита и сочетанных заболеваний, вероятно связанных с повышенным содержанием техногенных химических веществ в атмосферном воздухе, может составить до 59 случаев на 1000 детского населения. Вклад изучаемых техногенных химических соединений в формирование сочетанной патологии может достигать 24,6%.

Хронические лимфо-пролиферативные заболевания носоглотки у детей, проживающих на территориях негативного влияния техногенных химических факторов,

обусловлены развитием оксидативного стресса (гидроперекиси липидов, супероксиддисмутаза, креатинфосфокиназа), связанного с воздействием исследуемых химических соединений. На территориях с аэрогенным загрязнением ароматическими углеводородами и взвешенными веществами заболевания лимфоидной ткани носоглотки у детей проявлялись гиперпластическими и воспалительными процессами лимфоидной ткани (С-реактивный белок, носовая обструкция – суммарная общая скорость носового потока с обеих сторон, жизненная емкость легких), обусловленных воздействием бензола, фенола, формальдегида, взвешенных веществ, диоксида азота, повышением неспецифической реактивности (индекс соотношения лимфоцитов и моноцитов), связанных с воздействием взвешенных веществ, диоксида азота, и нарушением вегетативного гомеостаза (ИН1, ИН2/ИН1), связанным с воздействием бензола, толуола, фенола, формальдегида, взвешенных веществ, диоксида азота; в условиях аэрогенного преимущественного воздействия металлов – носовой обструкцией (суммарная общая скорость носового потока с обеих сторон), обусловленные с воздействием ванадия, марганца, взвешенных веществ, снижением функциональной активности клеточного звена иммунитета ($CD25^+$ -лимфоциты), связанного концентрацией формальдегида в крови, усилением вегетативной реактивности (ИН2/ИН1), обусловленные с воздействием ванадия, формальдегида, взвешенных веществ; на территориях с аэрогенным влиянием предельных спиртов, альдегидов и взвешенных веществ – воспалительными процессами (С-реактивный белок, жизненная емкость легких), обусловленных воздействием бензола, метилового спирта, снижением функциональной активности клеточного звена иммунитета ($CD25^+$ -лимфоциты), связанного концентрацией формальдегида в крови. Выявлено, что на территориях с негативным воздействием аэрогенных химических факторов среды у детей хронические заболевания лимфоидной ткани носоглотки сочетаются с вторичной иммунной недостаточностью, патологией нервной системы (астено-невротическим синдромом) и функциональными заболеваниями пищеварительной системы ($P^y=0,037-0,041$), в условиях негативного воздействия металлов, предельных спиртов, альдегидов и взвешенных веществ также сопровождаются развитием вегетативной дистонии ($P^y=0,010-0,011$). Установлено, что общими патогенетическими звеньями хронических лимфо-пролиферативных заболеваний носоглотки и коморбидной патологии, ассоциированных с аэрогенным загрязнением техногенных химических соединений

являются истощением ресурсов антиоксидантной защиты (маркерный показатель – супероксиддисмутаза), связанной с воздействием бензола, фенола, формальдегида, взвешенных веществ и диоксида азота. Развитие сопутствующей функциональной патологии желудочно–кишечного тракта обусловлено также повышением энергетического потенциала клеток (маркерный показатель – креатинфосфокиназа), связанных с концентрацией в крови толуола, фенола, формальдегида, ванадия; вторичного иммунодефицитного состояния – вегетативным дисбалансом (маркерные показатели – ИН1, ИН2/ИН1), связанным с воздействием бензола, фенола, формальдегида, ванадия, взвешенных веществ и диоксида азота, и снижением функциональной активности клеточного звена иммунитета (маркерный показатель – CD25⁺–лимфоциты), связанного с концентрацией формальдегида в крови; вегетативной дисфункции – повышением вегетативной реактивности (маркерный показатель – ИН2/ИН1) и энергетического потенциала клеток (маркерный показатель – креатинфосфокиназа), связанных с концентрацией в крови толуола, фенола, формальдегида, ванадия; астено–невротического синдрома – респираторными нарушениями (маркерные показатели: носовая обструкция – суммарная общая скорость носового потока с обеих сторон, жизненная емкость легких), связанными с воздействием фенола, формальдегида, ванадия, марганца, метилового спирта, взвешенных веществ, диоксида азота. Количество дополнительных случаев хронических лимфо–пролиферативных заболеваний носоглотки и сопутствующей патологии, вероятно связанных с повышенным содержанием техногенных химических веществ в атмосферном воздухе, может составить до 41 случая на 1000 детского населения. Вклад изучаемых техногенных химических соединений в формирование сочетанной патологии может достигать 18,2%.

Бронхиальная астма у детей, проживающих в условиях загрязнения атмосферного воздуха техногенными химическими факторами, характеризовалась развитием хронического иммунного воспаления слизистой оболочки и обструктивных нарушений воздухоносных путей (индекс аллергизации, ионизированный кальций, креатинфосфокиназа, MEF25, SVC%), связанных с воздействием исследуемых веществ. Кроме того, в условиях негативного влияния органических ароматических соединений и взвешенных веществ бронхиальная астма сопровождалась общей воспалительной реакцией (С–реактивный белок), повышением вегетативной реактивности (ИН2/ИН1) и

нагрузки в малом круге кровообращения (СДЛА) связанных с воздействием бензола, фенола, формальдегида, взвешенных веществ и диоксида азота; на территории с преимущественным воздействием металлов – повышением вегетативной реактивности (ИН2/ИН1) и снижением функциональной активности клеточного звена иммунитета (CD25⁺–лимфоциты), связанных с повышенным содержанием в крови формальдегида, ванадия и уровнем взвешенных веществ в атмосферном воздухе; на территории с воздействием предельных спиртов, альдегидов и взвешенных веществ – общей воспалительной реакцией (С–реактивный белок) и повышением нагрузки в малом круге кровообращения (СДЛА), связанных с воздействием бензола, фенола и взвешенных веществ. Выявлено, что на территориях с негативным аэрогенным влиянием техногенных химических факторов бронхиальная астма у детей сочеталась с патологией нервной системы (астено–невротический синдром) и функциональными заболеваниями желудочно–кишечного тракта ($P^y=0,013–0,017$), а в условиях воздействия ароматических соединений и взвешенных веществ также с общим переменным иммунодефицитом и вегетативной дистонией ($P^y=0,004–0,015$). Установлено, что общими патогенетическими звеньями бронхиальной астмы и сопутствующего астено–невротического синдрома, ассоциированных с аэрогенным загрязнением техногенных химических соединений, являются недостаток поступления кислорода (маркерный показатель – SVC%), обусловленный аэрогенным воздействием диоксида азота, ванадия, метилового спирта ($p \leq 0,05$); бронхиальной астмы и функциональных заболеваний пищеварительной системы – нарушением клеточного метаболизма (маркерные показатели: ионизированный кальций, креатинфосфокиназа), связанных с концентрацией в крови толуола, фенола, формальдегида, ванадия, марганца. На территории с аэрогенным воздействием ароматических соединений и взвешенных веществ у детей бронхиальная астма и сочетанное вторичное иммунодефицитное состояние, ассоциированные с исследуемыми техногенными химическими соединениями, были обусловлены повышением вегетативной реактивности (маркерный показатель – ИН2/ИН1), связанным с воздействием бензола, фенола, формальдегида и взвешенных веществ; бронхиальной астмы и вегетативной дисфункции – повышением энергетического потенциала клеток (маркерный показатель – креатинфосфокиназа), вегетативной реактивности (маркерный показатель – ИН2/ИН1) и давления в малом круге кровообращения (маркерный показатель – СДЛА), связанных с воздействием

бензола, толуола, фенола, формальдегида, взвешенных веществ и диоксида азота. Количество дополнительных случаев бронхиальной астмы и коморбидной патологии, вероятно связанных с повышенным содержанием техногенных химических веществ в атмосферном воздухе, может составить до 17 случаев на 1000 детского населения. Вклад изучаемых техногенных химических соединений в формирование сочетанной патологии может достигать 33,6%.

ГЛАВА 8. НАУЧНОЕ ОБОСНОВАНИЕ МЕТОДОЛОГИЧЕСКИХ ПОДХОДОВ К РАЗРАБОТКЕ СИСТЕМЫ ПРОФИЛАКТИКИ У ДЕТЕЙ ЗАБОЛЕВАНИЙ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ И КОМОРБИДНОЙ ПАТОЛОГИИ, АССОЦИИРОВАННЫХ С АЭРОГЕННЫМ ВОЗДЕЙСТВИЕМ ТЕХНОГЕННЫХ ХИМИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ

На основании проведенных исследований и оценки причинно–следственных связей разработана патогенетическая модель формирования заболеваний органов дыхания и коморбидной патологии, ассоциированных с техногенными химическими факторами, выделены основные патогенетические звенья, являющиеся целевыми для мероприятий профилактической направленности.

Программа профилактики заболеваний респираторной системы и сочетанной патологии у детей учитывала наиболее значимые патогенетические механизмы формирования коморбидных состояний, ассоциированных с негативным аэрогенным воздействием техногенных химических соединений:

- развитие оксидативного стресса;
- снижение антиоксидатной защиты и устойчивости к гипоксии;
- нарушения метаболических процессов и энергетического обмена;
- нарушение вегетативного гомеостаза;
- изменение иммунологической реактивности и резистентности.

Основу профилактики составляли мероприятия, направленные на ключевые патогенетические звенья развития заболеваний органов дыхания и коморбидной патологии, ассоциированных с негативным аэрогенным воздействием техногенных химических соединений (Рисунок 8), состоящие из медикаментозных и немедикаментозных способов укрепления здоровья (нормализация режима дня и отдыха, рациональное питание, достаточная физическая активность). Медикаментозные методы коррекции, входящие в профилактическую программу, также включали базисную терапию заболеваний, утвержденную стандартами, протоколами и медицинскими рекомендациями по оказанию медицинской помощи детям с болезнями органов дыхания, патологией сердечно–сосудистой, нервной, пищеварительной системой.

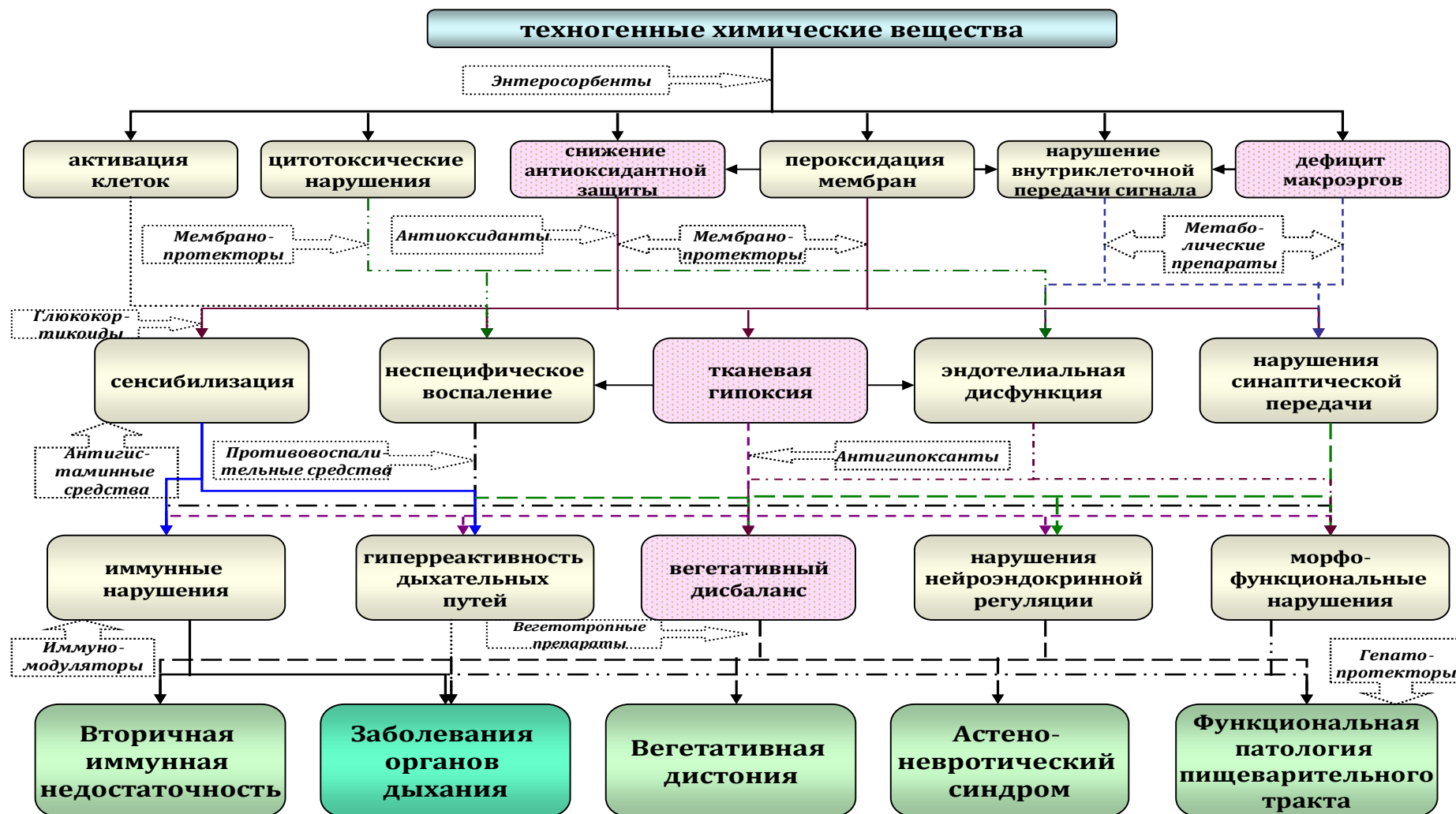


Рисунок 8 – Ключевые звенья патогенеза и компоненты патогенетической терапии заболеваний органов дыхания и коморбидной патологии, ассоциированных с негативным аэрогенным воздействием техногенных химических факторов

Учитывая выявленные особенности формирования у детей аллергического ринита, ассоциированного с негативным воздействием техногенных химических веществ, профилактическая программа включала воздействие на патогенетические механизмы развития и прогрессирования самого заболевания (снижение активности хронического воспалительного процесса в носоглотке, коррекция иммунных нарушений) и коморбидной патологии (повышение антиоксидантной защиты, восстановление вегетативного гомеостаза, улучшение функции внешнего дыхания).

Профилактические мероприятия у детей с хроническими лимфо–пролиферативными заболеваниями носоглотки, ассоциированными с негативным влиянием техногенных химических факторов, были направлены на снижение гиперпластических и воспалительных процессов лимфоидной ткани, нормализацию вегетативного регулирования, восстановление иммунного статуса, а также общие патогенетические звенья сопутствующей патологии (повышение ресурсов антиоксидантной защиты, энергетического потенциала клеток, коррекцию вегетативного дисбаланса).

Согласно выявленным особенностям формирования у детей бронхиальной астмы, ассоциированной с негативным воздействием техногенных химических веществ, профилактическая программа включала мероприятия, направленные на снижение активности хронического иммуновоспалительного процесса в слизистой оболочке дыхательных путей, уменьшение бронхиальной обструкции, коррекцию иммунных нарушений; и общие патогенетические механизмы развития коморбидных состояний (повышение энергетического ресурса тканей и устойчивости к гипоксии, восстановление клеточных мембран, нормализация вегетативного гомеостаза).

С целью повышения антиоксидантной защиты применялись средства, инактивирующие при связывании свободных радикалы, предотвращающие пероксидное окисление липидов клеточных мембран или поддерживающие окислительно–восстановительные реакции, регулируемые коферментами системы глутатиона (цитофлавин, α –токоферол).

При наличии признаков тканевой гипоксии в профилактические программы входили препараты, поддерживающие активность дыхательных ферментов, которые способны обеспечивать регенерацию НАД⁺, усиливать потребление кислорода тканями

и улучшать тканевое дыхание за счет активации транспорта электронов в митохондриях, воссоздания протонного градиента на их мембранах (гипоксен, рибофлавин).

Для поддержания энергетического состояния клеток использовались лекарственные средства, содержащие вещества, являющиеся предшественниками АТФ, которые обладают способностью активировать ферменты цикла Кребса, стимулировать синтез нуклеотидов. Пуринэргические рецепторы, являясь частью лиганд–контролируемых ионных каналов, оказывают метаболотропное действие через ГТФ–связанные белки, что приводит к образованию дополнительного количества энергии за счет активации гликолиза (рибоксин, L–карнитин, янтарная кислота).

Для мембраностабилизирующего эффекта применялись препараты, механизм действия которых заключается в подавлении активности мембраносвязанных ферментов (фосфодиэстеразы, аденилатциклазы, ацетилхолинэстеразы), что способствует накоплению в клетке цАМФ и торможению транспорта ионов, прежде всего Ca^{++} (противоаллергические средства, витаминно–минеральные комплексы)

Коррекцию вегетативного гомеостаза проводили препаратами, регулирующими метаболические процессы в ЦНС за счет повышения содержания γ –аминомасляной кислоты в синаптической щели и инактивации адренорецепторов, что сопровождается нормализацией процессов защитного торможения в ЦНС (глицин, фенибут, пирацетам).

Включение в программу профилактики лекарственных средств, способствующих ускорению элиминации и метаболизму химических соединений, было направлено на снижение контаминации крови техногенными химическими веществами (энтеросорбенты, гепатопротекторы, желчегонные средства).

Программа медицинской профилактики у всех детей включала рекомендации по нормализации режима дня и отдыха: соблюдение режима сна и бодрствования, регулярные прогулки на рекреационных территориях с активным использованием подвижных игр, комплексов оздоровительной гимнастики и лечебной физкультуры. В комплексной профилактике также уделялось внимание организации сбалансированного питания, обогащенного пищевыми волокнами и пектинами и включающего продукты с выраженными антиоксидантными и цитопротекторными свойствами, и достаточному питьевому режиму.

Индивидуальная профилактика проводилась у детского населения, постоянно проживающего в условиях установленного техногенного химического загрязнения

атмосферного воздуха. Программа медицинской профилактики назначалась детям с заболеваниями органов дыхания и коморбидной патологии, ассоциированной с аэрогенным воздействием техногенных химических веществ.

Предложенная система профилактики направлена на минимизацию риска формирования и прогрессирования у детей заболеваний органов дыхания и коморбидной патологии, ассоциированных с негативным аэрогенным воздействием техногенных химических соединений.

8.1. Оценка эффективности программы профилактики у детей с заболеваниями органов дыхания и коморбидной патологии в условиях многокомпонентного загрязнения атмосферного воздуха преимущественно органическими ароматическими соединениями и взвешенными веществами

На основании выявленных патогенетических особенностей развития заболеваний органов дыхания и коморбидной патологии, обусловленных экзогенным поступлением в организм органических ароматических соединений и взвешенных веществ, программы профилактики заболеваний верхних отделов респираторной системы (аллергический ринит, хронические лимфо–пролиферативные заболевания) включали антиоксидантные, антигипоксические и вегетотропные средства, направленные на общие патогенетические звенья коморбидных состояний; бронхиальной астмы – средства, улучшающие клеточный метаболизм и восстанавливающие вегетативный гомеостаз.

В условиях многокомпонентного загрязнения атмосферного воздуха органическими ароматическими соединениями и взвешенными веществами у 61,6–81,4% детей с заболеваниями органов дыхания и коморбидной патологией после проведенных профилактических мероприятий уменьшились симптомы хронической интоксикации, функциональных нарушений пищеварительного тракта, астено–вегетативного синдрома (головные боли, вялость, быстрая утомляемость, эмоциональная лабильность, раздражительность, нарушение сна, тошнота, отрыжка, боли в животе), в группе А2 положительная динамика отмечалась в 29,3–45,6% случаев ($p=0,03–0,0001$). После курса профилактики отмечалось значительное снижение частоты обострений хронических заболеваний органов дыхания: у 63,1% детей отсутствовало обострение заболеваний, каждого третьего ребенка (32,1%) снизилась частота и тяжесть

обострений (1–2 обострения в легкой форме); и частоты острых респираторных заболеваний (количество детей с ОРВИ 4–6 раз в год сократилось в 2,0 раза).

Оценка содержания химических соединений в организме детей показала, что у детей с заболеваниями органов дыхания и коморбидной патологии, ассоциированных с аэрогенным воздействием органических ароматических соединений и взвешенных веществ, после проведения программы профилактики произошло снижение токсикантной нагрузки после лечения в 1,8–3,3 раза ($p=0,05–0,004$) (Таблица 8.1.1). В группе наблюдения А2 содержание исследуемых химических соединений осталось практически на том же уровне.

Таблица 8.1.1 – Содержание химических соединений в крови детей на фоне программы профилактики ($M\pm m$), мг/дм³

Химическое вещество	Группа А1		Группа А2		p ¹	p ²
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения		
Бензол	0,001±0,0007	0,0003±0,0001	0,0011±0,0003	0,001±0,0002	0,05	0,95
Толуол	0,002±0,0013	0,001±0,001	0,0015±0,001	0,0013±0,0001	0,23	0,69
Фенол	0,029±0,01	0,014±0,002	0,027±0,035	0,023±0,002	0,004	0,82
Формальдегид	0,009±0,002	0,005±0,003	0,007±0,003	0,01±0,001	0,028	0,06

p¹ – значимость различий в группе А1 до и после лечения

p² – значимость различий в группе А2 до и после лечения

После проведенной программы профилактики выявлена положительная динамика гематологических, биохимических и иммунологических показателей, представленных в Таблице 8.1.2.

Таблица 8.1.2 – Лабораторные показатели в крови детей на фоне программы профилактики ($M\pm m$)

Показатель	Группа А1		Группа А2		p ¹	p ²
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения		
ИА, у.е.	1,84±0,32	1,62±0,16	1,65±0,27	1,71±0,22	0,22	0,75
ИСЛМ, у.е.	6,87±0,11	5,61±0,11	6,79±0,11	6,49±0,10	0,0001	0,0004
Гидроперекиси липидов, мкмоль/дм ³	368,05±15,35	325,37±14,03	351,87±17,51	343,91±10,57	0,0001	0,44
Малоновый диальдегид плазмы, мкмоль/см ³	3,11±0,29	2,27±0,14	3,27±0,22	2,91±0,23	0,0001	0,025
АОА, %	34,76±2,21	37,65±2,00	35,89±2,58	36,26±2,84	0,05	0,85
Супероксиддисмутаза, нг/см ³	30,46±3,03	38,4±7,56	29,56±2,40	33,71±4,29	0,05	0,09
Креатинфосфокиназа, Е/дм ³	137,33±12,74	102,89±9,90	128,28±7,79	117,79 ±8,21	0,0001	0,07
Оксид азота, нг/см ³	36,15±3,15	39,97±3,07	36,39±3,72	37,06±3,84	0,08	0,80
IgA сывороточный, г/дм ³	1,12±0,09	1,27±0,07	1,21±0,06	1,24±0,09	0,009	0,35
IgE общий, МЕ/см ³	164,30±11,28	132,44±13,45	142,37±19,11	170,63±11,19	0,0004	0,004

p¹ – значимость различий в группе А1 до и после лечения

p² – значимость различий в группе А2 до и после лечения

В группе А1 у детей отмечена нормализация показателей перекисного окисления липидов: содержание малонового диальдегида снизилось в 1,4 раза, перекиси липидов – на 13% ($p=0,0001$). В группе А2 показатели перекисидации мембран снизились только на 2–12%. Активность антиоксидантной защиты после программы профилактики в группе А1 увеличилась в 1,1–1,3 раза ($p=0,05$) в отличие от группы А2, где значения показателей практически остались прежними. Уровень сенсibilизации (ИА, общий IgE) у детей группы А1 уменьшился в 1,1–1,2 раза, в то время как в сравниваемой группе А2 он вырос. После проведенного лечения отмечено снижение в 1,3 раза активности креатинфосфокиназы ($p=0,0001$), в группе А2 этот показатель изменился незначительно ($p=0,07$). Содержание сывороточного IgA в группе А1 увеличилось более 10% ($p=0,009$), в группе А2 осталось на том же уровне.

Положительная динамика носового дыхания, в целом, отмечалась у большинства обследованных в группе А1: у 66,7% детей прекратились ринорея и приступы чихания по утрам, 35,7% детей перестали ощущать заложенность носа, в группе А2 таких детей было в 1,4–1,8 раза меньше (46,7% и 19,6% соответственно, $p=0,033–0,05$). По данным риноманометрии в группе А1 сократилось в 1,5 раза количество детей с признаками носовой обструкции (до 34,9%, $p=0,0001$), в сравниваемой группе А2 лишь на 15,2%. После лечения в группе А1 суммарная скорость носового потока возросла на 20% (с $447,95 \pm 18,26$ см³/с до $536,28 \pm 23,42$ см³/с, $p=0,0001$) в отличие от группы А2, где этот показатель остался на том же уровне.

Жизненная емкость легких и показатели спирографии нормализовались у $\frac{1}{3}$ детей в динамике после лечения в группе А1 ($p=0,001$), в то время как в группе А2 они регистрировались на уровне условной нормы. После проведенного лечения число детей с признаками периферической обструкции по данным импульсной осциллометрии в группе А1 уменьшилось в 1,3 раза ($p=0,23$), в группе А2 осталось той же.

Оценка вегетативного гомеостаза после проведенных профилактических мероприятий показала нормализацию исходного вегетативного тонуса и вегетативной реактивности в 27,9–45,6% случаев. В группе А2 за период наблюдения у детей показатели вариабельности сердечного ритма изменились в 18,5–25,9% случаев. Динамика показателей вариационной пульсометрии и спектрального анализа после профилактического лечения показала снижение парасимпатических влияний на сердечную деятельность (показатели: Дх с $0,56 \pm 0,08$ сек до $0,35 \pm 0,12$ сек, HF% с

39,11±1,69% до 34,26±1,57%, LF/HF с 1,03±0,16 у.е. до 1,47±0,35 у.е.; $p=0,022-0,0001$) и усиление активности надсегментарных отделов регуляции (ИЦ с 2,29±0,35 у.е. до 2,75±0,31 у.е., LF% с 28,96±0,44% до 33,17±0,56%; $p=0,048-0,0001$). По результатам нагрузочной пробы отмечено снижение активности симпатической вегетативной нервной системы (ИН2/ИН1 с 3,20±0,24 у.е. до 2,89±0,27 у.е.; $p=0,08$) и повышение нейро-гуморальных механизмов регуляции (VLF2% с 41,28±1,63% до 44,57±1,82%; $p=0,008$).

Динамика показателей ультразвукового сканирования после проведенного курса профилактики выявила достоверное снижение реактивных изменений в печени и поджелудочной железе в 2,0–2,6 раза ($p=0,22-0,001$), дисхолии в желчном пузыре в 2,4 раза ($p=0,001$). В результате снизилась частота функциональных нарушений билиарного тракта в 1,8 раза ($p=0,0001$).

Таким образом, предложенные программы профилактики заболеваний органов дыхания и коморбидной патологии, ассоциированных с загрязнением атмосферного воздуха преимущественно органическими ароматическими соединениями и взвешенными веществами, способствовали снижению процессов пероксидации липидов до 1,4 раза (уровень малонового диальдегида, гидроперекиси липидов), повышению антиоксидантной защиты до 1,3 раза, восстановлению энергетического обеспечения клеток (снижение активности креатинфосфокиназы), нормализации вегетативного гомеостаза за счет повышения активности нейро-гуморальных механизмов, надсегментарной симпатической регуляции и снижения влияния парасимпатического отдела вегетативной нервной системы, что позволило снизить у 32,1–63,1% детей частоту обострений хронических заболеваний органов дыхания, а у 61,6–81,4% детей уменьшить проявления коморбидных состояний.

8.2. Оценка эффективности программы профилактики у детей с заболеваниями органов дыхания и коморбидной патологии в условиях многокомпонентного загрязнения атмосферного воздуха преимущественно металлами

Учитывая выявленные патогенетические особенности развития заболеваний органов дыхания и коморбидной патологии, обусловленных аэрогенным воздействием металлов, программы профилактики хронических респираторных заболеваний

включали препараты, улучшающие клеточный метаболизм, антиоксидантные, антигипоксические и вегетотропные средства, направленные на общие патогенетические звенья коморбидных состояний.

В условиях многокомпонентного загрязнения атмосферного воздуха преимущественно металлами после проведенных профилактических мероприятий у 62,2% детей с заболеваниями органов дыхания и коморбидной патологией отмечено удлинение периода ремиссии до 4–5 месяцев; количество детей, болеющих менее 2–х раз острой респираторной патологией увеличилось с 14,3% до 43,2%, а 27,0% детей ни разу не заболели респираторными заболеваниями. У 70,3% детей уменьшились симптомы хронической интоксикации, функциональных нарушений пищеварительного тракта, вегетативной дистонии: головная боль, раздражительность сократилось в 1,9 раза (с 30,9% до 16,2%), вялость и быстрая утомляемость – с 26,2% до 10,8%, улучшились аппетит и общее состояние, нормализовался сон, повысилось настроение и двигательная активность у 83,8% детей ($p=0,07-0,05$). В группе Б2 положительная динамика отмечалась в 14,3–38,1% случаев.

У детей с заболеваниями органов дыхания и коморбидной патологией, ассоциированными с аэрогенным воздействием металлов и взвешенных веществ, что после проведенной программы профилактики отмечено снижение токсикантной нагрузки в 1,2–1,8 раза ($p=0,004-0,0002$) (Таблица 8.2.1). В группе наблюдения Б2 у детей содержание ванадия в крови осталось на том же уровне, концентрация формальдегида снизилась в 1,2 раза ($p=0,32$), а содержание марганца возросло в 1,4 раза ($p=0,0001$).

Таблица 8.2.1 – Содержание химических соединений в крови детей на фоне программы профилактики ($M \pm m$), мг/дм³

Химическое вещество	Группа Б1		Группа Б2		p^1	p^2
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения		
Ванадий	0,0005±0,00003	0,0004±0,00002	0,0005±0,00003	0,0005±0,00003	0,0001	1,0
Марганец	0,012±0,0014	0,009±0,0015	0,011±0,0013	0,015±0,001	0,004	0,0001
Формальдегид	0,012±0,0012	0,0068±0,002	0,014±0,0011	0,012±0,004	0,0001	0,32

p^1 – значимость различий в группе Б1 до и после лечения

p^2 – значимость различий в группе Б2 до и после лечения

После проведенной программы профилактики выявлена положительная динамика клинико–лабораторных показателей у детей группы Б1 (Таблица 8.2.2): снижение в 1,3–1,6 раза показателей пероксидации липидов ($p=0,0001$), повышение в 1,1–1,4 раза активности ферментов антиоксидантной защиты ($p=0,032-0,0001$), нормализация

клеточного метаболизма (активность креатинфосфокиназы, содержание ионизированного кальция), снижение в 1,2–1,4 уровня сенсibilизации ($p=0,0002–0,0005$).

Таблица 8.2.2 – Лабораторные показатели в крови детей на фоне программы профилактики ($M\pm m$)

Показатель	Группа Б1		Группа Б2		p^1	p^2
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения		
ИА, у.е.	1,79±0,12	1,50±0,09	1,74±0,17	1,70±0,12	0,0002	0,64
ИСЛМ, у.е.	6,49±0,18	5,84±0,13	6,51±0,14	6,32±0,12	0,0001	0,008
Малоновый диальдегид плазмы, мкмоль/см ³	3,21±0,25	2,39±0,21	3,35±0,22	2,97±0,24	0,0001	0,001
Гидроперекиси липидов, мкмоль/дм ³	486,87±14,09	306,31±16,42	507,96±16,44	439,56±22,17	0,0001	0,0001
АОА, %	34,97±2,05	37,19±2,57	35,67±2,19	35,30±3,42	0,032	0,73
Супероксиддисмутаза, нг/см ³	29,11±1,98	40,2±6,54	30,44±1,98	35,73±2,61	0,0001	0,0001
Ионизированный кальций, ммоль/л	1,21±0,01	1,09±0,005	1,18±0,01	1,15±0,03	0,0001	0,0001
Креатинфосфокиназа, Е/дм ³	132,52±10,63	120,39 ±9,21	128,83±8,75	125,74±9,45	0,08	0,62
Кортизол, нмоль/см ³	451,82±29,95	402,38±23,22	472,33±20,29	450,24±22,23	0,0013	0,03
IgE общий, МЕ/см ³	178,19±16,38	128,77±18,09	178,98±23,67	210,84±24,38	0,0005	0,009

p^1 – значимость различий в группе Б1 до и после лечения

p^2 – значимость различий в группе Б2 до и после лечения

В целом, у 30,9–59,5% детей в группе Б1 после проведенных профилактических мероприятий отмечалось улучшение носового дыхания: исчезли ощущение раздражения и заложенности носа, ринорея ($p=0,005–0,01$). В группе Б2 данные проявления уменьшились лишь у 17,4–43,5% детей ($p=0,15–0,01$). По данным риноманометрии после лечения в группе Б1 суммарная скорость носового потока возросла на 25% (с $429,35\pm 17,41$ см³/с до $542,24\pm 21,52$ см³/с, $p=0,0001$), количество детей с признаками носовой обструкции уменьшилось в 1,7 раза ($p=0,001$). Частота встречаемости нарушения носовой проходимости у детей группы Б2 снизилось только в 1,2 раза.

Показатели функции внешнего дыхания нормализовались у ¼ детей в динамике после лечения в группе Б1 ($p=0,001$), в то время как в группе Б2 они соответствовали условной норме. Проведенные профилактические мероприятия способствовали улучшению проходимости на уровне мелких бронхов (MEF 25 с $97,43\pm 3,53\%$ до $109,45\pm 3,76\%$; $p=0,0001$). По данным импульсной осциллометрии после курса реабилитации число детей с признаками периферической обструкции в группе Б1

уменьшилось в 1,5 раза ($p=0,30$), в группе Б2 показатели улучшились только у одного ребенка.

Анализ вариабельности сердечного ритма после программ профилактики показала у 25,1–36,1% детей нормализацию исходного вегетативного тонуса и вегетативной реактивности ($p=0,08–0,022$), в группе Б2 изменения выявлены в 6,2–17,5 случаев ($p=0,15–0,68$). Динамика показателей вариационной пульсометрии и спектрального анализа после профилактического лечения показала снижение влияния обоих отделов вегетативной нервной системы (симпатический отдел – АМо с $34,16\pm 2,78\%$ до $27,98\pm 3,12\%$ сек; $p=0,004$ и парасимпатический отдел – HF% с $42,06\pm 2,47\%$ до $35,79\pm 2,63\%$, LF/HF с $0,74\pm 0,12$ у.е. до $1,35\pm 0,34$ у.е.; $p=0,001–0,0008$) и усиление активности надсегментарных отделов регуляции (ИЦ с $2,21\pm 0,47$ у.е. до $2,93\pm 0,63$ у.е., LF% с $29,18\pm 1,54\%$ до $33,37\pm 1,76\%$; $p=0,06–0,0006$). По результатам ортостатической пробы в группе Б1 отмечено снижение активности симпатической вегетативной нервной системы (ИН2/ИН1 с $3,25\pm 0,32$ у.е. до $2,83\pm 0,29$ у.е., LF2% с $40,37\pm 1,73\%$ до $35,22\pm 1,62\%$, LF2/HF2 с $3,86\pm 0,46$ у.е. до $2,99\pm 0,37$ у.е.; $p=0,048–0,0001$) и повышение нейро–гуморальных механизмов регуляции (VLF2% с $41,28\pm 1,63\%$ до $44,57\pm 1,82\%$; $p=0,008$). В группе Б1 количество детей с индексом Кердо более 4,9 уменьшилось в 3,2 раза, с индексом менее 2,8 в 1,7 раза, с показателями эйтонии возросло в 2,5 раза.

Ультразвуковое сканирование органов брюшной полости после проведенного курса профилактики выявило у 27,6–43,2% детей нормализацию линейных размеров печени, снижение реактивных изменений в поджелудочной железе, дисхолии в желчном пузыре ($p=0,001$). В результате в 1,6 раза снизилась частота функциональных нарушений билиарного тракта ($p=0,021$).

Таким образом, предложенные программы профилактики заболеваний органов дыхания и сочетанной патологии, ассоциированных с загрязнением атмосферного воздуха преимущественно металлами, способствовали уменьшению процессов пероксидации липидов до 1,6 раза (уровень малонового диальдегида, гидроперекиси липидов), активации антиоксидантной защиты до 1,4 раза, нормализации клеточного метаболизма (снижение активности креатинфосфокиназы, ионизированного кальция), восстановлению вегетативного гомеостаза за счет повышения активности надсегментарной симпатической регуляции при снижении влияния периферических

отделов вегетативной нервной системы, что позволило снизить у 25,1–62,2% детей частоту обострений хронических заболеваний органов дыхания, а у 43,2–70,3% детей уменьшить проявления коморбидных состояний.

8.3. Оценка эффективности программы профилактики у детей с заболеваниями органов дыхания и коморбидной патологии в условиях многокомпонентного загрязнения атмосферного воздуха, содержащего органические предельные спирты, альдегиды и взвешенные вещества

На основании выявленных патогенетических особенностей развития заболеваний органов дыхания и коморбидной патологии, ассоциированных с аэрогенным воздействием органических предельных спиртов, альдегидов и взвешенных веществ, программы профилактики хронических заболеваний дыхательной системы включали средства, направленные на общие патогенетические звенья коморбидных состояний: антиоксидантные, антигипоксические препараты и средства, улучшающие клеточный метаболизм.

В условиях многокомпонентного загрязнения атмосферного воздуха органическими предельными спиртами, альдегидами и взвешенными веществами после проведенных программ профилактики у 48,2–71,4% детей с заболеваниями органов дыхания и коморбидной патологией отмечено снижение частоты рецидивов, укорочение периодов обострений, уменьшение количества острой респираторной патологии (до 1–2 раза в год) в отличие от группы В2, где данные показатели встречались в 17,1–34,3% случаев. В группе В1, значительно чаще, чем в группе В2, родители отмечали общее улучшение самочувствия (82,1% и 57,1% соответственно, $p=0,009$), восстановление носового дыхания (62,5% и 28,6%; $p=0,002$), уменьшение проявлений интоксикации (80,4% и 60,0%; $p=0,034$), жалоб абдоминального (сниженный аппетит, тошнота, непереносимость острой пищи – 51,8% в группе В1 и 31,4% в группе В2; $p=0,03$) и астеновегетативного характера (плаксивость, раздражительность, потливость кистей и стоп – 30,4% в группе В1 и 14,3% в группе В2; $p=0,05$).

Оценка токсикантной нагрузки в организме детей показала, что у детей с заболеваниями органов дыхания и коморбидной патологии, ассоциированных с аэрогенным воздействием органических предельных спиртов, альдегидов и взвешенных

веществ, после проведения программы профилактики произошло статистически значимое снижение содержания фенола, формальдегида, метилового спирта после лечения в 1,3–2,0 раза ($p=0,032–0,0001$), концентрация ароматических углеводородов (бензола, толуола) уменьшилась в 1,7 раза ($p=0,55–0,75$) (Таблица 8.3.1). В группе наблюдения В2 содержание исследуемых химических соединений не изменилось.

Таблица 8.3.1 – Содержание химических соединений в крови детей на фоне программы профилактики ($M\pm m$), мг/дм³

Химическое вещество	Группа В1		Группа В2		p ¹	p ²
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения		
Бензол	0,00051±0,0001	0,0003±0,0001	0,00045±0,0001	0,0005±0,0001	0,75	0,95
Толуол	0,001±0,0001	0,0006±0,0002	0,0009±0,0001	0,0011±0,0003	0,55	0,81
Фенол	0,043±0,01	0,032±0,008	0,054±0,03	0,049±0,02	0,032	0,74
Формальдегид	0,01±0,002	0,005±0,0003	0,012±0,006	0,01±0,008	0,0001	0,52
Метиловый спирт	0,643±0,17	0,417±0,07	0,591±0,21	0,563±0,24	0,009	0,79

p¹ – значимость различий в группе В1 до и после лечения

p² – значимость различий в группе В2 до и после лечения

Оценка гематологических, биохимических и иммунологических показателей после проведенной программы профилактики показала в группе В1 (Таблица 8.3.2): снижение уровня оксидативного стресса (содержание малонового диальдегида, гидроперекисей липидов) в 1,2–1,3 раза ($p=0,0001$), повышение показателей антиоксидантной защиты (АОА, активность супероксиддисмутаза, глутатион-S-трансферазы) в 1,1–1,6 раза ($p=0,0001$).

Таблица 8.3.2 – Лабораторные показатели в крови детей на фоне программы профилактики ($M\pm m$)

Показатель	Группа В1		Группа В2		p ¹	p ²
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения		
ИА, у.е.	1,82±0,12	1,55±0,17	1,76±0,17	1,66±0,15	0,0001	0,24
ИСЛМ, у.е.	6,58±0,12	5,98±0,13	7,16±0,11	6,92±0,10	0,0001	0,0001
Гидроперекиси липидов, мкмоль/дм ³	393,82±13,97	340,18±12,35	415,91±20,04	373,18±19,57	0,0001	0,0001
Малоновый диальдегид плазмы, мкмоль/см ³	3,38±0,17	2,55±0,16	3,30±0,39	3,07±0,25	0,0001	0,24
АОА, %	32,74±1,58	37,44±1,08	33,95±2,24	35,06±2,38	0,0001	0,32
Супероксиддисмутаза, нг/см ³	32,34±2,56	45,39±5,12	33,9±2,20	38,58±3,41	0,0001	0,0001
Глутатион-S-трансфераза, нг/мл	105,62±10,78	160,56±14,07	114,07±12,51	118,9±18,05	0,0001	0,44
IgA сывороточный, г/дм ³	1,09±0,04	1,19±0,09	1,05±0,09	1,12±0,08	0,0001	0,12
IgE общий, МЕ/см ³	129,08±16,87	106,06±14,28	135,49±11,74	139,49±16,03	0,007	0,49

p¹ – значимость различий в группе В1 до и после лечения

p² – значимость различий в группе В2 до и после лечения

У детей группы В1 отмечено снижение уровня сенсibilизации: индекс аллергизации и содержание общего IgE уменьшились в 1,2 раза после лечения ($p=0,007-0,0001$). Кроме того, выявлено нормализация показателей иммунитета у детей группы В1: повышение сывороточного IgA и снижение неспецифической резистентности ($p=0,0001$) в отличие от группы сравнения В2 ($p=0,12-0,24$).

В группе В1 у 44,6% детей отмечалась положительная динамика данных фарингоскопии и задней риноскопии: уменьшились степень гипертрофии небных и носоглоточных миндалин, рыхлость и фолликулярные кисты, в то время как в группе В2 сохранялись визуальные признаки тонзиллита и аденоида. Улучшение носового дыхания (отсутствие заложенности носа, ринореи) выявлено в 66,1% случаев после курса профилактики ($p=0,001$), в группе В1 положительная динамика зафиксирована в 31,4% случаев. По данным риноманометрии после лечения в группе В1 суммарная скорость носового потока возросла на 15% (с $478,37 \pm 19,16 \text{ см}^3/\text{с}$ до $551,08 \pm 22,34 \text{ см}^3/\text{с}$, $p=0,0001$), количество детей с признаками носовой обструкции уменьшилось в 1,7 раза ($p=0,005$). Частота встречаемости нарушения носовой проходимости у детей группе В2 снизилось в 1,2 раза.

После проведенной программы профилактики у $\frac{1}{3}$ детей произошла нормализация показателей спирографии и жизненная емкость легких, так показатель, отражающий обструкцию мелких бронхов, увеличился в 1,2 раза (MEF 25 с $89,35 \pm 2,83\%$ до $107,57 \pm 3,24\%$; $p=0,0001$). Количество детей в группе В1 с признаками периферической обструкции по данным импульсной осциллометрии уменьшилось в 1,9 раза ($p=0,09$), в группе В2 частота обструктивных нарушений сократилась в 1,2 раза.

Анализ параметров кардиоинтервалографии в динамике после профилактических мероприятий показала восстановление вегетативного баланса у 27,5–35,2% детей в группе В1 ($p=0,04$), в группе В2 нормализация исходного вегетативного тонуса и вегетативной реактивности произошло в 11,9–18,9% случаев ($p=0,25-0,46$). Изменение показателей вариационной пульсометрии и спектрального анализа после профилактического лечения произошло в сторону снижения парасимпатических влияний на сердечную деятельность (показатели: Дх с $0,52 \pm 0,06$ сек до $0,39 \pm 0,08$ сек, HF% с $41,95 \pm 1,57\%$ до $35,23 \pm 1,82\%$, LF/HF с $0,94 \pm 0,14$ у.е. до $1,38 \pm 0,27$ у.е.; $p=0,009-0,0001$) и усиление активности надсегментарных отделов (LF% с $28,78 \pm 0,74\%$ до $32,94 \pm 0,99\%$; $p=0,0001$) и гуморальных механизмов регуляции (VLF% с $28,26 \pm 0,61\%$ до

31,83±0,74%; $p=0,0001$). По результатам нагрузочной пробы в группе В1 отмечено снижение активности симпатической вегетативной нервной системы (LF2% с 39,25±1,43% до 35,71±1,70%; $p=0,0018$) и повышение нейро–гуморальных механизмов регуляции (VLF2% с 39,58±1,23% до 44,96±1,87%; $p=0,0001$).

После проведенной реабилитации у 43,6% выявлена положительная динамика клинических проявлений патологии пищеварительной системы: исчезли болезненность в околопупочной области (у 16,4%; $p=0,09$), в правом подреберье (у 34,4%; $p=0,036$), гепатомегалия (у 11,4%; $p=0,14$), положительные пузырьные симптомы (у 43,6%; $p=0,0001$). Динамика показателей ультразвукового сканирования после проведенного лечения выявила достоверное снижение реактивных изменений в печени, поджелудочной железе в 17,1–32,1% ($p=0,07–0,01$), дисхолии, расхода желчи и сокращении объема желчного пузыря в 16,4–23,6% ($p=0,03–0,05$). В результате снизилась частота функциональной патологии желудочно–кишечного тракта в 2,0 раза ($p=0,0001$).

Таким образом, проведенные программы профилактики заболеваний органов дыхания и коморбидной патологии, ассоциированных с аэрогенным воздействием органических предельных спиртов, альдегидов и взвешенных веществ, способствовали снижению в 1,3 раза процессов пероксидации липидов (уровень малонового диальдегида, гидроперекиси липидов) и повышению в 1,6 раза активности антиоксидантной защиты, восстановление вегетативного гомеостаза за счет повышения активности нейро–гуморальных механизмов, надсегментарной симпатической регуляции и при снижении влияния парасимпатического отдела вегетативной нервной системы, что позволило снизить у 32,1–71,4% детей частоту и длительность обострений хронических заболеваний органов дыхания, а у 27,5–43,6% детей уменьшить проявления коморбидных состояний.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сохранение здоровья детей является одним из основных направлений современной социальной государственной политики в Российской Федерации, о чем свидетельствует указ Президента Российской Федерации № 240 от 29.05.2017, декларирующий 2018–2027 гг. – Десятилетием Детства. Среди приоритетных мероприятий, проводимых в рамках этого федерального проекта, выделены вопросы обеспечения комфортной и безопасной среды для жизни подрастающего поколения, создания необходимых условий для охраны и укрепления здоровья детей [10, 93].

Проведенный литературный поиск по состоянию проблемы экологически обусловленных сочетанных нарушений здоровья детей показал, что имеется недостаточно данных об особенностях развития в условиях аэрогенного воздействия техногенных химических веществ коморбидных состояний у детей с заболеваниями органов дыхания, также остаются нерешенными ряд вопросов по предупреждению риск–ассоциированной сочетанной патологии.

Согласно последним данным Всемирной организации здравоохранения (2018 г.), каждый девятый житель планеты подвержен действию высокого загрязнения атмосферного воздуха, что способствует развитию более 80 различных заболеваний. Факторы экологического риска формируют более трети болезней среди детей [253, 257, 289]. По результатам многоцентровых эпидемиологических исследований установлено, что распространенность хронических заболеваний органов дыхания, системы кровообращения, патологии нервной и эндокринной системы выше в 1,2–2 раза общероссийского уровня на территориях с негативным влиянием химических факторов окружающей среды [34, 76, 95, 101, 106, 134, 138, 141, 146, 153, 173, 201].

Проведенные исследования с различным уровнем доказанности свидетельствуют о мультитриггерном влиянии техногенных химических факторов на организм и многообразии ответов со стороны здоровья, особенно детей с их анатомо–физиологическим несовершенством [9, 38, 55, 57, 61, 72, 106, 133, 167]. Однако, большинство исследований ограничиваются изучением конкретной нозологии, чаще всего респираторной патологии [19, 72, 85, 102, 147, 166, 204], не учитывая заинтересованность сопряженных органов и систем в развитии патологического

процесса, связанного с негативным воздействием химических факторов риска окружающей среды.

В последние годы происходит активное накопление данных о наличии причинно–следственных связей развития заболеваний с экспозицией химических веществ, однако они не содержат сведений о патогенетических закономерностях формирования коморбидных состояний, обусловленных воздействием химических факторов окружающей среды [4, 7, 17, 23, 40, 44, 55, 57, 62, 70, 75, 89, 111, 113, 114, 115, 151, 187, 193, 196, 246, 248, 310]. Полиморфизм клинических проявлений, диагностические трудности в верификации коморбидных состояний требуют междисциплинарного подхода в изучении проблем сочетанных заболеваний.

В настоящее время используемые в педиатрической практике клинические рекомендации, протоколы и стандарты лечения не учитывают нарушения здоровья, обусловленных воздействием химических факторов окружающей среды [35, 58, 88, 115, 193]. В связи с этим сохраняется востребованность разработки лечебно–профилактических программ, направленных на предупреждение развития и прогрессирования сочетанных заболеваний, ассоциированных с химическими факторами окружающей среды.

Отсутствие комплексных подходов к вопросам изучения формирования коморбидных состояний у детей в условиях негативного воздействия химических факторов окружающей среды, а также в большинстве случаев недостаточной эффективности проводимых традиционных лечебно–профилактических мероприятий послужило основанием к выполнению данного диссертационного исследования.

Для достижения поставленной цели и в соответствии с задачами работы разработан концептуальный системный подход к оценке и анализу воздействия техногенных химических факторов окружающей среды на здоровье экспонированного населения с установлением причинно–следственных связей формирования у детского населения коморбидных состояний. При проведении аналитического обсервационного исследования использован комплекс гигиенических, эпидемиологических, социологических, клинических, параклинических (функциональных, инструментальных гематологических, биохимических, иммуноферментных, иммунологических), статистических методов; химико–аналитического, кластерного и системного анализа;

методы оценки риска здоровью населения, связанного с воздействием техногенных химических факторов.

Анализ заболеваемости населения Российской Федерации в регионах с различным уровнем санитарно-гигиенического состояния окружающей среды по данным официальной статистики [49-53] показал, что в 2013–2017 гг. отмечалась стагнация показателей общей и впервые выявленной заболеваемости всего населения, при этом выявлено снижение на 5,2–7% этих показателей среди детского населения. В структуре общей и первичной заболеваемости во всех возрастных группах основную долю занимали болезни органов дыхания. Среди всего населения $\frac{1}{2}$ случаев приходилась на респираторную заболеваемость детей, удельный вес первичной патологии дыхательной системы в этой возрастной группе в среднем составлял 65%. Второе ранговое место среди общей заболеваемости всего населения занимали болезни системы кровообращения, преимущественно за счет сердечно-сосудистой патологии взрослого населения (98,4%). За 5-летний период отмечен рост более 10% первичной заболеваемости болезнями системы кровообращения взрослого населения. Распространенность впервые выявленной кардиоваскулярной патологии у детей до 14 лет в среднем составила 731,5 на 100 тыс. детского населения (15 ранговое место), в том числе $\frac{2}{3}$ случаев приходилось на нозологическую форму «другие болезни сердца». Болезни нервной системы всего населения находились на 9–10 ранговом месте, при этом $\frac{1}{4}$ показателя составлял вклад детской заболеваемости, занимающей 6 ранговое место в структуре болезней своей возрастной группы. За 2013–2017 гг. у детей до 14 лет выявлено снижение на 16,1% впервые установленной патологии нервной системы. Аналогичные тенденции отмечены в работах Ю.И.Ровда, С.А.Шмулевич (2007 г.), С.А.Леонова с соавт. (2014 г.), И.М.Сон с соавт. (2018 г.) и других авторов [48, 61, 72, 97, 142, 161, 171, 188, 199].

Согласно данным Государственного доклада в 2013–2017 гг. [122–126] наблюдалась устойчивая тенденция повышения качества окружающей среды, однако на территории 24 субъектов Российской Федерации сохранялись высокие уровни загрязнения атмосферного воздуха, а на 39 территориях качество питьевой воды не соответствовало гигиеническим нормативам. Негативное воздействие факторов окружающей среды формирует дополнительные случаи заболеваемости болезнями органов дыхания, ассоциированных с загрязнением атмосферного воздуха, в среднем

около 1,4% от всей первичной патологии, дополнительная заболеваемость болезнями системы кровообращения, связанная с неудовлетворительным качеством питьевой воды, вероятно составляет 0,7% от всех случаев этого класса болезней среди всего населения Российской Федерации.

Проведенный анализ уровня заболеваемости, смертности и состояния окружающей среды с точки зрения кластерного подхода позволил объединить территории Российской Федерации в 5 кластеров. Типичным представителем первого кластера, включающим более $\frac{1}{3}$ субъектов Российской Федерации, является Пермский край. Отличительными особенностями первого кластера были средний уровень загрязнения окружающей среды, средние показатели заболеваемости населения в классах «болезни органов дыхания», «болезни системы кровообращения» и доля дополнительной заболеваемости, обусловленная многокомпонентным загрязнением атмосферного воздуха и питьевых вод, находилась на уровне среднероссийских значений. Установлено, что дополнительная заболеваемость детского населения болезнями органов дыхания, системы кровообращения и нервной системы, вероятно ассоциированные с негативными факторами окружающей среды, была выше, чем в других кластерах. Полученные данные позволяют отнести данные субъекты к территориям опасности возникновения у детей болезней дыхательной, сердечно-сосудистой и нервной систем, связанных с неблагоприятным воздействием факторов окружающей среды.

На территории Пермского края выделены три приоритетные территории с различными факторами окружающей среды. На территории с многокомпонентным загрязнением атмосферного воздуха преимущественно органическими ароматическими соединениями и взвешенными веществами в 2011–2016 гг. регистрировалось повышенное содержание в атмосферном воздухе азота диоксида (5,5 ПДКм.р.), взвешенных частиц (1,6 ПДКс.с.), мелкодисперсной пыли PM_{10} (4,1 ПДКм.р.), бензола (14,7 ПДКм.р.), фенола (6,1 ПДКс.с.) и формальдегида (3,5 ПДКс.с.). Качество питьевой воды на данной территории соответствовало гигиеническим требованиям. Установлено, что при хронической аэрогенной экспозиции химических веществ формируется неприемлемый риск развития болезней органов дыхания (НІсh до 9,6), связанный с воздействием взвешенных веществ (НQсh до 2,9), формальдегида (НQсh до 4,8), фенола (НQсh до 1,3) и диоксида азота (НQсh до 1,8). Недопустимый уровень риска развития

заболеваний сердечно–сосудистой системы (ТНІсн до 2,5) обусловлен аэрогенным воздействием фенола (НQсн до 1,3), бензола (НQсн до 0,75) и пероральным поступлением мышьяка (НQсн до 0,63), патологии центральной нервной системы (ТНІсн до 2,6) – с воздействием фенола (НQсн до 1,3), бензола (НQсн до 0,75) и пероральным поступлением мышьяка (НQсн до 0,63), патологии иммунной системы (ТНІсн до 5,9) – с воздействием формальдегида (НQсн до 4,8) и бензола (НQсн до 0,75). Суммарный индивидуальный канцерогенный риск для детского населения, связанный с хроническим аэрогенным воздействием бензола (НQсн до 0,75) и формальдегида (НQсн до 4,8), достигал недопустимого уровня (СR до $1,53 \times 10^{-4}$).

В условиях многокомпонентного аэрогенного воздействия органических ароматических соединений и взвешенных веществ установлено наличие причинно–следственной связи между воздействием изучаемых химических факторов окружающей среды и возникновением болезней органов дыхания (OR=4,09), заболеваний системы кровообращения (OR=2,37) и патологии нервной системы (OR=3,59). Число дополнительных случаев у детского населения болезней респираторной системы, вероятно связанных с факторами риска окружающей среды, составило 4604 случая, вегетативных дисфункций, нарушений деятельности сердца – до 863 случаев. Выявлено, что у детского населения к 2017 г. за 8–летний период произошел рост первичной заболеваемости болезнями органов дыхания, заболеваний системы кровообращения и патологии нервной системы на 15,7–16,9%, при этом темпы прироста распространенности бронхиальной астмы и расстройств вегетативной нервной системы составили 28,5–111,1%.

На территории с преимущественным аэрогенным загрязнением металлами в 2010–2015 гг. по данным мониторинговых наблюдений и натурных исследований атмосферного воздуха выявлено повышенное содержание соединений ванадия (до 1,2 ПДКс.с.), марганца (до 2,2 ПДКс.с.) на фоне стабильного присутствия взвешенных частиц (до 1 ПДКм.р.), мелкодисперсной пыли (до 0,73 ПДКм.р.) и формальдегида (до 0,12 ПДКм.р.). На этой территории население было обеспечено условно доброкачественной питьевой водой: в 1,04–66,8% случаев регистрировались нестандартные пробы по мутности воды, железу (до 2,3 ПДК), алюминию (до 5,4 ПДК) и хлороформу (до 7 ПДК). Установлено, что хроническое аэрогенное воздействие металлов, взвешенных веществ, формальдегида формирует недопустимые риски

развития заболеваний органов дыхания (НІсh до 95,0), обусловленные длительной экспозицией ванадия, марганца и взвешенных частиц; ЦНС и нервной системы (НІсh до 55,7), связанные с экспозицией марганца, и патологии сердечно–сосудистой системы (НІсh до 1,5) – с хроническим воздействием мелкодисперсной пыли $PM_{10,0}$. Вклад ванадия в уровень риска развития патологии органов дыхания при хроническом воздействии всего комплекса загрязнений атмосферного воздуха достигал 59,9% (НQсh 27,5), марганца – 68,1% (НQсh 54,0), а общий вклад этих металлов составил 98,1%. Вклад марганца в неприемлемый риск развития патологии ЦНС и нервной системы составил до 96,5%. (НQсh 53,7). В условиях многосредового поступления химических веществ уровень суммарного индивидуального канцерогенного риск для детского населения находился в допустимых пределах ($CR \leq 10^{-4}$).

По результатам эпидемиологического исследования, проведенного на территории с преимущественным аэрогенным воздействием металлами, выявлено, что вероятность возникновения заболеваний нервной системы ($OR=2,73$) и органов дыхания ($OR=1,77$) была в 1,8–2,7 раза выше, чем на территории сравнения. Число дополнительных случаев болезней респираторной системы и патологии нервной системы, вероятностно связанных с факторами риска окружающей среды, у детского населения составило до 531 случаев. Анализ заболеваемости детей за период 2010–2017 гг. показал увеличение на 35,2–62,5% первичной заболеваемости по классам «Болезни органов дыхания», «Болезни системы кровообращения», «Болезни нервной системы».

На территории с многокомпонентным аэрогенным загрязнением, содержащим органические предельные спирты, альдегиды, взвешенные вещества в период проводимого исследования (2011–2016 гг.) зафиксированы повышенные концентрации взвешенных частиц (до 4,2 ПДКм.р.), бензола (до 7,7 ПДКс.с.), фенола (до 3,5 ПДКс.с.), формальдегида (13,3 ПДКс.с.), метанола (до 4,6 ПДКм.р.). Качество питьевой воды на данной территории, в основном, соответствовало гигиеническим нормативам, за исключением разовых превышений по железу в пределах 1,1–1,7 ПДК. При оценке влияния загрязнений атмосферного воздуха на здоровье населения установлено наличие недопустимых уровней риска заболеваний органов дыхания (НІсh до 13,3), обусловленные длительной экспозицией взвешенных веществ (НQсh до 9,6); патологии ЦНС (НІсh до 6,4) и сердечно–сосудистой системы (НІсh до 5,11), связанных с хроническим воздействием бензола (НQсh до 4,25) и фенола (НQсh до 1,7); иммунной

патологии (HIch до 7,6), обусловленной длительной экспозицией бензола и формальдегидом (HQch до 3,3). Вклад взвешенных веществ в уровень риска развития респираторной патологии при хронической экспозиции всего комплекса загрязнений атмосферного воздуха достигал 72% (HQch=9,6), бензола в формирование неканцерогенных эффектов со стороны патологии ЦНС, сердечно-сосудистой, иммунной системы – 50,7–99,3% (HQch=4,25), формальдегида в уровень риска развития иммунных нарушений – 15,2% (HQch=1,2). В условиях многосредового поступления химических веществ суммарный индивидуальный канцерогенный риск для детского населения, связанный с длительным аэрогенным воздействием бензола (HQch до 4,25) и формальдегида (HQch до 3,3), достигал недопустимого уровня (CR до $1,13 \times 10^{-4}$).

В условиях многокомпонентного аэрогенного влияния органических предельных спиртов, альдегидов и взвешенных веществ установлено наличие причинно-следственной связи между воздействием изучаемых химических факторов окружающей среды и возникновением болезней органов дыхания (OR=1,97), заболеваний пищеварительной системы кровообращения (OR=1,71) и патологии нервной системы (OR=3,59). Число дополнительных случаев у детского населения болезней респираторной системы, вероятно связанных с факторами риска окружающей среды, составило 415 случаев. Выявлено, что период за 2010–2017 гг. темп прироста первичной заболеваемости по классу «Болезни органов дыхания» составил 30,5%, первичная заболеваемость кардиоваскулярной патологии увеличилась в 6,4 раза (до 14,79‰) к 2016 году. Число детей с впервые выявленной бронхиальной астмы, аллергическим ринитом увеличилось в 1,2–42,8 раза.

Полученные данные по уровню риска развития негативных эффектов в виде заболеваний органов дыхания, системы кровообращения, нервной и иммунной системы на исследуемых территориях Пермского края соотносятся с результатами отечественных эпидемиологических исследований [8, 14, 34, 37, 41, 54, 56, 63, 73, 86, 87, 98, 102, 105, 106, 112, 135, 139, 144-146, 152, 181, 198].

На территориях сравнения в 2011–2016 гг. в атмосферном воздухе среднесуточное содержание исследуемых химических веществ не превышало предельно допустимых концентраций согласно СанПиН 2.1.6.1032–01 и ГН 2.1.6.1338–03, а качество питьевой воды соответствовало требованиям СанПиН 2.1.4.1074–01 и ГН 2.1.5.1315–03. Оценка риска для здоровья населения на территориях сравнения показала,

что при хронической экспозиции химических веществ формируется неприемлемый риск развития болезней органов дыхания (НІсh до 3,45) и патологии иммунной системы (НІсh до 2,40), связанный с воздействием формальдегида (НQсh до 2,4). Установленный уровень хронического неканцерогенного риска развития респираторных заболеваний и иммунных нарушений на территории сравнения был в 2,5–27,5 раза ниже, чем на территориях наблюдения (г.Березники, г.Губаха, г.Чусовой). Уровень суммарного индивидуального канцерогенного риск для детского населения находился в допустимых пределах ($CR \leq 10^{-4}$). По данным официальной статистики за 2010–2017 гг. на территориях сравнения отмечено снижение первичной заболеваемости болезнями органов дыхания, заболеваний системы кровообращения, патологии нервной системы до 6,6 раза, при этом выявлен рост расстройств вегетативной нервной системы в 6,4 раза. Полученные данные по качеству объектов окружающей среды, величине риска и заболеваемости позволили данные территории рассматривать в качестве территорий сравнения.

Согласно результатам 10-летнего когортного наблюдения у детей в возрасте 4–6 лет в условиях негативного аэрогенного влияния техногенных химических соединений заболевания органов дыхания встречаются до 2,1 раза чаще, чем на территории санитарного благополучия ($p \leq 0,05$), что подтверждает данные проведенных ранее эпидемиологических исследований [25, 35, 41, 46, 59, 63, 67, 71, 108, 112, 116, 119, 169, 190, 192, 204, 231]. Установлено, что в начале наблюдения на территории с многокомпонентным аэрогенным загрязнением преимущественно органическими ароматическими соединениями и взвешенными веществами у 63,8–87,2% детей встречались аллергический ринит, бронхиальная астма и рецидивирующий бронхит, при этом у $\frac{2}{3}$ детей с болезнями органов дыхания диагностировалась вторичная иммунная недостаточность, в 85,1% случаев – функциональные нарушения пищеварительной системы ($p = 0,05–0,01$). В условиях преимущественного загрязнения атмосферного воздуха металлами в дошкольном возрасте отмечалась повышенная распространенность хронических лимфо–пролиферативных заболеваний носоглотки (в 66,7% случаев), а риск сочетания болезней органов дыхания и патологии нервной системы у детей был выше в 1,9 раза ($p \leq 0,05$). На территории с загрязнением атмосферного воздуха, содержащим органические предельные спирты, альдегиды, взвешенные вещества, у более половины детей 4–6-летнего возраста (55,9%) развивались хронические лимфо–

пролиферативные процессы в носоглотке, при этом у большинства детей с болезнями органов дыхания (91,4%) диагностировалась сопутствующие функциональные нарушения желудочно–кишечного тракта, у каждого третьего ребенка (34,4%) – функциональная кардиопатия ($p=0,05$), риск сочетания респираторных заболеваний и патологии пищеварительной системы составил 1,44. Полученные результаты корреспондируют с литературными данными о распространенности у детей дошкольного возраста аллергического ринита, бронхиальной астмы и наличие сочетанной патологии пищеварительного тракта, сердечно–сосудистой и иммунной системы [4, 35, 42, 46, 62, 64, 70, 88, 91, 116, 117, 119, 132, 140, 157, 163, 176, 185, 187, 231].

За 3–5–летний период к 7–10 годам у детей в условиях неблагоприятного аэрогенного воздействия техногенных химических соединений отмечался рост количества заболеваний органов дыхания и болезней пищеварительного тракта. У детей, проживающих на территории загрязнения атмосферного воздуха преимущественно органическими ароматическими соединениями и взвешенными веществами, вероятность развития аллергического ринита, бронхиальной астмой и рецидивирующего бронхита возросла до 4,6–6,8 раза, функциональной патологии желудочно–кишечного тракта – в 16,4 раза ($p=0,01–0,04$). В условиях негативного аэрогенного воздействия металлами вероятность развития у детей аллергического ринита, патологии лимфоидной ткани носоглотки увеличилась до 3,9–4,2 раза, функциональных нарушений желудочно–кишечного тракта – в 8,2 раз ($p=0,019–0,043$), при этом у 89,5% детей с болезнями органов дыхания регистрировались функциональная патология пищеварительной системы ($p=0,02$). Количество детей с хронической аллергической патологией нижних отделов дыхательных путей (бронхиальной астмой, рецидивирующим бронхитом) на территории с загрязнением атмосферного воздуха, содержащим органические предельные спирты, альдегиды, взвешенные вещества, увеличилось в 1,2 раза, у каждого второго ребенка регистрировалась хроническая патология лимфоидной ткани носоглотки ($p=0,05$), а вероятность развития функциональных нарушений пищеварительной системы в 7–10 лет у детей с болезнями органов дыхания возросла в 4,1 раза.

За 10–летний период когортного наблюдения у детей к 11–14–летнему возрасту в условиях негативного воздействия техногенных химических соединений выявлено увеличение частоты вегето–сосудистой дистонии до 1,2 раза и иммунодефицитных

состояний до 1,4 раз, при этом вероятность формирования вторичной иммунной недостаточности и расстройства вегетативной нервной системы в старшем школьном возрасте увеличивается до 6,2–22,0 раза ($p \leq 0,05$). Кроме того, в условиях аэрогенного воздействия органических ароматических соединений и взвешенных веществ у 68,7–75,0% детей в возрасте 11–14 лет хронические заболевания органов дыхания сочетались с вторичными иммунодефицитными состояниями и вегетативными дисфункциями ($p=0,02–0,03$). На территории с неблагоприятным аэрогенным воздействием металлов у детей с хроническими заболеваниями органов дыхания риск развития патологии нервной системы, в том числе вегетативной дистонии, и вторичной иммунной недостаточности возрастает в 1,7–3,0 раза ($p=0,001–0,01$). В условиях загрязнением атмосферного воздуха органическими предельными спиртами, альдегидами и взвешенными веществами у детей с хроническими заболеваниями органов дыхания к 11–14-летнему возрасту риск развитие расстройства вегетативной нервной системы возрастает в 2,3 раза ($p=0,01$). Полученные результаты соответствуют данным проведенных ранее исследований и свидетельствуют о роли вегетативной дисрегуляции в формировании хронических неинфекционных заболеваний [2, 20, 29, 42, 60, 77, 111, 128, 177].

На территории санитарно–гигиенического благополучия частота заболеваний органов дыхания, функциональной кардиопатии, функциональной патологии желудочно–кишечного тракта у детей за период когортного наблюдения оставалась на одном уровне. К 11–14 годам отмечен рост распространенности бронхиальной астмы в 1,4 раза, хронических болезней пищеварительной системы – в 6,2 раза и снижение частоты встречаемости вторичных иммунодефицитов и вегето–сосудистой дистонии в 2,0–1,6 раза.

Проведенные углубленные исследования позволили выделить особенности формирования у экспонированных детей заболеваний органов дыхания и коморбидной патологии, возникающих под влиянием химических факторов окружающей среды.

Установлено, что в условиях многокомпонентного загрязнения атмосферного воздуха техногенными химическими веществами у 29,7–91,2% детей отмечается контаминация биосред, обусловленная экзогенным поступлением химических соединений, до 8,9 раза превышающая уровень группы сравнения ($p=0,0005–0,0001$).

На территориях аэрогенного многокомпонентного воздействия ароматических углеводов и взвешенных веществ у детей выявлено увеличение генотоксических нарушений до 2,2 раза в виде деструкции ядра и пролиферации клеток, а на территории с аэрогенным воздействием преимущественно металлами происходило также усиление в 12,2 раза апоптоза клеток ($p=0,027-0,0001$). Выявленные нарушения коррелируют с результатами исследований, свидетельствующих о развитии генотоксических эффектов в условиях неблагоприятной экологической среды [32, 68, 136, 178].

Отмечено, что у 53,0–74,1% детей, проживающих в условиях многокомпонентного негативного аэрогенного воздействия техногенных химических веществ, развивался окислительный стресс, который более выражен на территориях с загрязнением атмосферного воздуха преимущественно металлами. О процессах пероксидации клеточной мембраны свидетельствовали повышение уровня гидроперекисей липидов, малонового диальдегида в крови в 1,2–1,7 раза относительно группы сравнения ($p=0,0001$), а также увеличение гидрокси-2-деоксигуанозина в 1,2 раза у детей на территории аэрогенного воздействия металлами ($p=0,0001$). Истощении антиоксидантной защиты выявлено в 38,9–81,1% случаев, которое характеризовалось снижением активности супероксиддисмутазы, глутатион-S-трансферазы до 1,6 раза ($p=0,017-0,0001$). У 19,8–43,7% детей, проживающих в условиях аэрогенного воздействия ароматическими соединениями и взвешенными веществами, регистрировалось также снижение в 1,2 раза общей антиоксидантной способности сыворотки и активности глутатионпероксидазы ($p=0,01-0,0001$); в условиях аэрогенного загрязнения преимущественно металлами в 50,0–88,9% случаев снижались общая антиоксидантная способность сыворотки и активности каталазы до 1,5 раза ($p=0,03-0,0001$); на территории аэрогенного воздействия предельных спиртов, альдегидов и взвешенных веществ – активности глутатионпероксидазы и каталазы до 1,3 раза в 13,9–71,4% случаев ($p=0,03-0,0001$). Установлено, что вероятность развития окислительного стресса на территории с многокомпонентным загрязнением атмосферного воздуха техногенными химическими соединениями была выше в 3,0–18,8 раза, чем в группе сравнения ($p\leq 0,05$). Полученные результаты сопоставимы с исследованиями, свидетельствующими об активации процессов перекисного окисления липидов и снижении антиоксидантного статуса при развитии заболеваний, в том числе

ассоциированных с химическими факторами окружающей среды [8, 30, 82, 84, 85, 90, 120, 143, 149, 172, 189].

У 68,9–76,7% детей, проживающих на территориях аэрогенного загрязнения ароматическими соединениями, предельными спиртами, альдегидами и взвешенными веществами, отмечалось повышение в 1,2–1,4 раза уровня СРБ ($p=0,007–0,0001$), свидетельствующего о формировании хронического воспаления.

В условиях аэрогенного многокомпонентного воздействия техногенных химических веществ у 9,1–57,9% детей отмечено повышение чувствительности к внешним раздражителям (уровень общего Ig E, индекс аллергизации, индекс носовой эозинофилии) ($p=0,044–0,0001$), что подтверждает литературные данные о развитии сенсibilизации организма под действием ряда техногенных химических факторов окружающей среды [15, 107, 158]. На территории аэрогенной загрязнения преимущественно металлами у детей выявлено наличие сенсibilизации к ванадию и марганцу ($p=0,018–0,0001$), а вероятность повышения показателя носового эозинофилии была выше в 4,6 раза ($p\leq 0,05$).

У $\frac{1}{4}$ детей, проживающих на территориях аэрогенного воздействия ароматических соединений, взвешенных веществ и металлов, выявлена активация неспецифической резистентности – повышение фагоцитарного индекса ($p=0,015–0,03$). Показатель неспецифической реактивности (индекс соотношения лимфоцитов и моноцитов) был снижен у 45,0% детей в группе наблюдения Б и повышен у 47,3% – в группе наблюдения А ($p=0,012–0,004$).

Нарушение гуморального иммунитета в условиях аэрогенного многокомпонентного воздействия техногенных химических веществ проявлялось снижением уровня сывороточного Ig A в 27,5–35,9% случаев, а у 39,8% детей группы наблюдения А и уровня секреторного Ig A ($p=0,039–0,0001$). При этом, вероятность снижения содержания IgA у детей, проживающих на территориях аэрогенного воздействия металлами и органическими предельными спиртами, альдегидами, взвешенными веществами, была выше в 1,8–2,4 раза ($p\leq 0,05$). Изменение клеточного звена иммунитета в условиях негативного влияния техногенных химических соединений характеризовалось в 10,2–30,8% случаев снижением процентного содержания CD4⁺-лимфоцитов, абсолютного количества CD25⁺-клеток, в 57,9–69,2% относительного и абсолютного количества CD95⁺-лимфоцитов до 1,6 раза относительно

группы сравнения ($p=0,04-0,0001$). Кроме того, в условиях аэрогенного воздействия ароматических соединений, взвешенных веществ и металлов у 9,6–10,2% детей выявлено повышение абсолютного содержания CD19⁺-лимфоцитов отмечено ($p=0,06-0,006$). На территориях техногенного химического загрязнения атмосферного воздуха у 36,4–85,7% детей регистрировалось низкое содержание клеток с антиапоптотическим белком (Bcl-2), белком p53 и TNF-рецепторами, отражающих функциональную активность T-лимфоцитов ($p=0,032-0,0001$). У 30,0–41,7% детей, проживающих в условиях аэрогенного воздействия органических предельных спиртов, альдегидов, взвешенных веществ, отмечено повышение уровня интерлейкина-8 и интерлейкина-10, цитокинов участвующих в воспалении ($p=0,01$). Выявленные изменения иммунных механизмов защиты сопоставимы с информацией, представленной в литературе [4, 15, 35, 63, 64, 70, 85, 88, 91, 100, 162, 172, 179].

В условиях аэрогенного воздействия ароматических соединений, предельных спиртов, альдегидов и взвешенных веществ у 16,1–45,2% детей отмечалось развитие гемолиза: снижение содержания МСНС, RDW_c, ОЖСС, НЖСС и повышением метгемоглобина, общего билирубина ($p=0,033-0,0001$). Полученные результаты согласуются с данными литературы о развитии метгемоглобинемии, связанной с действием токсикантов [15, 92]. В то время как на территории многокомпонентного загрязнения атмосферного воздуха преимущественно металлами, у 11,3–53,9% детей развивалось железодефицитное состояние, о чем свидетельствовало повышение в 1,2 раза НЖСС, ОЖСС, снижение коэффициента насыщения трансферрина ($p=0,0007-0,0001$); при этом вероятность развития железодефицитной анемии была выше в 3,2–28,7 раза ($p\leq 0,05$).

В условиях аэрогенного многокомпонентного воздействия техногенных химических веществ выявлено нарушения клеточного метаболизма в виде повышения активности общей креатинфосфокиназы в 10,9–15,1% случаев и содержания ионизированного кальция практически у всех детей ($p=0,05-0,0001$). Вероятность повышения уровня ионизированного кальция у детей, проживающих в условиях аэрогенного воздействия техногенных химических факторов, была выше в 5,9–13,3 раза, чем в группе сравнения ($p\leq 0,05$). У 62,5–80,0% детей, проживающих на территориях аэрогенного воздействия преимущественно металлами, выявлено увеличение до 1,6 раза содержания гомоцистеина, оксида азота, являющимися маркерами сердечно-сосудистой

патологии ($p=0,0001$). Вероятность повышения содержания оксида азота у детей, проживающих в условиях аэрогенного воздействия металлов, была выше в 7,5 раза ($p\leq 0,05$).

Нарушение липидного обмена в виде снижения соотношения АпоВ/АпоА1 в 1,2 раза выявлено у 65,7–79,3% детей, проживающих на территориях аэрогенного воздействия ароматических соединений, предельных спиртов, альдегидов и взвешенных веществ ($p=0,049-0,0001$).

У 16,9–77,4% детей, проживающих на территории загрязнения атмосферного воздуха металлами, отмечено нарушение нейрогуморальной регуляции на молекулярном уровне в виде снижения в 1,4 раза содержания цАМФ и повышения в 1,2 раза уровня цГМФ ($p=0,0047-0,0001$), при этом вероятность повышения содержания цАМФ у детей группы наблюдения Б была выше в 4,3 раза ($p\leq 0,05$). В условиях аэрогенного воздействия ароматических соединений, предельных спиртов, альдегидов и взвешенных веществ в 12,3–15,5% случаев выявлено глюкокортикоидной активности (уровень кортизола, АКТГ) в 1,2–3,0 раза ($p=0,038-0,05$).

В условиях аэрогенного многокомпонентного загрязнения техногенными химическими веществами у 14,9–43,5% детей установлено нарушение функционального состояния дыхательной системы: выраженное затруднение носового дыхания ($p=0,037-0,003$), признаки периферической обструкции ($p=0,028-0,008$), а в условиях негативного влияния металлов, предельных спиртов, альдегидов и взвешенных веществ также снижение жизненной емкости легких (в 10,6–10,9% случаев); на территории аэрогенного воздействия ароматических соединений и взвешенных веществ – рестриктивные и смешанные нарушения (10,7% случаев, $p=0,05$). Вероятность нарушения носового дыхания, развития периферической обструкции у детей, проживающих в условиях аэрогенного воздействия техногенных химических веществ, была выше в 2,6–6,9 раза, чем в группе сравнения ($p\leq 0,05$). Выявленные респираторные нарушения подтверждают данные ранее проведенных исследований о влиянии загрязнения атмосферного воздуха на дыхательную систему [25, 55, 57, 59, 107, 117, 119, 157, 158].

На территориях с многокомпонентным загрязнением атмосферного воздуха техногенными химическими веществами у детей установлено напряжение кардиорегуляторных механизмов со стороны вегетативной нервной системы, обусловленное снижением гуморально-метаболических влияний и активацией

автономного уровня регуляции с преобладанием парасимпатического отдела. Выявленные изменения вегетативного баланса у 21,3–39,1% детей проявлялись синусовой аритмией; в условиях аэрогенного воздействия ароматических соединений и взвешенных веществ исходной ваготонией (в 30,6% случаев) и гиперсимпатикотонической реактивностью (в 54,5%); в условиях аэрогенного воздействия металлов – гиперсимпатикотоническим тонусом (у 30,3% детей) и гиперсимпатикотонической реактивностью (в 72,7% случаев); в условиях аэрогенного воздействия предельных спиртов, альдегидов и взвешенных веществ – ваготоническим исходным вегетативным тонусом (в 25,5%) и асимпатикотонической реактивностью (у 13,3% детей) ($p=0,007-0,0001$). Вероятность развития синусовой аритмии, ваготонии, гиперсимпатикотонической реактивности в условиях негативного аэрогенного воздействия техногенных химических веществ была выше в 1,9–4,3 раза ($p\leq 0,05$). Полученные результаты дополняют данные ранее проведенных исследований о влиянии техногенных химических веществ атмосферного воздуха на вегетативную регуляцию сердечной деятельности [45, 55, 57, 73, 85, 131, 133].

У 69,5–92,1% детей, проживающих в условиях многокомпонентного аэрогенного воздействия техногенных химических веществ, регистрировались дополнительные хорды и трабекулы в полости левого желудочка, а в 12,9–20,0 % случаев у детей, проживающих на территории аэрогенного загрязнения ароматическими соединениями, предельными спиртами, альдегидами и взвешенными веществами, развивалась преходящая диастолическая дисфункция правого желудочка, повышение систолического давления в легочной артерии ($p=0,05-0,0001$). Полученные данные подтверждают развития данных видов нарушения уже в детском возрасте [96, 104, 184].

В условиях аэрогенного многокомпонентного воздействия техногенных химических веществ у 14,4–27,1% детей отмечалось увеличение размеров и реактивные изменения печени, увеличение объема и лабильные перегибы желчного пузыря, у 22,9–50% – признаки дисхолии ($p=0,043-0,0001$). Вероятность развития изменений печени, патологии желчного пузыря у детей, проживающих в условиях комбинированного аэрогенного воздействия техногенных химических веществ, была выше в 2,2–6,6 раза ($p\leq 0,05$). Реактивные изменения поджелудочной железы регистрировались у 60,6–75,7% детей, при этом вероятность развития реактивных изменений в поджелудочной железе у детей, проживающих в условиях негативного аэрогенного воздействия техногенных

химических веществ, была выше в 1,7–4,3 раза ($p \leq 0,05$). Выявленные гепатобилиарные нарушения подтверждают данные ранее проведенных исследований о влиянии загрязнения атмосферного воздуха на органы желудочно–кишечного тракта [55, 57, 78, 80, 146, 187].

Путем последовательного моделирования установлены индикаторные показатели для оценки вероятности развития хронических респираторных заболеваний, связанных с длительным аэрогенным многокомпонентным влиянием техногенных химических соединений, которыми являлись: частота многоядерных клеток, интегральный показатель цитогенетического повреждения букальных клеток; индексы носовой эозинофилии, аллергизации и соотношения лимфоцитов и моноцитов; содержание гидроперекиси липидов, малонового диальдегида, С–реактивного белка, ионизированного кальция, активность глутатион–S–трансферазы, супероксиддисмутазы, креатинфосфокиназы; уровень общего IgE, сывороточного IgA, относительное количество $CD4^+$ –лимфоцитов, абсолютного количества $CD19^+$ –лимфоцитов, абсолютное число $CD25^+$ –лимфоцитов, абсолютное и относительное количество $CD95^+$ –клеток; суммарная общая скорость носового потока с обеих сторон, SVC%, показатели Δ (Rrs5–Rrs20)%, MEF25, Rrs20%, Дх, ИН1, LF/HF, HF%, LF%, ИН2/ИН1, СДЛА ($R^2=0,13–0,86$; $12,62 \leq F \leq 5548,71$; $p=0,0001$).

Вероятность формирования вторичной иммунной недостаточности, ассоциированной с негативным влиянием аэрогенных химических факторов, установлена по следующим индикаторным показателям: интегральный показатель пролиферации, частота клеток с кариолизисом, активность супероксиддисмутазы, глутатион–S–трансферазы, уровень сывороточного IgA, абсолютное число $CD19^+$ –лимфоцитов, $CD25^+$ –лимфоцитов, относительное количество $CD95^+$ –клеток, показатель Δ (Rrs5–Rrs20)%, Дх, ИН2/ИН1 ($R^2=0,10–0,86$; $8,16 \leq F \leq 1727,45$; $p=0,0001$); патологии нервной системы, ассоциированной с аэрогенным воздействием техногенных химических факторов – уровень малонового диальдегида, кальция, общего билирубина, активность глутатион–S–трансферазы, супероксиддисмутазы, креатинфосфокиназы, абсолютное количество $CD95^+$ –лимфоцитов, показатели суммарная общая скорость носового потока с обеих сторон, SVC%, Rrs20%, Δ (Rrs5–Rrs20)%, АМо, Дх ИН2/ИН1, СДЛА ($R^2=0,12–0,81$; $14,48 \leq F \leq 2281,79$; $p=0,0001$); функциональной кардиопатии, ассоциированной с аэрогенным воздействием техногенных химических факторов –

частота клеток с кариолизисом, активность супероксиддисмутазы, глутатион-S-трансферазы, креатинфосфокиназы, уровень малонового диальдегида, кортизола, сывороточного IgA, абсолютное количество CD19⁺-лимфоцитов, показатели SVC%, АМо, Дх, Етр/Атр ($R^2=0,14-0,89$; $7,68 \leq F \leq 3990,24$; $p=0,0001$); функциональной патологии желудочно-кишечного тракта, ассоциированной с аэрогенным воздействием техногенных химических факторов – интегральный показатель пролиферации, частота клеток с кариолизисом, уровень малонового диальдегида, общего билирубина, ОЖСС, НЖСС, ионизированного кальция, С-реактивного белка, активность глутатион-S-трансферазы, креатинфосфокиназы, абсолютное количество CD19⁺-лимфоцитов, относительное количество CD4⁺-лимфоцитов, показатели Дх, HF% ($R^2=0,10-0,77$; $26,23 \leq F \leq 3128,66$; $p=0,0001$).

По результатам проведенного поэтапного моделирования в системе «химический фактор → маркер экспозиции → индикаторный/маркерный показатель → заболевание» установлены маркерные показатели и закономерности развития у детей негативных эффектов в виде заболеваний органов дыхания и коморбидной патологии, развивающихся в условиях длительного аэрогенного воздействия химических факторов. Повышенное содержание техногенных химических соединений в атмосферном воздухе приводит к снижению резервов антиоксидантной защиты на клеточном уровне, развитию гиперпластических и иммуноаллергических воспалительных процессов в слизистой дыхательных путей, нарушению вегетативной и иммунной регуляции, что способствует формированию хронических респираторных заболеваний и сопутствующей патологии.

В условиях негативного аэрогенного воздействия техногенных химических факторов у детей развитие аллергического ринита характеризуется местным хроническим иммуноаллергическим воспалением (индикаторные показатели: индекс аллергизации, индекс носовой эозинофилии, глутатион-S-трансфераза, CD95⁺-лимфоциты), связанным с воздействием исследуемых химических соединений ($R^2=0,21-0,72$; $43,1 \leq F \leq 717,97$; $p=0,0001$); в условиях аэрогенного влияния органических ароматических соединений и взвешенных веществ – носовой обструкцией (индикаторный показатель: суммарная общая скорость носового потока с обеих сторон), связанной с воздействием взвешенных веществ, диоксида азота, фенола, формальдегида, и повышением вегетативной реактивности (индикаторный показатель:

ИН2/ИН1), обусловленной с воздействием бензола, фенола, формальдегида и взвешенных веществ ($R^2=0,41-0,59$; $233,82 \leq F \leq 776,76$; $p=0,0001$); в условиях аэрогенного преимущественного воздействия металлов – снижением функциональной активности клеточного звена иммунитета (индикаторный показатель: $CD25^+$ -лимфоциты), связанного концентрацией формальдегида в крови ($R^2=0,38$; $F=252,54$; $p=0,0001$). Выявлено, что у детей на территориях с негативным воздействием аэрогенных химических факторов среды аллергический ринит сопровождается вторичным иммунодефицитным состоянием, заболеваниями нервной системы (вегетативной дисфункцией, астено-невротическим синдромом), функциональной патологией пищеварительного тракта ($P^y=0,013-0,059$; $p \leq 0,05$). Установлено, что общими патогенетическими звеньями аллергического ринита и коморбидной патологии, ассоциированных с аэрогенным загрязнением техногенными химическими соединениями являются истощение детоксицирующей системы (маркерный показатель: глутатион-S-трансфераза), связанной с воздействием формальдегида, взвешенных веществ и диоксида азота ($R^2=0,21-0,35$; $43,1 \leq F \leq 181,52$; $p=0,0001$); развитие сопутствующей патологии нервной системы обусловлено также усилением вегетативной реактивности (маркерный показатель: ИН2/ИН1) и носовой обструкцией (маркерный показатель: суммарной общей скорости носового потока с обеих сторон), связанных с концентрацией в крови бензола, фенола, формальдегида, ванадия, марганца и уровнем содержания взвешенных веществ и диоксида азота в атмосферном воздухе ($R^2=0,27-0,78$; $87,35 \leq F \leq 978,16$; $p=0,0001$); формирование вторичного иммунодефицита также обусловлено снижением абсолютного количества $CD25^+$ -лимфоцитов (маркерный показатель), связанного концентрацией формальдегида в крови ($R^2=0,38$; $F=252,54$; $p=0,0001$). Количество дополнительных случаев аллергического ринита и сочетанных заболеваний, вероятно связанных с повышенным содержанием техногенных химических веществ в атмосферном воздухе, может составить до 59 случаев на 1000 детского населения. Вклад изучаемых техногенных химических соединений в формирование сочетанной патологии может достигать 24,6%.

Хронические лимфо-пролиферативные заболевания носоглотки у детей, проживающих на территориях негативного влияния техногенных химических факторов, обусловлены развитием оксидативного стресса (индикаторные показатели: гидроперекиси липидов, супероксиддисмутаза, креатинфосфокиназа), связанного с

воздействием исследуемых химических соединений ($R^2=0,21-0,80$; $49,23 \leq F \leq 1535,87$; $p=0,0001$). На территориях с аэрогенным загрязнением ароматическими углеводородами и взвешенными веществами заболевания лимфоидной ткани носоглотки у детей проявлялись гиперпластическими и воспалительными процессами лимфоидной ткани (индикаторные показатели: С-реактивный белок, носовая обструкция – суммарная общая скорость носового потока с обеих сторон, жизненная емкость легких), обусловленных воздействием бензола, фенола, формальдегида, взвешенных веществ, диоксида азота ($R^2=0,41-0,66$; $233,0 \leq F \leq 695,87$; $p=0,0001$), повышением неспецифической реактивности (индикаторный показатель: индекс соотношения лимфоцитов и моноцитов), связанных с воздействием взвешенных веществ, диоксида азота ($R^2=0,41-0,54$; $204,88 \leq F \leq 513,87$; $p=0,0001$), и нарушением вегетативного гомеостаза (индикаторные показатели: ИН1, ИН2/ИН1), связанным с воздействием бензола, толуола, фенола, формальдегида, взвешенных веществ, диоксида азота ($R^2=0,42-0,85$; $233,82 \leq F \leq 2294,18$; $p=0,0001$); в условиях аэрогенного преимущественного воздействия металлов – носовой обструкцией (индикаторный показатель: суммарная общая скорость носового потока с обеих сторон), обусловленные с воздействием ванадия, марганца, взвешенных веществ ($R^2=0,27-0,78$; $87,35 \leq F \leq 978,16$; $p=0,0001$), снижением функциональной активности клеточного звена иммунитета (индикаторный показатель: CD25⁺-лимфоциты), связанного концентрацией формальдегида в крови ($R^2=0,38$; $F=252,54$; $p=0,0001$), усилением вегетативной реактивности (индикаторный показатель: ИН2/ИН1), обусловленные с воздействием ванадия, формальдегида, взвешенных веществ ($R^2=0,48-0,65$; $248,02 \leq F \leq 840,51$; $p=0,0001$); на территориях с аэрогенным влиянием предельных спиртов, альдегидов и взвешенных веществ – воспалительными процессами (индикаторные показатели: С-реактивный белок, жизненная емкость легких), обусловленных воздействием бензола, метилового спирта ($R^2=0,41-0,42$; $108,64 \leq F \leq 233,0$; $p=0,0001$), снижением функциональной активности клеточного звена иммунитета (индикаторный показатель: CD25⁺-лимфоциты), связанного концентрацией формальдегида в крови ($R^2=0,38$; $F=252,54$; $p=0,0001$). Выявлено, что на территориях с негативным воздействием аэрогенных химических факторов среды у детей хронические заболевания лимфоидной ткани носоглотки сочетаются с вторичной иммунной недостаточностью, патологией нервной системы (астено-невротическим синдромом) и функциональными

заболеваниями пищеварительной системы ($P^y=0,037-0,041$; $p \leq 0,05$), в условиях негативного воздействия металлов, предельных спиртов, альдегидов и взвешенных веществ также сопровождаются развитием вегетативной дистонии ($P^y=0,010-0,011$; $p \leq 0,05$). Установлено, что общими патогенетическими звеньями хронических лимфо–пролиферативных заболеваний носоглотки и коморбидной патологии, ассоциированных с аэрогенным загрязнением техногенных химических соединений являются истощением ресурсов антиоксидантной защиты (маркерный показатель: супероксиддисмутаза), связанной с воздействием бензола, фенола, формальдегида, взвешенных веществ и диоксида азота ($R^2=0,29-0,69$; $107,91 \leq F \leq 291,03$; $p=0,0001$). Развитие сопутствующей функциональной патологии желудочно–кишечного тракта обусловлено также повышением энергетического потенциала клеток (маркерный показатель: креатинфосфокиназа), связанных с концентрацией в крови толуола, фенола, формальдегида, ванадия ($R^2=0,26-0,69$; $86,87 \leq F \leq 1028,48$; $p=0,0001$); вторичного иммунодефицитного состояния – вегетативным дисбалансом (маркерные показатели: ИН1, ИН2/ИН1), связанным с воздействием бензола, фенола, формальдегида, ванадия, взвешенных веществ и диоксида азота ($R^2=0,42-0,85$; $233,82 \leq F \leq 2294,18$; $p=0,0001$), и снижением функциональной активности клеточного звена иммунитета (маркерный показатель: $CD25^+$ –лимфоциты), связанного с концентрацией формальдегида в крови ($R^2=0,38$; $F=252,54$; $p=0,0001$); вегетативной дисфункции – повышением вегетативной реактивности (маркерный показатель: ИН2/ИН1) и энергетического потенциала клеток (маркерный показатель: креатинфосфокиназа), связанных с концентрацией в крови толуола, фенола, формальдегида, ванадия ($R^2=0,26-0,69$; $86,87 \leq F \leq 1028,48$; $p=0,0001$); астено–невротического синдрома – респираторными нарушениями (маркерные показатели: носовая обструкция – суммарная общая скорость носового потока с обеих сторон, жизненная емкость легких), связанными с воздействием фенола, формальдегида, ванадия, марганца, метилового спирта, взвешенных веществ, диоксида азота ($R^2=0,27-0,78$; $87,35 \leq F \leq 978,16$; $p=0,0001$). Количество дополнительных случаев хронических лимфо–пролиферативных заболеваний носоглотки и сопутствующей патологии, вероятно связанных с повышенным содержанием техногенных химических веществ в атмосферном воздухе, может составить до 41 случая на 1000 детского населения. Вклад изучаемых техногенных химических соединений в формирование сочетанной патологии может достигать 18,2%.

Бронхиальная астма у детей, проживающих в условиях загрязнения атмосферного воздуха техногенными химическими факторами, характеризовалась развитием хронического иммунного воспаления слизистой оболочки и обструктивных нарушений воздухоносных путей (индикаторные показатели: индекс аллергизации, ионизированный кальций, креатинфосфокиназа, MEF25, SVC%), связанных с воздействием исследуемых веществ ($R^2=0,24-0,69$; $86,49 \leq F \leq 1028,48$; $p=0,0001$). Кроме того, в условиях негативного влияния органических ароматических соединений и взвешенных веществ бронхиальная астма сопровождалась общей воспалительной реакцией (индикаторный показатель: С-реактивный белок), повышением вегетативной реактивности (индикаторный показатель: ИН2/ИН1) и нагрузки в малом круге кровообращения (индикаторный показатель: СДЛА) связанных с воздействием бензола, фенола, формальдегида, взвешенных веществ и диоксида азота ($R^2=0,25-0,83$; $42,13 \leq F \leq 793,33$; $p=0,0001$); на территории с преимущественным воздействием металлов – повышением вегетативной реактивности (индикаторный показатель: ИН2/ИН1) и снижением функциональной активности клеточного звена иммунитета (индикаторный показатель: CD25⁺-лимфоциты), связанных с повышенным содержанием в крови формальдегида, ванадия и уровнем взвешенных веществ в атмосферном воздухе ($R^2=0,38-0,65$; $248,02 \leq F \leq 840,51$; $p=0,0001$); на территории с воздействием предельных спиртов, альдегидов и взвешенных веществ – общей воспалительной реакцией (индикаторный показатель: С-реактивный белок) и повышением нагрузки в малом круге кровообращения (индикаторный показатель: СДЛА), связанных с воздействием бензола, фенола и взвешенных веществ ($R^2=0,25-0,83$; $42,13 \leq F \leq 793,33$; $p=0,0001$). Выявлено, что на территориях с негативным аэрогенным влиянием техногенных химических факторов бронхиальная астма у детей сочеталась с патологией нервной системы (астено-невротический синдром) и функциональными заболеваниями желудочно-кишечного тракта ($P^y=0,013-0,017$; $p \leq 0,05$), а в условиях воздействия ароматических соединений и взвешенных веществ также с общим переменным иммунодефицитом и вегетативной дистонией ($P^y=0,004-0,015$; $p \leq 0,05$). Установлено, что общими патогенетическими звеньями бронхиальной астмы и сопутствующего астено-невротического синдрома, ассоциированных с аэрогенным загрязнением техногенных химических соединений, являются недостаток поступления кислорода (маркерный показатель: SVC%), обусловленный аэрогенным воздействием диоксида азота, ванадия, метилового спирта

($R^2=0,41-0,47$; $108,64 \leq F \leq 348,03$; $p=0,0001$); бронхиальной астмы и функциональных заболеваний пищеварительной системы – нарушением клеточного метаболизма (маркерные показатели: ионизированный кальций, креатинфосфокиназа), связанных с концентрацией в крови толуола, фенола, формальдегида, ванадия, марганца ($R^2=0,26-0,69$; $96,68 \leq F \leq 1028,48$; $p=0,0001$). На территории с аэрогенным воздействием ароматических соединений и взвешенных веществ у детей бронхиальная астма и сочетанное вторичное иммунодефицитное состояние, ассоциированные с исследуемыми техногенными химическими соединениями, были обусловлены повышением вегетативной реактивности (маркерный показатель: ИИ2/ИИ1), связанным с воздействием бензола, фенола, формальдегида и взвешенных веществ ($R^2=0,42-0,59$; $233,82 \leq F \leq 776,76$; $p=0,0001$); бронхиальной астмы и вегетативной дисфункции – повышением энергетического потенциала клеток (маркерный показатель: креатинфосфокиназа), вегетативной реактивности (маркерный показатель: ИИ2/ИИ1) и давления в малом круге кровообращения (маркерный показатель: СДЛА), связанных с воздействием бензола, толуола, фенола, формальдегида, взвешенных веществ и диоксида азота ($R^2=0,25-0,83$; $42,13 \leq F \leq 793,33$; $p=0,0001$). Количество дополнительных случаев бронхиальной астмы и коморбидной патологии, вероятно связанных с повышенным содержанием техногенных химических веществ в атмосферном воздухе, может составить до 17 случаев на 1000 детского населения. Вклад изучаемых техногенных химических соединений в формирование сочетанной патологии может достигать 33,6%.

Полученные данные об особенностях и закономерностях формирования у детей заболеваний респираторной системы и сочетанной патологии, ассоциированной с аэрогенным воздействием химических факторов окружающей среды, свидетельствуют о патоморфозе этих состояний и расширяют представления о патогенетических механизмах развития экологически обусловленных заболеваний, в том числе коморбидной патологии [25, 39, 42, 55, 57-59, 70, 73, 85, 107, 111, 119, 151, 157, 185, 187].

Результаты проведенных исследований явились научно-методическим обоснованием для разработки модели системы профилактики, направленной на снижение распространенности у детей заболеваний органов дыхания и коморбидной патологии, ассоциированных негативным аэрогенным воздействием техногенных химических соединений.

На основании установленных патогенетических механизмов формирования хронических респираторных заболеваний и сочетанной патологии, ассоциированных с техногенными химическими факторами атмосферного воздуха, предложены основные направления профилактических мероприятий, включающие медикаментозные методы коррекции и немедикаментозные способы укрепления здоровья. Основу профилактики аллергического ринита, ассоциированного с негативным воздействием техногенных химических веществ, у детей составляли мероприятия, направленные на патогенетические механизмы развития и прогрессирования самого заболевания (снижение активности хронического воспалительного процесса в носоглотке, коррекция иммунных нарушений), а также коморбидной патологии (повышение антиоксидантной защиты, восстановление вегетативного гомеостаза, улучшение функции внешнего дыхания). Учитывая выявленные особенности формирования у детей хронических лимфо–пролиферативных заболеваний носоглотки, ассоциированных с аэрогенным влиянием техногенных химических факторов, в профилактическую программу вошли фармакологические средства, обеспечивающие снижение гиперпластических и воспалительных процессов лимфоидной ткани, нормализацию вегетативного регулирования, восстановление иммунного статуса, а также оказывающие влияние на общие патогенетические звенья развития сопутствующей патологии (антиоксидантную защиту, энергетический потенциал клеток, вегетативный гомеостаз). Профилактика бронхиальной астмы, ассоциированной с негативным воздействием техногенных химических веществ, у детей была направлена на снижение активности хронического иммуновоспалительного процесса в слизистой оболочке дыхательных путей, уменьшение бронхиальной обструкции, коррекцию иммунных нарушений; и общие патогенетические звенья формирования коморбидных состояний (повышение энергетического ресурса тканей и устойчивости к гипоксии, восстановление клеточных мембран, нормализация вегетативного гомеостаза).

Оценка эффективности предложенных профилактических программ у детей с заболеваниями органов дыхания и коморбидной патологии, ассоциированных с загрязнением атмосферного воздуха техногенными химическими факторами, показала положительную динамику клинико–лабораторных и функциональных показателей: снижение токсикантной нагрузки в 1,2–3,3 раза ($p=0,05–0,0001$); уменьшение процессов пероксидации липидов 1,2–1,6 раза (уровень малонового диальдегида, гидроперекиси

липидов) ($p=0,0001$); активация антиоксидантной защиты (АОА, активность супероксиддисмутаза, глутатион-S-трансферазы) в 1,1–1,6 раза ($p=0,05–0,0001$); нормализация клеточного метаболизма (снижение активности креатинфосфокиназы, ионизированного кальция) ($p=0,0001$); снижение уровня сенсibilизации (ИА, общий IgE) в 1,1–1,4 раза ($p=0,007–0,0001$); улучшение проходимости дыхательных путей (повышение суммарной скорости носового потока, SVC%, MEF 25) ($p=0,001–0,0001$); восстановление вегетативного гомеостаза за счет повышения активности нейрогуморальных механизмов, надсегментарной симпатической регуляции и при снижении влияния периферических отделов вегетативной нервной системы ($p=0,048–0,0001$); улучшение ультразвуковой характеристики паренхимы печени, поджелудочной железы и желчного пузыря ($p=0,05–0,001$). Реализация программ профилактики позволила снизить у 25,1–71,4% детей частоту обострений хронических заболеваний органов дыхания, а у 27,5–70,3% детей уменьшить проявления коморбидных состояний.

Таким образом, разработанные принципы методологии гигиенического системного анализа дополняют представление об особенностях и закономерностях патогенетических механизмов формирования заболеваний, ассоциированных с аэрогенными химическими факторами окружающей среды. Применение предложенных методических подходов по оценке риска развития коморбидных состояний позволит совершенствовать мероприятия управления риском здоровью и формированию доказательной базы по установлению причинного вреда здоровью. Внедрение разработанной модели системы профилактики будет способствовать снижению риска формирования и прогрессирования у детей заболеваний органов дыхания и коморбидной патологии, ассоциированных с негативным аэрогенным воздействием техногенных химических соединений.

ВЫВОДЫ

1. В регионах Российской Федерации с различным уровнем санитарно-гигиенического состояния окружающей среды в 2013–2017 гг. отмечалась стабилизация показателей общей и впервые выявленной заболеваемости всего населения. Показатели распространенности болезней органов дыхания и системы кровообращения превышали общероссийские уровни в среднем в 37 субъектах России. Негативное воздействие факторов окружающей среды формирует дополнительные случаи заболеваемости болезнями органов дыхания, ассоциированных с загрязнением атмосферного воздуха, в среднем около 1,4% от всей первичной патологии, дополнительная заболеваемость болезнями системы кровообращения, связанная с неудовлетворительным качеством питьевой воды, вероятно составляет 0,7% от всех случаев этого класса болезней среди всего населения Российской Федерации.

2. Классификация 85 территорий Российской Федерации на основании кластерного анализа позволила выделить пять групп регионов, разнородных по показателям заболеваемости, смертности в классах «болезни органов дыхания», «болезни системы кровообращения» и состоянию окружающей среды. Первый кластер составили 33 субъекта Российской Федерации, включая Пермский край, в которых основные показатели находились на уровне среднероссийских, при этом регистрировалась высокая дополнительная заболеваемость детского населения болезнями органов дыхания, вероятно связанных с техногенным загрязнением атмосферного воздуха (в среднем 2701,7 случаев на 100 тыс. детей или 2,1% от первичной респираторной заболеваемости); доля случаев болезней системы кровообращения, ассоциированных с ненадлежащим качеством питьевой воды, у детей составляет около 11,61% от всей первичной заболеваемости в этом классе болезней. В других кластерах число дополнительной респираторной заболеваемости, детерминированной негативным влиянием загрязнения окружающей среды, у детского населения было ниже.

3. Гигиеническая характеристика качества окружающей среды репрезентативных территорий выявила, что длительное многокомпонентное загрязнение

атмосферного воздуха техногенными химическими соединениями до 14,7 ПДК м.р. (азота диоксид, бензол, взвешенные вещества, мелкодисперсная пыль PM_{10} , метанол) и до 13,3 ПДК с.с. (фенол, взвешенные вещества, ванадий, марганец, формальдегид) формирует неприемлемый уровень риска развития болезней органов дыхания (НIсh 2,0–95,01), заболеваний системы кровообращения (ТНIсh до 1,54–5,11), патологии центральной нервной системы (ТНIсh 1,01–55,74) и нарушений иммунной системы (ТНIсh 1,43–7,64). На территории с преимущественным аэрогенным воздействием органических ароматических соединений и взвешенных веществ установлен недопустимый уровень канцерогенного риска для детского населения (CR от $1,07E-04$ до $1,53E-04$), связанный с аэрогенным поступлением бензола (до 61,5%) и формальдегида (до 50,7%).

4. По результатам 10–летнего когортного исследования установлено, что в условиях многокомпонентного аэрогенного загрязнения техногенными химическими соединениями у детей коморбидные состояния диагностируются в 34,4–93,7% случаев: в дошкольном возрасте с болезнями органов дыхания встречались сопутствующие функциональные нарушения пищеварительной системы (85,1–91,4%), заболевания нервной системы (84,4%), вторичная иммунная недостаточность (68,1%) и функциональная кардиопатия (34,4%) ($p=0,05-0,01$); к 7–10 годам вероятность развития хронических респираторных заболеваний и функциональной патологии желудочно–кишечного тракта возрастает в 4,1–5,1 раза ($OR=4,08-5,10$; $DI=1,16-21,71$); в 11–14–летнем возрасте у детей с хроническими респираторными заболеваниями в 1,7–3,0 раза возрастает риск развития патологии нервной системы ($RR=1,71-2,75$; 95% $DI: 1,00-6,23$) и вторичной иммунной недостаточности ($RR=3,00$; 95% $DI: 1,07-8,43$). На территории санитарно–гигиенического благополучия частота коморбидных состояний регистрировалась в 1,3–3,0 раза реже ($p=0,05-0,008$).

5. Особенностью патогенетических механизмов развития заболеваний органов дыхания и коморбидной патологии у детей с контаминацией биосред бензолом, толуолом, фенолом и формальдегидом, в 3,0–6,8 раза превышающей уровень группы сравнения ($p=0,0001-0,0002$), являлись цитогенетические изменения клеток, окислительный стресс, угнетение антиоксидантной защиты, хроническое воспаление, сенсibilизация, нарушение иммунного статуса, клеточного метаболизма, которые встречались в 1,2–7,9 раза чаще сравниваемой группы ($p=0,05-0,0001$), и проявлялись в

36,5% случаях выраженной носовой обструкции, в 10,7% – рестриктивными и смешанными вентиляционными нарушениями, в 18,5% – признаками периферической обструкции ($p=0,05-0,003$); в 21,3–54,5% – синусовой аритмией, исходным ваготоническим вегетативным тонусом и гиперсимпатикотонической реактивностью ($p=0,024-0,007$); в 83,5% – малыми аномалиями развития сердца, в 12,9% – преходящей диастолической дисфункцией правого желудочка с повышенным систолическим давлением в легочной артерии ($p=0,05$); в 14,4–75,7% – увеличением размеров печени, увеличением объема и лабильными перегибами желчного пузыря, признаками дисхолии, реактивными изменениями поджелудочной железы ($p=0,014-0,0001$).

6. В условиях многокомпонентного загрязнения атмосферного воздуха преимущественно металлами у детей с повышенным содержанием в крови ванадия, марганца, формальдегида (в 1,2–4,8 раза выше уровня группы сравнения, $p=0,0001$) выявлены особенности формирования хронических болезней органов дыхания и сопутствующей патологии, проявляющиеся генетическими изменениями клеток, дисбалансом в системе «перикисное окисление липидов – антиоксидантная защита», нарушением клеточного метаболизма и регуляции, клеточного и гуморального звена иммунитета, сенсibilизацией, развитием желездефицитного состояния, которые встречались в 1,2–12,2 раза чаще группы сравнения ($p=0,05-0,0001$), и характеризовавшиеся выраженной носовой обструкцией (в 43,5% случаев), снижением объема жизненной емкости легких (10,9%), обструктивными нарушениями легочной вентиляции (15,6%, $p=0,03-0,037$); синусовой аритмией (39,1%), исходной гиперсимпатикотонией (30,3%), гиперсимпатикотонической вегетативной реактивностью (72,7%, $p=0,0001$); малыми аномалиями развития сердца (92,1%; $p=0,03$); увеличением размеров сердца, дисхолией, реактивными изменениями поджелудочной железы (18,1–60,5%; $p=0,043-0,0001$).

7. У детей с повышенным содержанием метилового спирта, формальдегида, бензола, толуола, фенола в 1,4–8,9 раза превышающим уровни группы сравнения ($p=0,0001-0,0005$), выявлены патогенетические особенности развития болезней органов дыхания и сопутствующих заболеваний, характеризовавшиеся активацией свободно-радикального повреждения клеточных мембран, истощением антиоксидантной защиты, нарушением клеточного метаболизма, признаками хронического воспаления, развитием гемолиза, сенсibilизацией, иммунными нарушениями, которые регистрировались в

1,1–4,4 раза чаще группы сравнения ($p=0,04–0,0001$), и проявлявшиеся в 59,2% случаев носовой обструкцией, в 10,6% – снижением жизненной емкости легких, в 23,6% – признаками периферической обструкции ($p=0,043–0,008$); в 22,5–25,5% – синусовой аритмии, исходной ваготонией, в 13,8% – асимпатикотонической вегетативной реактивностью; в 20,0% – преходящей диастолической дисфункцией правого желудочка с повышенным систолическим давлением в легочной артерии ($p=0,034–0,0001$); в 15,1–81,4% – реактивными изменениями печени и поджелудочной железы, увеличением объема и лабильными перегибами желчного пузыря, признаками дисхолии ($p=0,021–0,0001$).

8. Детерминированы индикаторные и маркерные показатели аллергического ринита и коморбидной патологии, ассоциированных с аэрогенным загрязнением техногенными химическими соединениями, к которым относятся истощение детоксицирующей системы (глутатион-S-трансфераза), связанное с воздействием формальдегида, взвешенных веществ и диоксида азота ($R^2=0,21–0,35$; $43,10 \leq F \leq 181,52$; $p=0,0001$); усиление вегетативной реактивности (ИН2/ИН1) и носовой обструкции (суммарной общей скорости носового потока с обеих сторон), связанных с концентрацией в крови бензола, фенола, формальдегида, ванадия, марганца и уровнем содержания взвешенных веществ и диоксида азота в атмосферном воздухе ($R^2=0,27–0,78$; $87,35 \leq F \leq 978,16$; $p=0,0001$); снижение абсолютного количества CD25⁺-лимфоциты, обусловленное с концентрацией формальдегида в крови ($R^2=0,38$; $F=252,54$; $p=0,0001$). Доля аллергического ринита и коморбидных состояний, обусловленных химическими факторами окружающей среды, составляет 5,7–29,5%.

9. Индикаторными и маркерными показателями хронических лимфо-пролиферативных заболеваний носоглотки и коморбидной патологии, ассоциированных с аэрогенным загрязнением техногенных химических соединений, являются показатели истощения ресурсов антиоксидантной защиты (супероксиддисмутаза), связанные с воздействием бензола, фенола, формальдегида, взвешенных веществ и диоксида азота ($R^2=0,29–0,69$; $107,91 \leq F \leq 291,03$; $p=0,0001$), повышение энергетического потенциала клеток (креатинфосфокиназа), обусловленное концентрацией в крови толуола, фенола, формальдегида, ванадия ($R^2=0,26–0,69$; $86,87 \leq F \leq 1028,48$; $p=0,0001$); вегетативный дисбаланс (ИН1, ИН2/ИН1), обусловленный воздействием бензола, фенола, формальдегида, ванадия, взвешенных веществ и диоксида азота ($R^2=0,42–0,85$;

233,82≤F≤2294,18; p=0,0001); снижение функциональной активности клеточного звена иммунитета (CD25⁺-лимфоциты), связанное с воздействием формальдегида (R²=0,38; F=252,54; p=0,0001); носовая обструкция (суммарная общая скорость носового потока с обеих сторон) и снижение жизненной емкости легких, связанные с воздействием фенола, ванадия, марганца, метилового спирта, взвешенных веществ, диоксида азота (R²=0,27–0,78; 26,71 ≤F≤978,16; p=0,0001). Частота гипертрофии лимфоидной ткани носоглотки и коморбидных состояний, связанных с химическими факторами окружающей среды, составляет 6,2–23,1%.

10. К индикаторным и маркерным показателям бронхиальной астмы и сопутствующих заболеваний, ассоциированных с аэрогенным загрязнением техногенных химических соединений, относятся снижение жизненной емкости легких, обусловленное аэрогенным воздействием диоксида азота, ванадия, метилового спирта (R²=0,41–0,47; 108,64≤F≤348,03; p=0,0001); нарушение клеточного метаболизма и регуляции (ионизированный кальций, креатинфосфокиназа), связанное с концентрацией в крови толуола, фенола, формальдегида, ванадия, марганца (R²=0,26–0,69; 86,87≤F≤1028,48; p=0,0001), повышение вегетативной реактивности (ИН2/ИН1), связанное с воздействием бензола, фенола, формальдегида, ванадия и взвешенных веществ (R²=0,42–0,65; 233,82≤F≤840,51; p=0,0001), повышение давления в малом круге кровообращения, обусловленное воздействием фенола, взвешенных веществ и диоксида азота (R²=0,25–0,83; 42,13≤F≤793,33; p=0,0001). Доля бронхиальной астмы и коморбидных состояний, обусловленных химическими факторами окружающей среды, составляет 10,7–30,0%.

11. Ключевыми патогенетическими звеньями и закономерностями развития заболеваний органов дыхания и коморбидной патологии, ассоциированных с аэрогенным загрязнением техногенными химическими соединениями, являются истощение детоксицирующей системы и ресурсов антиоксидантной защиты (глутатион-S-трансфераза, супероксиддисмутаза), связанных с воздействием бензола, фенола, формальдегида, взвешенных веществ и диоксида азота (R²=0,21–0,69; 43,10≤F≤291,03; p=0,0001); снижение поступления кислорода (SVC%), обусловленное аэрогенным воздействием диоксида азота, ванадия, метилового спирта (R²=0,41–0,47; 108,64≤F≤348,03; p=0,0001); нарушение клеточного метаболизма и регуляции (ионизированный кальций, креатинфосфокиназа), связанных с концентрацией в крови

толуола, фенола, формальдегида, ванадия, марганца ($R^2=0,26-0,69$; $86,87 \leq F \leq 1028,48$; $p=0,0001$); вегетативный дисбаланс (ИН2/ИН1), связанный с воздействием бензола, фенола, формальдегида, ванадия и взвешенных веществ ($R^2=0,42-0,65$; $233,82 \leq F \leq 840,51$; $p=0,0001$).

12. Разработанные программы профилактики заболеваний респираторной системы и сочетанной патологии, направлены на наиболее значимые патогенетические механизмы формирования коморбидных состояний, ассоциированных с негативным аэрогенным воздействием техногенных химических соединений, эффективность их подтверждена снижением у 25,1–63,1% детей частоты обострений хронических заболеваний органов дыхания, у 27,5–81,4% детей уменьшением проявлений коморбидных состояний.

13. Разработан комплекс гигиенических рекомендаций по реализации санитарно–эпидемиологических и медико–профилактических мер снижения рисков здоровью населения, основанный на принципах гигиенического системного анализа развития у детей заболеваний органов дыхания и коморбидной патологии, ассоциированных с химическими факторами окружающей среды. Учет выявленных закономерностей может существенно повысить результативность социально–гигиенического мониторинга, санитарно–эпидемиологических исследований, расследований, экспертиз и других видов гигиенических оценок.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для совершенствования социально–гигиенического мониторинга:

- оптимизировать систему контроля качества атмосферного воздуха путем включения в перечень приоритетных исследуемых аэрогенных факторов окружающей среды химические вещества, формирующие риски развития коморбидных состояний, такие как взвешенные вещества, диоксид азота, бензол, толуол, фенол, формальдегид, метанол, ванадий, марганец;
- систематически проводить оценку показателей загрязнения атмосферного воздуха в точках наибольшего риска здоровью населения и наибольшей плотности населения на селитебной территории;
- информировать органы государственной власти, местного самоуправления, заинтересованных лиц и население о недопустимых уровнях риска здоровью при воздействии длительного многокомпонентного загрязнения окружающей среды;
- использовать при разработке региональных и муниципальных природоохранных мероприятий результаты оценки риска причинения вреда здоровью при длительном многокомпонентном загрязнении окружающей среды.

2. Для оценки эффективности риск–ориентированной контрольно–надзорной деятельности и обеспечения санитарно–эпидемиологического благополучия населения использовать индикаторные показатели, величины риска развития коморбидной заболеваемости и показатели состояния здоровья детского населения.

3. При проведении санитарно–эпидемиологических исследований, расследований, экспертиз и других видов гигиенических оценок использовать разработанную методику оценки риска развития коморбидных заболеваний, ассоциированных с химическими факторами окружающей среды, для установления причинно–следственных связей экспозиции химических соединений (с учетом их долевого вклада) с ответами на здоровье при их воздействии.

4. Применять при разработке и реализации региональных программ по управлению и минимизации риска методы математического прогнозирования формирования у детей

сочетанной хронической патологии в условиях многокомпонентного химического загрязнения окружающей среды.

5. С целью повышения эффективности профилактики экологически обусловленной патологии, направленной на предупреждение развития и прогрессирования заболеваний органов дыхания и сочетанной патологии, при разработке и проведении медико-профилактических мероприятий необходимо учитывать ключевые патогенетические звенья формирования коморбидной патологии, ассоциированной с негативным воздействием химических веществ.

6. Включить в программу подготовки, повышения квалификации специалистов в области профилактической медицины вопросы формирования коморбидной патологии, ассоциированной с техногенным загрязнением атмосферного воздуха, и проведения профилактических мероприятий, направленных на снижение риска развития данных состояний.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Полученные результаты диссертационной работы позволяют выделить основные направления дальнейшего продолжения исследований в части:

- модернизация системы государственного надзора, контроля и регулирования в сфере установления причинения вреда здоровью и возникновения массовых неинфекционных заболеваний;
- оптимизация системы контроля качества атмосферного воздуха по оценке загрязнения в точках максимальной экспозиции, которые формируют риски развития коморбидных состояний;
- совершенствования методики оценки популяционного, группового и индивидуального рисков здоровью с использованием оценочных критериев;
- обоснования биомаркеров восприимчивости для выявления донозологических нарушений состояния здоровья при формировании доказательств причинения вреда здоровью;
- изучения патогенетических механизмов развития риск–ассоциированных заболеваний, в том числе коморбидной патологии;
- разработки персонифицированных подходов к профилактике неинфекционных заболеваний с учетом риска развития коморбидных состояний;
- оценки эффективности профилактических мероприятий на территориях с негативными тенденциями качества окружающей среды;
- совершенствования системы управления риском здоровью при комбинированном воздействии химических факторов окружающей среды с использованием современных научно–методических подходов.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АКТГ – адренотропный гормон
АЛТ – аланинаминотрансфераза
АМ₀ – амплитуда моды
АСАТ – аспаратаминотрансфераза
Ао – аорта
АОА – общая антиоксидантная активность плазмы крови
АОС – общая антиоксидантная способность сыворотки крови
АпоА1 – аполипопротеины А1
Апо В – аполипопротеины В
АПФ – альфа-фетопроtein
ВИ – вегетативный индекс
ВИДС – вторичное иммунодефицитное состояние
ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения
ВПР – вегетативный показатель ритма
ВСД – вегето-сосудистая дистония
ГлПО – глутатионпероксидаза
ГлСТ – глутатион-S-трансфераза
ГН – гигиенические нормативы
ДАД – диастолическое артериальное давление
Дх – вариационный размах
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
ИА – индекс алергизации
ИВР – индекс вегетативного равновесия
ИЗА – суммарный индекс загрязнения атмосферы
ИЛ – интерлейкин
ИН – индекс напряжения
ИСЛМ – индекс соотношения лимфоцитов и моноцитов
ИФР-1 – инсулиноподобный фактор роста 1
ИЦ – индекс централизации
КДО ЛЖ – конечный диастолический объем левого желудочка
КДР ЛЖ – конечный диастолический размер левого желудочка
КИГ – кардиоинтервалография
КСО ЛЖ – конечный систолический объем левого желудочка
КСР ЛЖ – конечный систолический размер левого желудочка
КФК – креатинфосфокиназа
КЭА – карцино-эмбриональный антиген
ЛПВП – липополисахариды высокой плотности

ЛПНП – липополисахариды низкой плотности
ЛПОНП – липополисахариды очень низкой плотности
МДА – малоновый диальдегид
МКБ – международная классификация болезней
ММЛЖ – мышечная масса левого желудочка
МР – методические рекомендации
НЖСС – ненасыщенная железосвязывающая способность
ОЖСС – общая железосвязывающая способность
МДА – малоновый диальдегид
Мо – мода
МУК – методические указания
ОРВИ – острые респираторные вирусные инфекции
ПАПР – показатель адекватности процессов регуляции
ПДК – предельно допустимая концентрация
ПЖ – правый желудочек сердца
ПОЛ – перекисное окисление липидов
СанПиН – санитарные правила и нормы
СГМ – социально-гигиенический мониторинг
СДЛА – систолическое давление в легочной артерии
СОД – супероксиддисмутаза
СОП – суммарный объемный поток
СПГ – спирография
СРБ – С-реактивный белок
СС – суммарное сопротивление
СОЭ – скорость оседания эритроцитов
ТТГ – тиреотропный гормон
ТФОМС – территориальный фонд обязательного медицинского страхования
УО – ударный объем
ФВ – фракция выброса
ФИФ – Федеральный информационный фонд
ФУ – фракция укорочения
цАМФ – циклический аденозинмонофосфат
цГМФ – циклический гуанозинмонофосфат
ЦИК – циркулирующие иммунные комплексы
ЦНС – центральная нервная система
ЧСС – частота сердечных сокращений
ЭКГ – электрокардиография
Ам – максимальная скорость позднего диастолического наполнения левого желудочка
Атр – максимальная скорость позднего диастолического наполнения правого желудочка
Вс1-2 – внутриклеточный белок фактор, регулирующий апоптоз
СА-19-9 – маркер пролиферативной активности клеток пищеварительного тракта
СА 72-4 – маркер пролиферативной активности клеток пищеварительного тракта

CD – кластер дифференцировки антигенов лейкоцитов
 CR – канцерогенный риск
 Em – максимальная скорость раннего диастолического наполнения левого желудочка
 Etr – максимальная скорость раннего диастолического наполнения правого желудочка
 FEV1 – форсированная жизненная емкость легких за 1 сек
 Fr – резонансная частота
 FVC – форсированная жизненная емкость легких
 IFN- γ – интерферон- γ
 HCT – гематокрит
 HI – индекс неканцерогенной опасности
 HF – мощность волн высокой частоты в диапазоне 0,15–0,4 Гц
 HQ – коэффициент неканцерогенной опасности
 IgA – иммуноглобулин класса A
 IgE – иммуноглобулин класса E
 IgG – иммуноглобулин класса G
 IgM – иммуноглобулин класса M
 LF – мощность волн низкой частоты в диапазоне 0,04–0,15 Гц
 M20 – маркер пролиферативной активности клеток
 M22 – маркер пролиферативной активности клеток
 MCHC – средняя концентрация гемоглобина в эритроците
 MCV – средний объем эритроцита
 MEF 25 – максимальная объемная скорость в момент выдоха 25% FVC
 MEF 50 – максимальная объемная скорость в момент выдоха 50% FVC
 MEF 75 – максимальная объемная скорость в момент выдоха 75% FVC
 MPV – средний объем тромбоцита
 p53 – белок, регулирующий клеточный цикл
 PEF – максимальная скорость форсированного выдоха
 PM₁₀ – твердые частицы диаметром менее 10 мкм
 PM_{2,5} – твердые частицы диаметром менее 2,5 мкм
 RDWc – анизоцитоз эритроцитов
 RFC – референтная концентрация
 RfD – референтная доза
 Rrs – резистанс в диапазоне частот 5–35 Гц
 SVC – жизненная емкость легких
 THI – суммарный индекс опасности
 TNF- α – фактор некроза опухолей альфа
 TNFR – рецептор фактора некроза опухоли
 TP – общая мощность спектра в диапазоне 0,003–0,4 Гц
 VEGF – фактор роста эндотелия сосудов
 VLF – мощность волн очень низкой частоты в диапазоне 0,003–0,04 Гц
 Xrs – реактанс в диапазоне частот 5–35 Гц
 Zrs – дыхательный импеданс

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Авдеев, С.Н. ХОБЛ и сердечно–сосудистые заболевания: механизмы ассоциации / С.Н.Авдеев, Г.Е.Баймаканова // Пульмонология. – 2008. – № 1. – С.5–13.
2. Акарачкова, Е.С. Синдром вегетативной дистонии у современных детей и подростков / Е.С.Акарачкова, С.В.Вершинина // Педиатрия. – 2011. – Т. 90. – № 6. – С. 131–136.
3. Аникина, Е.А. Распространенность, факторы риска и клиническое течение синдрома вегетативной дисфункции // Е.А.Аникина, Н.М.Балабина //Сибирский медицинский журнал (г. Иркутск). – 2011. – № 3. – С. 23–27.
4. Адаптационные реакции системы иммунитета у детей и подростков с бронхиальной астмой / Б.Е.Бабцев [и др.] // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2005. – Выпуск 20. – С.23–26.
5. Аллергические и неаллергические риниты: сравнительная характеристика (часть 1) / Н.Г.Астафьева [и др.] // Лечащий врач. – 2013. – № 4 – С. 20–30. – Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/2013/04/15435672>
6. Аллергические и неаллергические риниты: сравнительная характеристика (часть 2) / Н.Г.Астафьева [и др.] // Лечащий врач. – 2013. – № 5 – С. 72–73. – Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/2013/05/15435707>.
7. Артамонов, Р.Г. К вопросу о коморбидности в педиатрической практике / Р.Г.Артамонов // Педиатрия. – 2012. – Т.91. – № 4. – С.146–149.
8. Баздырев, Е.Д. Экология и сердечно–сосудистые заболевания / Е.Д.Баздырев, О.Л.Барбараш // Экология человека. – 2014. – № 5. – С. 53–59.
9. Бакиева, Н.З. Антропо–физиологическая характеристика детей дошкольного возраста / Н.З.Бакиева, Н.Н.Гребнева // Вестник Тюменского государственного университета. – 2011. – № 6. – С. 116–122.
10. Баранов, А.А. Состояние здоровья детей России, приоритеты его сохранения и укрепления / А.А.Баранов, В.Ю.Альбицкий // Казанский медицинский журнал. – 2018. – Т.99. – № 4. – С. 698–705.

11. Баранов, А.А. Основные тенденции динамики состояния здоровья детей в Российской Федерации. Пути решения проблем / А.А.Баранов, А.Г.Ильин // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2011. – № 6. – С. 12–18.
12. Баранов, А.А. Государственная политика в области охраны здоровья детей: вопросы теории и практики / А.А.Баранов, Ю.Е.Лапин – М., Издательство: Союз педиатров России, 2009. – 188 с.
13. Беялов, Ф.И. Двенадцать тезисов коморбидности / Клиническая медицина. – 2009. – № 12. – С. 69–71.
14. Бережнова, Т.А. Техногенное загрязнение окружающей среды как фактор развития заболеваний / Т.А. Бережнова, В.И.Денисенко // Вестник новых медицинских технологий. – 2011. – Т. XVIII. – № 2. – С.484–486.
15. Биличенко, Т.Н. Методологические аспекты оценки влияния качества атмосферного воздуха на формирование болезней органов дыхания у населения (обзор литературы) / Пульмонология. – 2006. – № 4. – С. 94–103.
16. Брагина, Е.Ю. Молекулярно–генетические исследования коморбидности / Е.Ю.Брагина, М.Б.Фрейдin // Бюллетень сибирской медицины. – 2015. – № 6. – С. 94–102.
17. Бродская, О.Н. Коморбидные заболевания при бронхиальной астме / О.Н.Бродская // Практическая пульмонология. – 2017. – № 2. – С.3–12.
18. Буйнова, С.Н. Десятилетняя динамика распространенности аллергического ринита у детей в городе Иркутске / С.Н.Буйнова // Медицинский совет. – 2015. – № 15. – С.59–61.
19. Васильев, В.В. Вклад факторов окружающей среды в формирование здоровья детского населения / В.В.Васильев, Ю.В.Корочкина // Медицина труда и экология человека. – 2015. – № 3. – С.71–74.
20. Вегетативная дистония в практике педиатра / И.Н.Захарова [и др.] // Медицинский совет. – 2015. – № 14. – С. 98–104.
21. Величковский, Б.Т. Об экспресс–методе прогнозирования патологического влияния наночастиц на организм /Б.Т.Величковский // Пульмонология. – 2009. – № 4. – С.5–9.
22. Вёрткин, А.Л. Коморбидность в клинической практике / А.Л.Вёрткин, М.А.Румянцев, А.С.Скотников // Архив внутренней медицины. – 2011. – № 2. – С.20–24.

23. Вёрткин, А.Л. Коморбидность в клинической практике. Часть 1 / А.Л.Вёрткин, М.А.Румянцев, А.С.Скотников // Архив внутренней медицины. – 2011. – № 1. – С.16–20.
24. Вклад отдельных возрастных групп населения в формирование общей заболеваемости по данным обращаемости в федеральных округах Российской Федерации / А.А.Савина, С.А.Леонов, И.М.Сон, С.И.Фейгинова // Социальные аспекты здоровья населения [Электронный научный журнал]. – 2018. – № 3. – С.1–13. – Режим доступа: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=13821>.
25. Влияние загрязненности атмосферного воздуха на распространенность основных симптомов бронхиальной астмы у детей / Е.В.Ляпунова, И.В.Попова, Б.А.Петров, В.А.Беляков // Гигиена и санитария. – 2011. – № 2. – С. 38–41.
26. Влияние курения на нейровегетативную регуляцию кардиореспираторной системы у здоровых лиц и больных бронхиальной астмой / В.Н.Маченко [и др.] // Пульмонология. – 2011. – № 3. – С. 84–89.
27. Влияние социально-гигиенических факторов среды обитания биоклиматических зон Приморского края на здоровье детей и подростков / П.Ф.Кику, М.В.Ярыгина, Т.В.Горборукова, С.Н.Бениова // Экология человека. – 2016. – № 4. – С.9–13.
28. Влияние техногенного загрязнения атмосферного воздуха на организм подростков / Ю.Г.Солонин [и др.] // Вестник Уральской медицинской академической науки. – 2011. – № 3. – С. 45–48.
29. Возрастные особенности вегетативного статуса у детей с синдромом вегетативной дистонии / В.А. Шашель [и др.] // Кубанский научный медицинский вестник. – 2017. – Т. 24. – № 4. – С.169–172.
30. Гаврилова, О.А. Особенности процесса перекисного окисления липидов в норме и при некоторых патологических состояниях у детей / Acta Biomedica Scientifica. – 2017. – Т.2. – № 4. – С. 15–22.
31. Генетические маркеры и биохимическая характеристика коморбидности у больных гемофилией, ассоциированные с оксидативным стрессом / В.Д.Каргин [и др.] // Гематология. – 2017. – Т. 18. – № 9. – С.313–321.
32. Генотоксические и цитотоксические эффекты в буккальных эпителиоцитах детей, проживающих в экологически различающихся районах Кузбаса / Мейер А.В.,

- Дружинин В.Г., Ларионов А.В., Толочко Т.А. // Цитология. – 2010. – Т. 52. – № 4. – С. 305–310.
33. Гигиеническая оценка окружающей среды и здоровья детей города Пензы / Ю.В.Корочкина, М.В.Перекусихин, В.В.Васильев, Г.В.Пантелеев // Анализ риска здоровью. – 2015. – № 3. – С. 33–39.
34. Гигиеническое обоснование факторов риска здоровью населения территорий с развитой нефтепереработкой / А.Б.Бакиров, Р.А.Сулейманов, Т.К.Валеев, Н.Р.Рахматуллин // Безопасность здоровья человека. – 2016. – № 1. – С.41–49.
35. Гипертрофия небных миндалин: особенности иммунологии и терапии/ И.М.Быков, В.Г.Песчаный, Е.Е.Есауленко, Н.И.Самойлик [Электронный ресурс] // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 3. – Режим доступа: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=17914>
36. Гланц, С. Медико–биологическая статистика / С.Гланц. – М.: Практика, 1998. – 459 с.
37. Горяев, Д.В. Гигиеническая оценка качества атмосферного воздуха и риски для здоровья населения Красноярского края / Д.В.Горяев, И.В.Тихонова // Анализ риска здоровью. – 2016. – № 2. – С. 76–83.
38. Григорьев, Ю.И. Влияние качества атмосферного воздуха на здоровье детского населения / Ю.И.Григорьев, Н.В.Ляпина // Вестник новых медицинских технологий. – 2012. – Т. XIX. – № 4. – С.112–114.
39. Гудков, Р.А. Нарушения нутритивного статуса и коморбидность у детей /Р.А.Гудков, А.В.Дмитриев, Н.В.Федина // Вестник РУДН. Серия Медицина. – 2016. – № 1. – С. 54–59.
40. Гудков, Р.А. Причины и факторы риска сочетанной патологии у детей / Р.А.Гудков, О.Е.Коновалов // Российский медико–биологический вестник им. академика И.П.Павлова. – 2016. – № 2. – С. 144–152.
41. Далхаева, М.Т. Повозрастные особенности относительного риска заболевания бронхиальной астмой населения Республики Дагестан / М.Т.Далхаева, Т.А.Гаджиева, Д.Г.Хачиров // Известия Дагестанского государственного педагогического университета. Естественные и точные науки. – 2012. – № 2 (19). – С. 45–54.
42. Денисова, Т.В. Функциональное состояние сердечно–сосудистой системы и вегетативный гомеостаз у детей с бронхиальной астмой / Т.В.Денисова, Л.В.Ричкова,

- А.А.Серикова // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Со РАМН. – 2005. – № 5. – С. 136–142.
43. Детерминированные экологические факторы риска для здоровья населения моногородов / В.М. Боев, М.В. Боев, Л.М. Тулина, А.А. Неплохов // Анализ риска здоровью. – 2013. – № 2. – С. 39–44.
44. Домбьялова, Э.С. Синдром вегетативных дисфункций как маркер артериальной гипертензии у детей / Э.С.Домбьялова, Л.Г.Иванова, Г.К.Баркун // Вестник Витебского государственного медицинского университета. – 2013. – № 3(12). – С. 91–94.
45. Ефимова, Н.В. О влиянии факторов окружающей среды и образа жизни на формирование синдрома вегетативной дисфункции у школьников / Н.В.Ефимова, И.В.Мыльникова // Гигиена и санитария. – 2019. – № 1. – С. 76–81.
46. Жукова, О.В. Модель формирования бронхиальной астмы у детей, страдающих острым и рецидивирующим обструктивным бронхитом / О.В.Жукова, С.В.Кононова, Т.М.Коньшкіна // Сибирский медицинский журнал (г.Иркутск). – 2016. – № 6. – С.22–27.
47. Журавлев, Ю.И. Современные проблемы измерения полиморбидности / Ю.И.Журавлев, В.Н.Тхорикова // Научные ведомости. Серия: Медицина. Фармация. – 2013. – № 11 (154). – С. 214–219.
48. Заболеваемость детей в возрасте от 5 до 15 лет в Российской Федерации / Л.С.Намазова-Баранова [и др.] // Медицинский совет. – 2014. – № 1. – С. 6–10.
49. Заболеваемость населения России в 2013 году. Статистические материалы. Часть 1–6. – М.: департамент мониторинга, анализа и стратегического развития здравоохранения Министерства здравоохранения Российской Федерации, 2014.
50. Заболеваемость населения России в 2014 году. Статистические материалы. Часть 1–6. Москва: «ЦНИИОИЗ»; 2015. – Режим доступа: <https://www.rosminzdrav.ru/documents/9479>.
51. Заболеваемость населения России в 2015 году. Статистический сборник. Часть 1–6. Москва: «ЦНИИОИЗ»; 2016. – Режим доступа: <https://www.rosminzdrav.ru/ministry/61/22/stranitsa-979/statisticheskie-i-informatsionnye-materialy/statisticheskiy-sbornik-2015-god>.

52. Заболеваемость населения России в 2016 году. Статистический сборник. Часть 1–6. Москва: «ЦНИИОИЗ»; 2017. – Режим доступа: <https://www.rosminzdrav.ru/ministry/61/22/stranitsa-979/statisticheskie-i-informatsionnye-materialy/statisticheskiy-sbornik-2016-god>.
53. Заболеваемость населения России в 2017 году. Статистический сборник. Часть 1–6. Москва: «ЦНИИОИЗ»; 2018. – Режим доступа: <https://www.rosminzdrav.ru/ministry/61/22/stranitsa-979/statisticheskie-i-informatsionnye-materialy/statisticheskiy-sbornik-2017-god>.
54. Заводова, Е.И. Комплексная гигиеническая оценка состояния здоровья населения и факторов среды обитания / Е.И.Заводова, О.Ф.Оськина // Санитарный врач. – 2015. – № 4. – С. 43–46.
55. Зайцева, Н.В. Гигиенические аспекты нарушения здоровья детей при воздействии химических факторов среды обитания / Зайцева Н.В., Устинова О.Ю., Аминова А.И. – Пермь: Книжный формат, 2011. – 489 с.
56. Зайцева, Н.В. К вопросу установления и доказательства вреда здоровью населения при выявлении неприемлемого риска, обусловленного факторами среды обитания / Н.В.Зайцева, И.В.Май, С.В.Клейн // Анализ риска здоровью. – 2013. – № 2. – С. 14–26.
57. Зайцева, Н.В. Профилактика заболеваний органов дыхания у детей в условиях воздействия химических факторов среды обитания / Н.В.Зайцева, О.Ю.Устинова, М.А.Землянова // Гигиена и санитария. – 2014. – № 2. – С. 23–27.
58. Зайцева, Н.В. Риск-ассоциированные нарушения здоровья детей и подростков: оценка, профилактика, коррекция / Н.В.Зайцева, О.Ю.Устинова // Вопросы школьной и университетской медицины и здоровья. – 2016. – № 1. – С. 20–25.
59. Залина, М.Г. Сравнительная характеристика триггерных механизмов формирования бронхообструктивного синдрома у детей с бронхиальной астмой и рецидивирующим обструктивным бронхитом /М.Г.Залина, О.А.Башкина, Е.Н.Селиверстова // Казанский медицинский журнал. – 2016. – Т. 97.– № 1. – С.66–69.
60. Захарова, И.Н. Современные рекомендации по диагностике и лечению вегетативной дистонии / И.Н.Захарова, Т.М.Творогова, И.И.Пшеничникова // Медицинский совет. – 2016. – № 16. – С.116–123.

61. Иванов, Д.О. Современные особенности здоровья детей мегаполиса / Д.О.Иванов, В.И.Орел // Медицина и организация здравоохранения. – 2016. – № 1. – С. 6–11.
62. Иванова, Н.А. Коморбидность аллергического ринита и бронхиальной астмы у детей / Н.А.Иванова // Медицинский совет. – 2014. – № 6. – С. 54–58.
63. Израилов, М.И. Факторы риска формирования и распространенность бронхиальной астмы у детей и подростков Дагестана / М.И.Израилов, А.М.Алискандиев, Я.М.Яхьяев // Российский педиатрический журнал. – 2017. – Т. 20. – № 6. – С. 334–339.
64. Иммунопатогенез формирования атопических заболеваний / Г.В.Порядин, Ж.М.Салмаси, А.Н.Казимирский, Л.Ю.Семенова // Бюллетень сибирской медицины. – 2017. – Т. 16. – № 4. – С. 233–241.
65. Интегральная донозологическая оценка здоровья подростков в условиях комплексного влияния факторов окружающей среды / Н.П.Сетко, А.В.Вахмистрова, А.Г.Сетко, Е.В.Булычева // Гигиена и санитария. – 2017. – № 10. – С. 1009–1012.
66. Информативность импульсной осциллометрии в выявлении вентиляционных нарушений рестриктивного типа / Савушкина О.И. [и др.] // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2018. – Выпуск 67. – С.8–16.
67. Исаева, Р.Б. Особенности сочетанной хронической патологии у детей в экологически неблагоприятных регионах Приаралья: автореф. дис. ... д-ра мед.наук: 14.00.09 – Педиатрия/ Исаева Раушан Биномовна. – М., 2007. – 48 с.
68. Использование цитогенетического метода исследования букального эпителия и метода лазерной корреляционной спектрометрии для мониторинга нарушений в организме детей / Алещенко А.В. [и др.] // Цитология. – 2006. – Т. 48. – № 2. – С. 169–172.
69. Кадымов, Н.А. Клинико–ультразвуковая характеристика сердечно–сосудистой системы при бронхиальной астмы у детей: автореф. дис. ... канд. мед.наук: 14.00.09 – Педиатрия, 14.00.19 – Лучевая диагностика, лучевая терапия / Кадымов Назим Азерович. – М., 2009. – 25 с.
70. Каличевская, М.В. Особенности течения бронхиальной астмы у детей с сопутствующей патологией желудочно–кишечного тракта / М.В.Каличевская // Здоровье ребенка. – 2014. – № 1 (52). – С. 41–44.

71. Капранов, С.В. Влияние загрязнителей атмосферного воздуха на возникновение заболеваний органов дыхания у детей / С.В.Капранов, И.В.Коктышев // Медицинский вестник Юга России. – 2017. – № 8(3). – С.38–45.
72. Капранов, С.В. Характеристика заболеваемости и распространенности болезней у детей и подростков в населенных пунктах с различной техногенной нагрузкой за многолетний период / С.В.Капранов // Медицинский вестник Юга России. – 2017. – № 1. – С.50–55.
73. Катульская, О.Ю. Гигиеническая оценка влияния атмосферного загрязнения на функциональное состояние сердечно–сосудистой системы детей: автореф. дис. ... канд. мед.наук: 14.00.07 – Гигиена / Катульская Ольга Юрьевна. – Ангарск, 2007. – 28 с.
74. Катульская, О.Ю. Загрязнение атмосферного воздуха и состояние здоровья детей в промышленном городе Восточной Сибири / О.Ю.Катульская // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2010. – № 4 (74). – С.173–177.
75. Качество жизни у подростков с ожирением и сопутствующими заболеваниями / В.А.Калашникова, В.П.Новикова, Н.Н.Смирнова, И.С.Волкова // Профилактическая и клиническая медицина. – 2018. – № 1 (66). – С.38–43.
76. Кебалова, Л.А. Экологическая оценка состояния атмосферного воздуха города Владикавказ / Л.А.Кебалова // Географический вестник. – 2017. – № 3. – С.71–77.
77. Кирюхина, Н.Н. Неврологические расстройства при бронхиальной астме [Электронный ресурс] / Н.Н.Кирюхина, А.О.Буршинов, Д.Р.Ракина // Российский медико–биологический вестник им. академика И.П.Павлова. – 2006. – № 14 (2). – С. 8–8. – Режим доступа: <https://journals.eco-vector.com/pavlovj/article/view/5333/4093>
78. Клейн, С.В. Приоритетные факторы риска питьевой воды и связанный с этим экономический ущерб / С.В.Клейн, С.А.Вековщина, А.С.Сбоев // Гигиена и санитария. – 2016. – № 1. – С. 10–14.
79. Клинико–лабораторные особенности заболеваний органов дыхания у детей в условиях воздействия фенола и формальдегида / О.А.Маклакова, О.Ю.Устинова, А.И.Аминова, К.П.Лужецкий // Вестник Пермского университета. Серия: Биология. – 2012. – № 2. – С.79–84.
80. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению дискинезии желчевыводящих путей / В.Т.Ивашкин [и др.] //

- Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2018. – № 3 (28). – С 63–86.
81. Клиническое руководство Тица по лабораторным тестам / Алан Г. Б. Ву [и др.] ; пер. с англ. В. В. Меньшикова ; ред. пер. Т. И. Лукичева. – 4–е изд. – Москва: Лабора, 2013. – 1279 с.
82. Колесникова, Л.И. Свободнорадикальное окисление: взгляд патофизиолога / Л.И.Колесникова, М.А.Даренская, С.И.Колесников // Бюллетень сибирской медицины. – 2017. – № 4. – С.16–29.
83. Колпакова, А.Ф. Загрязнение окружающей среды и заболевания нижних дыхательных путей / А.Ф.Колпакова, Ю.Я.Симкин, Ф.А.Колпаков. – Красноярск: СибГТУ, 2008. – 202 с.
84. Колпакова, А.Ф. Загрязнения атмосферного воздуха взвешенными веществами как фактор риска сердечно–сосудистых заболеваний / А.Ф.Колпакова, Р.Н.Шарипов, Ф.А.Колпаков // Гигиена и санитария. – 2017. – № 2. – С. 133–137.
85. Колпакова, А.Ф. О роли загрязнения атмосферного воздуха взвешенными веществами в патогенезе хронических неинфекционных заболеваний / А.Ф.Колпакова, Р.Н.Шарипов, Ф.А.Колпаков // Сибирский медицинский журнал (г.Томск). – 2018. – Т. 33. – № 1. – С. 7–13.
86. Конькова, М.Н. Уровни индивидуальных рисков здоровью детей–дошкольников в зависимости от территории проживания / М.Н.Конькова, В.Ф.Спирин // Санитарный врач. – 2018. – № 5. – С. 41–45.
87. Комплексная оценка состояния окружающей среды промышленного города / О.В.Клепиков [и др.] // Гигиена и санитария. – 2018. – № 8. – С. 686–692.
88. Коррекция изменений гуморального и клеточного звеньев иммунитета, процесса апоптоза при бронхиальной астме у детей / В.Г.Чернуский [и др.] // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2018. – Т. 13. – № 1. – С.21–24.
89. Кочетова, Е.В. Оценка коморбидности у больных хронической обструктивной болезнью легких / Е.В.Кочетова // Туберкулез и болезни легких. – 2017. – Т. 95. – № 4. – С.11–14.
90. Кубрикова, Ю.В. Активность каталазы и супероксиддисмутазы в сыворотке крови людей, работающих в условиях повышенной концентрации металлов в окружающей

- среде / Ю.В.Кубрикова, Т.Н.Попова, А.В.Макеева // Успехи современного естествознания. – 2011. – № 6. – С.50–51.
91. Куропатникова, Е.А. Аллергический ринит / Е.А.Куропатникова // Аллергология и иммунология в педиатрии. – 2017. – № 3 (50). – С.5–17.
92. Куценко, С.А. Основы токсикологии: Научно–методическое издание / С.А.Куценко. – СПб: ООО «Издательство Фолиант», 2004. – 720 с.
93. Кучма, В.Р. Медико–профилактические направления укрепления здоровья детей в рамках реализации плана мероприятий десятилетия детства до 2020 г. / В.Р.Кучма, А.П.Фисенко // Вопросы школьной и университетской медицины и здоровья. – 2018. – № 3. – С.4–10.
94. Кучма, В.Р. Научные исследования по гигиене и охране здоровья детей и подростков в 2017 г.: достижения и перспективы / В.Р.Кучма, Л.М.Сухарева, М.А.Поленова // Вопросы школьной и университетской медицины и здоровья. – 2018. – № 2. – С.4–12.
95. Лабораторно–аналитический мониторинг показателей качества воздуха внутри и вне школьных помещений / Т.Н.Пронина, А.Н.Ганькин, Н.В.Бобок, Н.В.Карпович // Вопросы школьной и университетской медицины и здоровья. – 2013. – № 3. – С.39–48.
96. Легочная гемодинамика и диастолическая функция правого желудочка при изометрических нагрузках у детей с хронической бронхолегочной патологией // Л.И.Агапитова, Ю.М.Белозеров, Мизерницкий, С.Э.Цыпленкова // Бюллетень сибирской медицины. – 2011. – № 3. – С.105–110.
97. Леонов, С.А. Основные тенденции заболеваемости населения Российской Федерации в 2012–2013 годах / С.А.Леонов, И.М.Сон, Д.Ш.Вайсман // Менеджер здравоохранения. – 2014. – № 9. – С. 6–19.
98. Лещук, С.И. Взаимосвязь загрязнения окружающей среды и экологически обусловленной заболеваемости населения на территории техногенного загрязнения // С.И.Лещук, И.В.Суркова, Н.В.Сенкевич // Известия высших учебных заведений. Северо–Кавказский регион. Серия «Естественные науки». – 2017. – № 2. – С.110–117.
99. Ломов, О.П. Риск здоровью и смерти как критерий оценки общественного здоровья / О.П.Ломов // Профилактическая и клиническая медицина. – 2018. – № 2 (67). – С. 35–39.

100. Любошенко, Т.М. Изучение распространенности вторичных иммунодефицитов среди населения РФ с помощью кластерного анализа / Т.М.Любошенко [Электронный ресурс] // Современные проблемы науки и образования. – 2014. – № 3. – Режим доступа: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=13821>.
101. Макаров, О.А. Загрязнение атмосферного воздуха территорий детских дошкольных учреждений компонентами выбросов автотранспорта и здоровье детского населения / О.А.Макаров, А.Н.Зими́на, Е.В.Ненахова // Гигиена и санитария. – 2016. – № 12 (95). – С. 1188–1192.
102. Малькова, И.Л. Территориально–временной анализ ингаляционного общетоксического риска здоровью детского населения г.Ижевска / И.Л.Малькова, Т.И.Головкова // Вестник удмуртского университета. Серия Биология. Науки о Земле. – 2015. – Т.25. – № 4. – С.143–150.
103. Маляр, К.В. Роль климатогеографических и экологических триггерных факторов в формировании и развитии отдельных болезней органов дыхания / К.В.Маляр, Н.В.Попова // Вестник уральской медицинской академической науки. – 2012. – № 2. – С. 119–120.
104. Маркова, Т.А. Клинико–инструментальная характеристика состояния сердечно–сосудистой системы у детей с бронхиальной астмой / Т.А.Маркова, В.С.Калинова, К.П.Потолова // Смоленский медицинский альманах. – 2016. – № 3. – С.120–126.
105. Маснавиева, Л.Б. Оценка структуры ингаляционного риска нарушений иммунитета при многомаршрутном поступлении поллютантов / Л.Б.Маснавиева, Н.В.Ефимова // Гигиена и санитария. – 2018. – № 10. – С. 940–944.
106. Медико–социальные аспекты дезадаптации детей, проживающих на урбанизированной территории / О.В.Мячина [и др.] // Прикладные информационные аспекты медицины. – 2018. – Т.21. – № 3. – С.47–52.
107. Мещеряков, В.В. Клинические особенности и закономерности дебюта бронхиальной астмы у детей / В.В.Мещеряков, Е.Ю.Марнеко, А.М.Маренко // Пульмонология. – 2012. – № 4. – С. 40–44.
108. Модестов, А.А. Современные тенденции заболеваемости болезнями органов дыхания детского населения Российской Федерации / А.А.Модестов, О.Г.Соколович, Р.Н.Терлецкая // Сибирское медицинское обозрение. – 2008. – Т. 54. – № 6. – С.3–8.

109. Молчанова, Е.В. Общественное здоровье в России и странах Северной Европы / Е.В.Молчанова, М.М.Буркин // Народонаселение. – 2018. – Т. 21. – № 2. – С.84–98.
110. Мурзабаева, С.Ш. Законодательное регулирование вопросов охраны здоровья детей в Российской Федерации / С.Ш.Мурзабаева, А.Т.Байтурина // Российский вестник перинатологии и педиатрии – 2013. – № 3. – С.4–13.
111. Мусажанова, Р.А. Особенности вегетативных проявлений при хронических воспалительных бронхолегочных заболеваниях у детей / Р.А.Мусажанова // Международный неврологический журнал. – 2014. – № 8 (70). – С. 138–142.
112. Намазбаева, З.И. Оценка дыхательной системы подростков, проживающих на урбанизированных территориях / З.И.Намазбаева, Л.Т.Базелюк, А.Б.Ешмагамбетова // Гигиена и санитария. – 2018. – № 3. – С. 230–233.
113. Наумова, Л.А. Коморбидность: механизмы патогенеза, клиническое значение / Л.А.Наумова, О.Н.Осипова [Электронный ресурс] // Современные проблемы науки и образования. – 2016. – № 5. – Режим доступа: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=25301>.
114. Наумова, Л.А. Коморбидность: как ее понимать / Л.А.Наумова, О.Н.Осипова // Вестник Сургутского государственного университета. Медицина. – 2017. – № 2 (32). – С.57–64.
115. Ненашева, Н.М. Бронхиальная астма и сопутствующие заболевания: в фокусе аллергический ринит / Н.М.Ненашева // Лечебное дело. – 2014. – № 1. – С.18–26.
116. Нестеренко, З.В. Рецидивирующий бронхит как клинический вариант функциональных изменений респираторной системы у детей / З.В.Нестеренко // Педиатр. – 2017. – Т. 8. – № 5. – С.44–48.
117. Нестерова, А.В. Современное состояние проблемы аллергического ринита у детей / А.В.Нестерова, Н.И.Потатуркина–Нестерова, А.С.Нестеров [Электронный ресурс] // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 5. – Режим доступа: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=22299>.
118. Новоселов, В.И. Роль пероксиредоксинов при окислительном стрессе в органах дыхания / В.И.Новоселов // Пульмонология. – 2012. – № 1. – С. 83–87.
119. Нуриахметова, А.Ж. Клинико–анамнестические особенности у детей с рецидивирующими и хроническими заболеваниями органов дыхания в

- промышленном регионе / А.Ж.Нуриахметова, Р.М.Файзуллина // Медицинский вестник Башкортостана. – 2013. – № 3. – С.67–71.
120. Новые данные о диагностических возможностях цитозольных глутатион-S-трансфераз / С.А.Колесов, Р.С.Рахманов, Т.В.Блинова, Л.А.Страхова // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2016. – № 3. – С.577–580.
121. Онищенко, Г.Г. Гигиеническая индикация последствий для здоровья при внешнесредовой экспозиции химических элементов / Г.Г.Онищенко, Н.В.Зайцева, М.А.Землянова. – Пермь: Книжный формат, 2011. – 532 с.
122. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2013 году: Государственный доклад. – М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2014. – 191 с.
123. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2014 году: Государственный доклад. – М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2015. – 206 с.
124. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2015 году: Государственный доклад. – М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2016. – 200 с.
125. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2016 году: Государственный доклад. – М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2017. – 220 с.
126. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2017 году: Государственный доклад. – М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2018. – 268 с.
127. Оруджов, Р.А. Изменение состояния нервной системы и показателей периферической крови на фоне интоксикации бензолом в эксперименте / Р.А.Оруджов, Р.Э.Джафарова // Анализ риска здоровью. – 2017. – № 4. – С. 108–116.

128. Орынбасарова, К.К. Особенности микроциркуляторных нарушений и гемостаза у детей экологически неблагополучных регионов / К.К. Орынбасарова [Электронный ресурс] // Вестник НГУ. Серия: Биология, клиническая медицина. – 2012. – Т. 10. – Выпуск 3. – С.141–146. – Режим доступа: <https://nsu.ru/xmlui/handle/nsu/5096>.
129. Основные тенденции заболеваемости и смертности от сердечно–сосудистых заболеваний детей и подростков в Российской Федерации / М.А.Школьникова, И.В.Абдулатипова.ю С.Ю.Никитина, Г.Г.Осокина // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2008. – № 4. – С. 4–14.
130. Особенности заболеваемости подростков 15–17 лет в Российской Федерации в динамике за 2000–2015 годы / Э.Н.Матвеев, Е.М.Манюшкина, М.Н.Батыева, В.М.Кураева // Менеджер здравоохранения. – 2017. – № 6. – С. 13–21.
131. Особенности вегетативных нарушений у детей, проживающих в условиях загрязнения атмосферного воздуха бензолом и толуолом / О.А.Маклакова [и др.] // Фундаментальные исследования. – 2013. – №11 (1). – С. 74–78.
132. Особенности кардиальных у детей с хроническими заболеваниями органов дыхания, ассоциированными с аэрогенным воздействием химических факторов среды обитания / О.А.Маклакова, О.Ю.Устинова, Е.С.Беляева, А.А.Щербаков // Анализ риска здоровью. – 2016. – № 1. – С. 42–49.
133. Особенности церебральной гемодинамики и нарушений когнитивных функций у детей дошкольного возраста с вегето–сосудистой дистонией, ассоциированной с воздействием одноатомных фенолов / Аминова А.И. [и др.] // Фундаментальные исследования. – 2012. – №12 (1). – С. 16–21.
134. Оценка воздействия нефтеперерабатывающей и нефтехимической промышленности на эколого–гигиеническое состояние объектов окружающей среды и здоровье населения (обзор литературы) / З.Б.Бактыбаева, Р.А.Сулейманов, Т.К.Валеев, Н.Р.Рахматуллин // Медицина труда и экология человека. – 2018. – № 4. – С.12–26.
135. Оценка и прогноз экологической ситуации в Санкт–Петербурге по показателям загрязнения атмосферного воздуха и изменения здоровья населения /В.Н.Мовчан [и др.] // Вестник Санкт–Петербургского университета. Науки о Земле. – 2018. – Т.63. – № 2. – С.178–193.

136. Оценка кариологических показателей апоптоза в процессе адаптации сельских жителей к городской среде / Волкова А.Т. [и др.] // Медцинский вестник Башкортостана. – 2014. – Т.9. – № 6. – С.77–80.
137. Оценка обусловленности заболеваемости населения города Самары воздействием факторов среды обитания / Н.А.Мешков [и др.] // Известия Самарского научного центра Российской академии наук. – 2017. – Т.19. – № 2(2). – С.300–306.
138. Оценка риска для здоровья населения города Казани от воздействия химических веществ, загрязняющих атмосферный воздух (по данным лабораторных исследований различных ведомств) / В.В. Гасилин, Е.П. Бочаров, А.А. Айзатуллин, Д.М. Игнатьев // Анализ риска здоровью. – 2013. – № 3. – С. 41–47.
139. Оценка риска здоровью населения города Уфы, обусловленного атмосферными загрязнениями / Г.А.Чуенкова, А.О.Карелин, Р.А.Аскарлов, З.Ф.Аскарлова // Гигиена и санитария. – 2015. – № 3. – С. 24–29.
140. Оценка риска здоровью населения от воздействия атмосферных загрязнений на отдельных территориях города Москвы / А.В.Иваненко, Е.В.Судакова, С.А.Скворцов, Е.В.Бестужева // Гигиена и санитария. – 2017. – № 3. – С. 206–211.
141. Оценка экспозиции населения к мелкодисперсной пыли в зонах влияния выбросов промышленных стационарных источников / И.В.Май, А.А.Кокоулина, С.Ю.Загороднов, Е.В.Попова // Анализ риска здоровью. – 2014. – № 1. – С. 21–30.
142. Параничева, Т.М. Динамика состояния здоровья детей дошкольного и младшего школьного возраста / Т.М.Параничева, Е.В.Тюрина // Новые исследования. – 2012. – № 4(33). – С.68–78.
143. Перестройка метаболизма и физиологических функций организма под воздействием стресса / Л.Р.Колесникова [и др.] // Acta biomedica scintifica. – 2018. – Т. 3. – № 6. – С. 15–22.
144. Петров, С.Б. Эколого–эпидемиологическая оценка влияния взвешенных веществ в атмосферном воздухе на развитие болезней системы кровообращения / С.Б.Петров // Экология человека. – 2011. – № 2. – С.3–7.
145. Петров, С.Б. Эколого–эпидемиологическое исследование по оценке влияния взвешенных веществ в атмосферном воздухе городской среды на развитие болезней органов дыхания / С.Б.Петров, Е.Н.Онучина, Б.А.Петров // Фундаментальные исследования. – 2011. – № 11. – С.346–349.

146. Пичужкина, Н.М. Социально–гигиенические аспекты экологически обусловленных заболеваний / Н.М.Пичужкина, М.И.Чубирко, Е.В.Михалькова // Прикладные информационные аспекты медицины. – 2018. – Т.21. – № 4. – С.19–22.
147. Пичужкина, Н.М. Заболеваемость детей, проживающих на территориях с разным уровнем аэрогенной нагрузки / Н.М.Пичужкина, М.И.Чубирко, О.В.Мячина // Национальная ассоциация ученых. Медицинские науки. – 2015. – Т.V. – № 10. – С.74–76.
148. Подходы к оценке влияния условий окружающей среды на сердечно–сосудистую патологию городского населения / М.В.Табакаев, А.Е.Власенко, С.А.Наумова, Г.В.Артамонова // Комплексные проблемы сердечно–сосудистых заболеваний. – 2015. – № 4. – С. 61–66.
149. Попков, В.М. Активация липопероксидации как ведущий патогенетический фактор развития типовых патологических процессов и заболеваний / В.М.Попков, Н.П.Чеснокова, М.Ю.Ледванов. – Саратов: Изд–во СГМУ, 2012. – 366 с. – Режим доступа: <https://monographies.ru/ru/book/view?id=178>.
150. Применение индекса коморбидности Чарлсон и индекса ограничений жизнедеятельности Бартел в комплексной оценке медико–социального статуса пациентов, получающих постоянную замещающую функцию почек терапию гемодиализом / К.А.Вишневский, А.Ю.Земченков, Н.Ю.Корстелева, А.В.Смирнов // Терапевтический архив. – 2015. – №6. – С.62–67.
151. Приступа, Л.Н. Механизмы взаимосвязи бронхиальной астмы и ожирения / Пульмонология. – 2012. – № 3. – С.97–103.
152. 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.
153. Просвирякова, И.А. Гигиеническая оценка содержания твердых частиц РМ 10 и РМ 2.5 в атмосферном воздухе и риска для здоровья жителей в зоне влияния выбросов стационарных источников промышленных предприятий / И.А.Просвирякова, Л.М.Шевчук // Анализ риска здоровью. – 2018. – № 2. – С. 14–22.
154. Профилактика сердечно–сосудистых заболеваний в детском и подростковом возрасте. Российские рекомендации // Российский кардиологический журнал. – 2012. – № 6 (98), приложение 1. – 40 с.

155. Пульмоноксичность продуктов горения синтетических полимеров / Д.В.Тришкин [и др.] // Сибирский научный медицинский журнал. – 2018. – № 4. – С.114–120.
156. Распространенность болезней органов дыхания среди населения крупного промышленного города / М.Н.Омарова [и др.] // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2016. – № 12. – С.828–831.
157. Распространенность и факторы риска аллергического ринита среди детей дошкольного возраста / Н.В.Шахова [и др.] // Вестник оториноларингологии. – 2017. – № 62. – С.47–51.
158. Распространенность и клинические особенности аллергического ринита в экологически неблагополучном районе промышленного центра / А.В.Жестков, С.А.Зайцева, В.В.Жесткова, Н.В.Еремина // Казанский медицинский журнал. – 2002. – Т. 83.– № 3. – С.227–229.
159. Региональные особенности воздействия факторов окружающей среды на детей и подростков с сердечно-сосудистой патологией / А.Г.Сетко [и др.] // Известия Самарского научного центра Российской академии наук. – 2015. – Т. 15.– № 5 (2). – С.411–415.
160. Результаты профилактических медицинских осмотров несовершеннолетних в Российской Федерации / А.А.Баранов [и др.] // Российский педиатрический журнал. – 2016. – № 5 (19). – С.287–293.
161. Ровда, Ю.И. Заболеваемость, смертность и структура сердечно-сосудистой патологии (ССП) у детей в Кемеровской области и Российской Федерации / Ю.И.Ровда, С.А.Шмулевич // Мать и Дитя в Кузбассе. – 2007. – № 1. – С. 3–6.
162. Роль цитокинов как молекулярных маркеров воспаления при неаллергической бронхиальной астме / Е.Ю.Трушина, Е.М.Костина, Н.И.Баранова, В.А.Типикин // Современные проблемы науки и образования. – 2018. – № 4. – Режим доступа: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=27799>.
163. Савенкова, Н.Д. Рецидивирующий бронхит у детей: состояние проблемы / Н.Д.Савенкова, А.А.Джумагазиев, Д.А.Безрукова // Астраханский медицинский журнал. – 2014. – № 1. – С. 29–36.

164. Савушкина, О.И. Применение импульсной осциллометрии в клинической практике / Савушкина О.И., Черняк А.А. // Практическая пульмонология. – 2015. – № 1. – С.38–42.
165. Семерник, О.Е. Показатели спектрального анализа variability сердечного ритма у детей с бронхиальной астмой в период обострения и ремиссии заболевания / О.Е.Семерник // Фундаментальные исследования. – 2013. – № 2. – С.157–161.
166. Сетко, И.М. Современные проблемы состояния здоровья школьников в условиях комплексного влияния факторов среды обитания / И.М.Сетко, Н.П.Сетко // Оренбургский медицинский вестник. – 2015. – Т. VI.– № 2 (22). – С.4–13.
167. Сетко, Н.П. Вегетативный баланс и variability сердечного ритма у учащихся общеобразовательных учреждений в условиях многокомпонентного воздействия факторов окружающей среды / Н.П.Сетко, Е.В.Булычева, А.Я.Валова // Гигиена и санитария. – 2018. – № 3. – С. 234–238.
168. Синдром вегетативных дисфункций у детей: мифы и реальность / Л.М.Беляева, Е.А.Колупаева, С.М.Король, Н.В.Микульчик // Медицинские новости. – 2013. – № 5. – С.5–15.
169. Синева, Е.Л. Факторы среды обитания и состояние ЛОР–органов / Е.Л.Синева, Е.О.Саранча // Здоровье населения и среда обитания. – 2011. – № 7 (220). – С.11–14.
170. Современные методы раннего выявления предикторов развития сердечно–сосудистых заболеваний у детей // О.С.Логачева [и др.] // Педиатрическая фармакология. – 2013. – № 10(2). – С. 117–120.
171. Сон, И.М. Вклад субъектов РФ в формирование уровней общей заболеваемости всего населения в 2010–2016 гг. / И.М.Сон, С.А.Леонов, А.А.Савина // Менеджер здравоохранения. – 2018. – № 6. – С. 6–17.
172. Соодаева, С.К. Свободно–радикальные механизмы повреждения при болезнях органов дыхания / С.К.Соодаева // Пульмонология. – 2012. – № 1. – С. 5–10.
173. Состояние воздушного бассейна и здоровья населения Воронежской области / А.В.Скребнева, Е.П.Мелихова, И.И.Либина, М.В.Васильева // Прикладные информационные аспекты медицины. – 2018. – Т.21. – № 3. – С.126–130.
174. Состояние диастолической функции левого желудочка у детей с бронхолегочной дисплазией / А.С.Сенаторова, О.Л.Логвинова, А.Д.Бойченко, И.М.Галдина //

- Международный журнал педиатрии, акушерства и гинекологии. – 2013. – Т. 4. – № 2. – С.28–33.
175. Состояние здоровья детей и подростков и факторы, влияющие на его формирование / В.Н.Лучанинова [и др.] // Гигиена и санитария. – 2017. – № 6. – С. 561–568.
176. Состояние сердечно–сосудистой системы при бронхиальной астме у детей / З.Г.Давлетгильдеева, С.В.Чой, Ш.Х.Рамазанова, Е.Т.Кошербеков // Вестник Казахского Национального медицинского университета. – 2014. – № 1. – С. 105–107.
177. Спивак, Е.М. Оценка вегетативной регуляции кардиоваскулярной системы с использованием показателей вариабельности сердечного ритма у детей / Е.М.Спивак, Н.В.Печникова // Ярославский педагогический вестник. – 2012. – № 4. – Т. III (Естественные науки). – С. 5–10.
178. Сравнительная оценка частоты цитогенетических нарушений в буккальном эпителии детей на территориях токсического, радиационного и комбинированного загрязнения среды / Корсаков А.В. [и др.] //Бюллетень СО РАМН. – 2012. – Т. 32. – № 2. – С. 41–48.
179. Стакан, Т.А. Клиническое значение изучения особенностей иммунных механизмов защиты и воспалительной реакции при хронической бронхолегочной патологии у детей / Т.А.Стакан, Н.И.Шевченко, А.П.Саливончик // Проблемы здоровья и экологии. – 2008. – № 2 (16). – С. 104–109.
180. Степанова, М.И. Особенности жизнедеятельности и состояния здоровья московских школьников / М.И.Степанова, Н.О.Березина, З.И.Сазанюк // Российский педиатрический журнал. – 2017. –№ 1 (20). – С.44–47.
181. Стёпкин, Ю.И. Урбанизированная территория как зона риска для здоровья детского населения / Ю.И.Стёпкин, Е.В.Заряева // Здоровье населения и среда обитания. – 2011. – № 8 (221). – С.10–12.
182. Суворова, А.В. Динамика показателей состояния здоровья детей и подростков Санкт–Петербурга за 20–летний период / А.В.Суворова, И.Ш.Якубова, Т.С.Чернякина // Гигиена и санитария. – 2017. – № 4. – С. 332–338.
183. Табакаев, М.В. Влияние загрязнения атмосферного воздуха взвешенными веществами на распространенность сердечно–сосудистых заболеваний среди

- городского населения / М.В.Табакаев, Г.В.Артамонова // Вестник РАМН. – 2014. – № 3–4. – С.55–60.
184. Татарина, А.Ю. Тканевая доплерография в оценке диастолической функции миокарда левого желудочка у спортсменов / А.Ю.Татарина, А.В.Смоленский, А.В.Михайлова // Вестник новых медицинских технологий. – 2013. – Т. 20. – № 4. – С. 57–61.
185. Томчик, Н.В. Клинические проявления, ассоциированные с малыми аномалиями сердца у детей / Н.В.Томчик, С.А.Ляликов // Проблемы здоровья и экологии. – 2018. – № 2 (56). – С. 19–24.
186. Урясьев, О.М. Бронхиальная астма и коморбидная кардиальная патологии: частота и клиничко–функциональные особенности / О.М.Урясьев // Земский врач. – 2013. – № 3 (20). – С.22–27.
187. Факторы риска развития поражений пищеварительной системы у детей, страдающих бронхиальной астмой / О.В.Войтенкова [и др.] // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2016. – Т. 15. – № 4. – С. 43–50.
188. Фомина, С.Ф. Региональные особенности заболеваемости жителей Республики Татарстан / С.Ф.Фомина, Н.В.Степанова, Н.В.Святова // Фундаментальные исследования. – 2013. – № 12. – С.350–355.
189. Формирование оксидативных нарушений, вызванных воздействием микрочастиц атмосферных взвесей у населения г.Владивостока / Т.И.Виткина [и др.] // Бюллетень Восточно–Сибирского научного центра Со РАМН. – 2016. – Т. 1. – № 3 (109). Часть II. – С. 82–85.
190. Холматова, К.К. Особенности применения когортных исследований в медицине и общественном здравоохранении / К.К.Холматова, О.А.Харькова, А.М.Гржибовский // Экология человека. – 2016. – № 4. – С. 56–64.
191. Хотько, Н.И. Санитарное состояние атмосферного воздуха и здоровье населения // Н.И.Хотько, А.П.Дмитриев // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2012. – № 2 (22). – С.125–135.
192. Хоха, Р.Н. Динамика распространенности симптомов аллергического ринита у детей (ISAAC, III фаза) / Р.Н.Хоха // Медицинские новости. – 2016. – № 5. – С.57–61.
193. Черняк, Б.А. Коморбидные заболевания при аллергическом рините /Б.А.Черняк, И.И.Воржева // Астма и аллергия. – 2017. – № 1. – С.3–7.

194. Черняк, Б.А. Факторы риска обострений бронхиальной астмы /Б.А.Черняк, А.Ф.Иванов // Астма и аллергия. – 2017. – № 4. – С.3–6.
195. Четыркин Е.М. Статистические методы прогнозирования / Е.М.Четыркин. – М.: Статистика, 1977. – 356 с.
196. Шарабчиев, Ю.Т. Коморбидность – актуальная научная и научно–практическая проблема медицины XXI века // Ю.Т.Шарабчиев, В.В.Антипов, С.И.Антипова // Медицинские новости. – 2014. – № 8. – С.6–11.
197. Шевчук, Л.М. Особенности формирования динамических процессов состояния здоровья населения в условиях многокомпонентного загрязнения атмосферного воздуха / Л.М.Шевчук, Н.А.Дзержинская // Профилактическая и клиническая медицина. – 2017. – № 1 (62). – С.25–28.
198. Швецова, Е.С. Некоторые аспекты влияния экологических характеристик на частоту и характер аллергических заболеваний населения Липецкой области / Е.С.Швецова, Н.В.Нахичеванская // Санитарный врач. – 2015. – № 10–11. – С. 18–21.
199. Экология и здоровье детского и подросткового населения Республики Адыгея / А.Х.Агитов, Н.А.Агаджанян, Р.Ш.Ожева, С.П.Лысенков // Фундаментальные исследования. – 2011. – № 9. – С.196–201.
200. Эколого–гигиенические аспекты сенсibilизированности населения в жилой среде / Ю.Д.Губернский [и др.] // Гигиена и санитария. – 2017. – № 5. – С. 414–417.
201. Эколого–токсикологический мониторинг воздушной среды Тюменской области и г.Тюмени / Е.М.Жиляков [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2018. – № 6. – Режим доступа: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=28519>.
202. Эпидемиологические исследования в практике экологической медицины / В.В.Трошина [и др.] // Известия Самарского научного центра Российской академии наук. – 2014. – Т. 16.– № 5 (2). – С.745–749.
203. Эрназарова, Х.Х. Распространенность аллергических заболеваний в мире / Х.Х.Эрназарова, З.У.Адылова // International scientific review. – 2017. – № 2 (33). – С.111–113.
204. Юзбеков, А.К. Влияние техногенного загрязнения атмосферы на заболеваемость органов дыхания / А.К.Юзбеков, М.А.Юзбеков // Вестник Московского университета. Серия Биология. – 2015. – № 1. – С.19–24.

205. A retrospective analysis comparing subjects with isolated and co-existent vocal cord dysfunction and asthma / R.S. Traister [et al.] // *Allergy Asthma Proceedings*. – 2013. – Vol. 4 (34). – P. 349–355.
206. A role of low dose chemical mixtures in adipose tissue in carcinogenesis / D.-H. Lee, D.R.Jacobs, H.Y.Park, D.O.Carpenter // *Environment International*. – 2017. – Vol. 108. – P. 170–175. – URL: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0160412017310851>
207. A time series analysis of the relationship between apparent temperature, air pollutants and ischemic stroke in Madrid, Spain / D.Royé, M.T.Zarrabeitia, J.Riancho, A.Santurtún // *Environmental Research*. – 2019. – Vol. 173. – P. 349–358. – URL: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0013935119301999>
208. Acute changes in pulse pressure in relation to constituents of particulate air pollution in elderly persons / L.Jacobs [et al.] // *Environmental Research*. – 2012. – Vol. 117.
209. Acute effects of ambient particulate matter on mortality in Europe and North America: results from the Aphenia Study / E. Samoli [et al.] // *Environmental Health Perspectives*. – 2008. – Vol. 116(11). – P. 1480–1486.
210. Acute exposure to air pollution triggers atrial fibrillation / M.S.Link [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol*. – 2013. – Vol. 9. – P. 816–825.
211. Addendum to the toxicological profile for formaldehyde / Agency for Toxic Substance and Disease Registry. – Atlanta: U.S. Division of Toxicology and Environmental Medicine, 2010. – 151 p.
212. Air Pollution and Climate Change Effects on Allergies in the Anthropocene: Abundance, Interaction, and Modification of Allergens and Adjuvants / K.Reinmuth–Selzle [et al.] // *Environmental Science & Technology*. – 2017. – Vol. 51 (8). – P. 4119–4141.
213. Air pollution and homocysteine: more evidence that oxidative stress-related genes modify effects of particulate air pollution / C.Ren [et al.] // *Epidemiology*. – 2010. – Vol. 21. – № 2. – P. 198–206.
214. Air pollution and homocysteine: more evidence that oxidative stress-related genes modify effects of particulate air pollution / C.Ren [et al.] // *Epidemiology*. – 2010. – Vol. 21. – № 2. – P. 198–206.
215. Air pollution and hospital admissions for cardiovascular diseases in Ahvaz, Iran / M.Dastoorpoor [et al.] // *Science of The Total Environment*. – 2019. – Vol. 652. – P. 1318–1330. – URL: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0048969718341810>

216. Air Pollution and Noncommunicable Diseases: A Review by the Forum of International Respiratory Societies' Environmental Committee, Part 1: The Damaging Effects of Air Pollution / D.E.Schraufnagel [et al.] // *Chest*. – 2019. – Vol. 155 (2). – P. 409–416. – URL: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0012369218327235>
217. Air pollution exposures and blood pressure variation in type-2 diabetes mellitus patients: A retrospective cohort study in China / D.Li [et al.] // *Ecotoxicology and Environmental Safety*. – 2019. – Vol. 171. – P. 206–210. – URL: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0147651318313666>
218. Air pollutants and early origins of respiratory diseases / D.Kim, Z.Chen, L.–F.Zhou, Sh.–X.Huang // *Chronic Diseases and Translational Medicine*. – 2018. – Vol. 4. – № 2. – P. 75–94.
219. Air pollutants, genes and early childhood acute bronchitis / R.Ghosh [et al.] // *Mutation Research / Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*. – 2013. – Vol. 749. – № 1–2. – P.80–86.
220. Air quality guidelines for particulate matter, ozone, nitrogen, dioxide and sulfur dioxide. Global update 2005. Summary of risk assessment. – Geneva: WHO Press, 2005. – 20 p.
221. Altered vulnerability to asthma at various levels of ambient Benzo[*a*]Pyrene by *CTLA4*, *STAT4* and *CYP2E1* polymorphisms / H.Choi [et al.] // *Environmental Pollution*. – 2017. – Vol. 231 (part 1). – P.1134–1144.
222. Ambient (outdoor) air quality and health [Электронный ресурс]. – WHO, Geneva, 2016. – URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs313/en/> (дата обращения 29.01.2019).
223. Ambient air pollution: A global assessment of exposure and burden of disease [Электронный ресурс]. – Geneva: World Health Organization, 2016. – 121 p. – URL: <https://www.who.int/airpollution/publications/en/> (дата обращения 29.01.2019).
224. Ambient air pollution and out-of-hospital cardiac arrest / S.H. Kang [et al.] // *Int. J. Cardiol*. – 2016. – Vol. 203. – P. 1086–1092.
225. Ambient air pollution is associated with cardiac repolarization abnormalities in healthy adults / H.Xu [et al.] // *Environmental Research*. – 2019. – Vol. 171. – P. 239–246. – URL: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0013935119300234>
226. American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention. Council on the kidney in cardiovascular diseases, and council on nutrition. Physical Activity and

- Metabolism. Particulate matter air pollution and cardiovascular disease: an update to the scientific statement from the American Heart Association / R.D.Brook [et al.] // *Circulation*. – 2010. – Vol. 121. – P. 2331–2378.
227. An examination of adverse asthma outcomes in U.S. Adults with multiple morbidities / M.R.Patel [et al.] // *Ann. Am.Thorac.Soc.* – 2013. – Vol. 10 (5). – P.426–431.
228. Andreau, K. Health and cellular impacts of air pollutants: from cytoprotection to cytotoxicity [Electronic resource]/ K.Andreau, M.Leroux, A.Bouharrou // *Biochem. Res. Intl.* – 2012. – Vol. 2012. – Doi: 10.1155/2012/493894.
229. Anderson, H.R. Long-term exposure to air pollution and the incidence of asthma: meta-analysis of cohort studies / H.R.Anderson, G.Favarato, R.W.Atkinson // *Air Qual., Atmos. Health*. – 2013. – Vol. 6 (1). – P. 47–56. DOI: 10.1007/s11869-011-0144-5.
230. Anderson, H. R. Long-term exposure to outdoor air pollution and the prevalence of asthma: meta-analysis of multi-community prevalence studies / H.R.Anderson, G.Favarato, R.W. Atkinson // *Air Qual., Atmos. Health*. – 2013. – Vol. 6 (1). – P.57–68. DOI: 10.1007/s11869-011-0145-4.
231. Association between atopic and non-atopic diseases at children / O.Abaturrov [et al.] // *Medicni perspektivi*. – 2018. – № 1 (part 1). – P.146–153.
232. Association between environmental factors and hospitalisations for bronchiectasis in Badalona, Barcelona, Spain (2007–2015) / I.Garcia-Olive [et al.] // *Medicina Clinica (English Edition)*. – 2018. – Vol. 150. – № 7. – P.257–261.
233. Associations between long-term exposure to air pollution, glycosylated hemoglobin, fasting blood glucose and diabetes mellitus in northern France / M.Riant [et al.] // *Environment International*. – 2018. – Vol. 120. – P. 121–129. – URL: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0160412018306160>
234. Auerbach, A. The effect of environmental oxidative stress on airway inflammation / A.Auerbach, M.L.Hernandez // *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* – 2012. – Vol. 12 (2). – P. 133– 139. – DOI: 10.1097/ACI.0b013e32835113d6 .
235. Bégin, P. Epigenetic regulation of asthma and allergic disease / P.Bégin, K.Nadeau // *Allergy, Asthma, Clin. Immunol.* . – 2014. – Vol. 10 (1). – P.27 – DOI: 10.1186/1710-1492-10-27.
236. Blood lead levels in a group of children: the potential risk factors and health problems / M.M. AbuShady [et al.] // *Jornal de Pediatria (Versão em Português)*. – 2017. – Vol. 93 (6).

- P. 619–624. – URL: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S225555361730037X>
237. Bowatte, G. Traffic-related air pollution exposure is associated with allergic sensitization, asthma, and poor lung function in middle age / G.Bowatte, C.J.Lodge, L.D. Knibbs // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2017. – Vol. 139. – P. 122–129. – DOI: 10.1016/j.jaci.2016.05.008.
238. Brauer, M. Ambient Air Pollution Exposure Estimation for the Global Burden of Disease 2013 / M.Brauer, G.Freedman, J.Frostd // *Environ. Sci. Technol.* – 2016. – Vol. 50 (1). – P. 79–88. – DOI: 10.1021/acs.est.5b03709.
239. Brunekreef, B. Asthma, rhinitis and air pollution: is traffic to blame? / B.Brunekreef, J.Sunyer // *Eur. Respir. J.* – 2003. – Vol. 21 (6). – P.913–915. – DOI: 10.1183/09031936.03.00014903 .
240. Campbell-Scherer, D. Multimorbidity: a challenge for evidence-based medicine / D.Campbell-Scherer // *Evid.Based Med.* – 2010. – Vol. 15. – P.165–166.
241. Cecchi, L. External exposome and allergic respiratory and skin diseases / L.Cecchi, G.D’Amato, I.Annesi-Maesano // *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* – 2018. – Vol. 141 (3). – P.846–857.
242. Chemical exposure-response relationship between air pollutants and reactive oxygen species in the human respiratory tract / S.J.P. Lakey [et al.] // *Sci. Rep.* – 2016. – Vol. 6. – P.32916. – DOI: 10.1038/srep32916.
243. Claxton, D. The history, genotoxicity, and carcinogenicity of carbon-based fuels and their emissions. Part 2: Solid fuels / D.Claxton // *Mutation Research/ Reviews in Mutation Research.* – 2014. – Vol. 762. – P.108–122.
244. Combined effects of air pollution and allergens in the city of Rome / A.Di Menno di Bucchianico [et al.] // *Urban Forestry & Urban Greening.* – 2019. – Vol. 379.– P. 13–23.
245. Comorbid chronic diseases discordant impact on mortality in older people: a 14-year longitudinal population study / G.E.Caughey [et al.] // *Epidemiology Community Health.* – 2010. – Vol. 64 (12). – P.1036–1042.
246. Comorbidities and the quality of life in hypertensive patients / M.Zygmuntowicz, A.Owczarek, A.Elivol, J.Chudek // *Pol.Arch.Med.Wewn.* – 2012. – Vol. 338. – P. a2752.

247. Comorbidity and repeat admission to hospital for adverse drug reactions in older adults: retrospective cohort study / M.Zhang [et al.] // *BMJ*. – 2009. – Vol. 64 (12). – P.1036–1042.
248. Comorbidity as a driver of adverse outcomes in people with chronic kidney disease / M.Tonelli [et al.] // *Kidney International*. – 2015. – Vol. 88 (4). – P.859–866.
249. Crinnion, W. *Clinical Environmental Medicine* / W.Crinnion, J.Pizzorno. – Elsevier, 2018. – 520 p.
250. Defining comorbidity: implications for understanding health and health Services / J.M.Valderas [et al.] // *The Annals of Family Medicine*. – 2009. – Vol. 7 (4). – P.357–363.
251. Diesel exhaust augments allergen-induced lower airway inflammation in allergic individuals: a controlled human exposure study / C. Carlsten [et al.] // *Thorax*. – 2016. – Vol. 71. – P. 35–44.
252. Diesel exhaust particles exacerbate allergic rhinitis in mice by disrupting the nasal epithelial barrier / A.Fukuoka [et al.] // *Clin. Exp. Allergy*. – 2016. – Vol. 46 (1). – P. 142–152. – DOI: 10.1111/cea.12597.
253. Don't pollute my future! The impact of the environment on children's health [Электронный ресурс]. – Geneva: World Health Organization, 2017. – 33 p. – URL:<https://www.who.int/ceh/publications/don-t-pollute-my-future/en/> (дата обращения 12.12.2018).
254. Draft toxicological profile for manganese / Agency for Toxic Substance and Disease Registry. – Atlanta:U.S. Department of health and human services, 2008. – 539 p.
255. Draft toxicological profile for vanadium / Agency for Toxic Substance and Disease Registry. – Atlanta:U.S. Department of health and human services, 2009. – 261 p.
256. Effect of air pollution control on life expectancy in the United States: an analysis of 545 U.S. counties for the period from 2000 to 2007 / A.W.Correia [et al.] // *Epidemiology*. – 2013. – Vol. 24 (1). – P.23–31.– DOI: 10.1097/EDE.0b013e3182770237.
257. Effects of air pollution on children's health and development: a review of the evidence. – Copenhagen: World health organization, 2005. – 191 p.
258. Effect of chronic diseases and associated psychological distress on health-related quality of life / H.Keles [et al.] // *Internal. Medicine Journal*. – 2007. – Vol. 37 (1). – P.6–11.

259. Effect of toluene on erythrocyte membrane stability under in vivo conditions with assessment of oxidant/antioxidant status / I.Karabulut [et al.] // *Toxicology and industrial health*. – 2009. – Vol. 25. – № 8. – P. 545–550.
260. Effects of PM_{2.5} and NO₂ on the 8-isoprostane and lung function indices of FVC and FEV₁ in students of Ahvaz city, Iran / B. Hashemzadeh [et al.] // [Saudi. J. Biol. Sci.](#) – 2019. – Vol. 26 (3). – P. 473–480.
261. Environmental burden of disease associated with inadequate housing: a method guide to the quantification of health effects of selected housing risks in the WHO European Region [Электронный ресурс] / edited by Braubach, M. ...[et al]. – Copenhagen : WHO Regional Office for Europe, 2011. – URL: <http://www.who.int/iris/handle/10665/108587> (дата обращения 12.12.2018).
262. Environmental factors and allergic diseases / D.Jenerowicz [et al.] // *Ann. Agric. Environ. Med.* – 2012. – Vol. 19 (3). – P.475–481.
263. Environmental toxicants: human exposures and their health effects / ed. by M. Lippmann, 3rd ed. – Hoboken: John Wiley & Sons, 2009. – 1167 p.
264. Epidemiology and impact of multimorbidity in primary care: a retrospective cohort study / C.Salisbury [et al.] // *British Journal of General Practice*. – 2011. – Vol. 61 (582). – P.112–121.
265. Epidemiology of multimorbidity and implications for health care, research, and medical education: a cross-sectional study / K.Barnett [et al.] // *Lancet*. – 2012. – Vol. 380 (9836). – P.37–43.
266. 18-year evolution of asthma and allergic diseases in French urban schoolchildren in relation to indoor air pollutant levels [Электронный ресурс] / S.Fabien [et al.] // *Respiratory Medicine*. – 2019. – URL: <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2019.01.007> [Get rights and content](#).
267. Esposito, S. Impact of air pollution on respiratory diseases in children with recurrent wheezing or asthma / S.Esposito, C. Galeone, M.Lelii // *BMC Pulm. Med.* – 2014. – Vol. 14. – P.130. – DOI: 10.1186/1471-2466-14-130.
268. Exposure to air pollution and risk of prevalence of childhood allergic rhinitis: A meta-analysis / Q.-Y.Zou [et al.] // *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*. – 2018. – Vol. 112. – P. 82–90. – URL: <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2018.06.039>.

269. Exposure to air pollution (particulate matter) in outdoor air [Электронный ресурс] // Copenhagen, WHO Regional Office for Europe. – 2011. – URL: http://www.euro.who.int/data/assets/pdf_file/0018/97002/ENHIS_Factsheet_3.3_July_2011.pdf (дата обращения 12.12.2018).
270. Exposure to airborne particulate matter is associated with methylation pattern in the asthma pathway / T. Sofer [et al.] // *Epigenomics*. – 2013. – Vol. 5 (2). – P. 147–154. – DOI: 10.2217/epi.13.16 .
271. Exposure to fine particles increases blood pressure of hypertensive outdoor workers: A panel study / U.P.Santos [et al.] // *Environmental Research*. – 2019. – Vol. 174. – P. 88–94. – URL: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0013935119302373>
272. Ezratty, V. Repeated nitrogen dioxide exposures and eosinophilic airway inflammation in asthmatics: a randomized crossover study / V.Ezratty, G.Guillossou, C.Neukirch // *Environ. Health Perspect.* – 2014. – Vol. 122 (8). – P. 850–855. – DOI: 10.1289/ehp.1307240 .
273. Fine particulate matter (PM_{2,5}): The culprit for chronic lung diseases in China / T.Li [et al.] // *Chronic Diseases and Translational Medicine*. – 2018. – Vol. 4. – № 3. – P.176–186.
274. Formaldehyde induces lung inflammation by an oxidant and antioxidant enzymes mediated mechanism in the lung tissue / A.Lino–dos–Santos–Franco [et al.] // *Toxicology letter*. – 2011. – Vol. 207. – № 3. – P. 278–285.
275. Formaldehyde carcinogenicity research: 30 yers and counting for mode of action, epidemiology, and cancer risk assessment / J.A.Swenberg [et al.] // *Toxicologic pathology*. – 2013. – Vol. 41. – № 2. – P. 181–189.
276. Franchini, M. Thrombogenicity and cardiovascular effects of ambient air pollution / M.Franchini, P.M.Mannucci // *Blood*. – 2011. – Vol. 118. – P. 2405–2412.
277. Gaffin, J. M. Perinatal and early childhood environmental factors influencing allergic asthma immunopathogenesis / J.M.Gaffin, W.Kanchongkittiphon, W.Phipatanakul // *Int. Immunopharmacol.* – 2014. – Vol. 22 (1). – P. 21–30. – DOI: 10.1016/j.intimp.2014.06.005 .
278. Genotoxicity biomarkers in occupational exposure to formaldehyde the case of histopathology laboratories / C.Ladeira [et al.] // *Mutation research*. – 2011. – Vol. 721. – № 1. – P.15–20.

279. Geriatrics index of comorbidity was the most accurate predictor of death in geriatric hospital among six comorbidity scores / D.Zekry et al.] // *Journal Clinical Epidemiology*. – 2010. – Vol. 63 (9). – P. 1036–1044.
280. Global association of air pollution and heart failure: a systematic review and meta-analysis / A.S. Shah [et al.] // *Lancet*. – 2013. – Vol. 382. – P. 1039–1048.
281. Guarnieri, M. Outdoor air pollution and asthma / M.Guarnieri, J.R.Balmes // *Lancet*. – 2014. – Vol. 383 (9928). – P.1581–1592. – DOI: 10.1016/S0140–6736(14)60617–6.
282. Health impacts and economic losses assessment of the 2013 severe haze event in Beijing area / M.Gao [et al.] // *Sci. Total Environ.* – 2015. – Vol. 511. – P.553–561. – DOI: 10.1016/j.scitotenv.2015.01.005 .
283. Health impact caused by exposure to particulate matter in the air of Tehran in the past decade / M.Kermani [et al.] // *Tehran University Medical Journal*. – 2018. – Vol. 74 (12). – P. 885–892. – URL: <https://doaj.org/article/0bfb4004326f470eb9c1d958d064a855>.
284. Housing and health guidelines [Электронный ресурс]. – Geneva: World Health Organization, 2018. – 172 p. – URL: <https://www.who.int/sustainable-development/publications/housing-health-guidelines/en/> (дата обращения 29.01.2019).
285. Hydrogen peroxide formation in a surrogate lung fluid by transition metals and quinones present in particulate matter / J.G. Charrier [et al.] // *Environ. Sci. Technol.* – 2014. – Vol. 48 (12). – P. 7010–1017. – DOI: 10.1021/es501011w.
286. Impact evaluation of environmental factors on respiratory function of asthma patients living in urban territory / L.V.Veremchuk [et al.] // *Environmental Pollution*. – 2018. – Vol. 235. – P. 489–496.
287. Impacts of air pollution on human and ecosystem health, and implications for the National Emission Ceilings Directive: Insights from Italy / A.D.Marco [et al.] // *Environment International*. – 2019. – Vol. 125. – P. 320–333. – URL: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0160412018329179>
288. Impact of particulate air pollution on cardiovascular health /Z.An [et al.] // *Curr. Allergy Asthma Rep.* – 2018. – Vol. 18 (3). – P. 15.
289. Inheriting a sustainable world: Atlas on children’s health and the environment [Электронный ресурс]. – Geneva: World Health Organization, 2017. – 164 p. – URL: <https://www.who.int/ceh/publications/inheriting-a-sustainable-world/en/> (дата обращения 29.01.2019).

290. Investigation air pollution and atherosclerosis in humans: concepts and outlook / N.Khnzli [et al.] // *Prog. Cardiovasc. Dis.* – 2011. – Vol. 53. – P. 334–343.
291. Jiao, Y–U. Comorbidity and survival among women with ovarian cancer: evidence from prospective studies / Y–U.Jiao, Y–L.Wang, Qi–J. Wu // *Scientific Reports.* – 2015. – Vol.5. – URL: <http://ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1871747/>.
292. [Kendig's Disorders of the Respiratory Tract in Children \(Ninth Edition\)](#) / R.Wilmott [et al.]. – Elsevier, 2019. – 1232 p.
293. Kim, K. H. A review on human health perspective of air pollution with respect to allergies and asthma / K.H.Kim, S.A.Jahan, E.Kabir // *Environ. Int.* – 2013. – Vol. 59. – P.41–52. – DOI: 10.1016/j.envint.2013.05.007.
294. Krishnan, S. Asthma, Environment and Pollution: Where the Rubber Hits the Road / S.Krishnan, S.Panacherry // *The Indian Journal of Pediatrics.* – 2018. – Vol. 85 (10). – P. 893–898.
295. Lead exposure and cardiovascular disease. A systematic review / A.Navas–Acien [et al.] // *Environ. Health Perspect.* – 2007. – Vol. 115. – № 3. – P. 472–482.
296. Li, N. Convergence of air pollutant–induced redox–sensitive signals in the dendritic cells contributes to asthma pathogenesis / N.Li, N.Buglak // *Toxicol. Lett.* – 2015. – Vol. 237 (1). – P. 55– 60. – DOI: 10.1016/j.toxlet.2015.05.017.
297. Lodovici, M. Oxidative stress and air pollution exposure [Electronic resource] / M.Lodovici, E.Bigagli // *J. Toxicol.* – 2011. – Vol. 2011 – Doi: 10.1155/2011/487074.
298. Long–term urban particulate air pollution, traffic noise, and arterial blood pressure / K.Fuks [et al.] // *Environ. Health Perspect.* – 2011. – Vol. 119. – P. 1706–1711.
299. Long–term exposure to low concentrations of air pollutants and hospitalisation for respiratory diseases: A prospective cohort study in Australia / F.Salimi [et al.] // *Environment International.* – 2018. – Vol. 121. – P. 1706–1711.
300. Marecal, V. A regional air quality forecasting system over Europe: the MACC–II daily ensemble production / V.Marecal, V.H.Peuch, C. Andersson // *Geosci. Model Dev.* – 2015. – Vol. 8(9). – P.2777–2813. – DOI: 10.5194/gmd–8–2777–2015 .
301. McGwin, G. Formaldehyde Exposure and Asthma in Children: A Systematic Review / G.McGwin, J.Lienert, J.I.Kennedy // *Environ. Health Perspect.* – 2010. – Vol. 118 (3). – P.313–317. – DOI: 10.1289/ehp.0901143 .

302. Measures of Multimorbidity and Morbidity Burden for Use in Primary Care and Community Settings: A Systematic Review and Guide / A.L.Huntley [et al.] // *Annals of Family Medicine*. – 2012. – Vol.10 (2). – P.134–141.
303. Metal composition of fine particulate air pollution and acute changes in cardiorespiratory physiology / S.Cakmak [et al.] // *Environ. Pollut.* – 2014. – Vol. 189. – P. 208–214.
304. Mezynska, M. Environmental exposure to cadmium – a risk for health of the general population in industrialized countries and preventive strategies / M.Mezynska, M.Brzóska // *Environmental Science and Pollution Research*. – 2018. – Vol. 25 (4). – P. 3211–3232.
305. Miller, R. L. Environmental impacts on immune responses in atopy and asthma / R.L.Miller, D.B.Peden // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2014. – Vol. 134 (5). – P. 1001–1008.
306. Model calculated global, regional and megacity premature mortality due to air pollution / J.Lelieveld, C.Barlas, D.Giannadaki, A.Pozzer // *Atmos. Chem. Phys.* – 2013. – Vol. 13 (14). – P. 7023–7037. – DOI: 10.5194/acp-13-7023-2013
307. Molecular association of pathogenetic contributors to pre-eclampsia (pre-eclampsia associme) / A.S.Glotov [et al.] // *BMC Syst.Biol.* – 2015. – Vol. 9. – Suppl.2. – S4.
308. Molecular evidence for the inverse comorbidity between central nervous system disorders and cancers detected by transcriptomic meta-analyses / K.Ibanez [et al.] // *PLoS Genetics*. – 2014. – Vol. 10. – P. e1004173.
309. Multimorbidity and comorbidity in the Dutch population – data from general practices / S.H.Oostrom [et al.] // *BMC Public Health*. – 2012. – Vol. 715. – DOI: 10.1186/1471-2458-12-715.
310. Multimorbidity and quality of life: a closer look [Electronic resource] / M.Fortin [et al.] // *Health Qual Life Outcomes*. – 2007. – Vol. 5 (52). – URL: <http://www.hqlo.com/content/5/1/52>.
311. Modulation of mast cell and basophil function by benzene metabolites / Triggiani M., Loffredo S., Granata F., Staiano R.S., Marone G. // *Curr.t Pharm. Design*. – 2011. – Vol.17 (34). – P.3880–3885.
312. NADPH oxidase activation is required in reactive oxygen species generation and cell transformation induced by hexavalent chromium / X.Wang [et al.] // *Toxicol. Sci.* – 2011. – Vol. 123. – № 2. – P. 399–410.

313. Ni, L. Fine particulate matter in acute exacerbation of COPD / Ni, L.; Chuang, C.-C.; Zuo, L. // *Front. Physiol.* – 2015. – Vol. 6. – P. 294. – DOI: 10.3389/fphys.2015.00294.
314. Nordberg, G. Handbook on the Toxicology of Metals (4th Edition) / G.Nordberg, B.Fowler, M.Nordberg. – Academic Press, 2014. – 1542 p.
315. Obesity and obesity-related comorbidities in a Canadian First Nation population / S.G.Bruce, N.D.Riediger, J.M.Zacharias, T.K.Young // *Prev.Chronic.Dis.* – 2011. – Vol. 8 (1). – URL: http://www.cdc.gov/pcd/issues/2011/jan/09_0212.htm
316. Obesity is a Common Comorbidity With Congenital and Acquired Heart Disease / N.Pinto [et al.] // *Pediatrics.* – 2010. – Vol. 126. – P. 323–332.
317. Organic aerosols associated with the generation of reactive oxygen species (ROS) by water-soluble PM_{2.5} / V.Verma [et al.] // *Environ. Sci. Technol.* – 2015. – Vol. 49 (7). – P. 4646–4656. – DOI: 10.1021/es505577w.
318. Oxidative stress, lung function and exposure to air pollutants in Mexican schoolchildren with and without asthma / A.T. Romero-Calderón [et al.] // [Salud. Publica Mex.](#) – 2017. – Vol. 59 (6). – P. 630–638.
319. Particulate air pollutants and asthma: A paradigm for the role of oxidative stress in PM-induced health effects / N.Li [et al.] // *Clinical Immunology.* – 2003. – Vol. 109. – № 3. – P. 250–265.
320. Peden, D. B. Does air pollution really cause allergy? / D.B.Peden // *Clin. Exp. Allergy.* – 2015. – Vol. 45 (1). – P. 3–5.
321. Peden, D. B. The epidemiology and genetics of asthma risk associated with air pollution / D.B.Peden // *Mutation Research/ Journal of Allergy and Clinical Immunology.* – 2005. – Vol. 115. – № 2. – P.213–219.
322. Perturbation of metabolic pathways mediates the association of air pollutants with asthma and cardiovascular diseases / Jeong [et al.] // *Environment International.* – 2018. – Vol. 119. – P. 334–345.
323. Perturbations of the arginine metabolome following exposures to traffic-related air pollution in a panel of commuters with and without asthma / D.Liang [et al.] // [Environ.Int.](#) – 2019. – Vol. 127. – P. 503–513.
324. Pollution and children's health / P.J.Landrigan [et al.] // *The Science of the Total Environment.* – 2019. – Vol. 650 (Part 2). – P. 2389–2394.

325. Portelli, M.A. Genetic risk factors for the development of allergic disease identified by genomewise association / M.A. Portelli, E.Hodge, I.Sayers // *Clin.Exp.Allergy*. – 2015. – Vol. 45. – № 1. – P. 21–31.
326. Prevalence of comorbidity of chronic disease in Australia / G.E.Caughy, A.I.Vitry, A.L.Gilbert, E.E.Roughead // *BMC Public.Health*. . – 2008. – № 8. – P. 221.
327. Preventing disease through healthy environments: a global assessment of the burden of disease from environmental risks. – World Health Organization, Geneva, 2016. [Электронный ресурс]. – URL: <http://www.who.int/iris/handle/10665/204585>(дата обращения 29.01.2019).
328. Prospective study of particulate air exposure, subclinical atherosclerosis, and clinical cardiovascular disease / J.D.Kaufman [et al.] // *Circulation*. – 2010. – Vol. 121. – P. 2755–2765.
329. Quantifying the health impacts of air pollution under a changing climate—a review of approaches and methodology/ S.Sujaritpong [et al.] // *Int. J. Biometeorol*. – 2014. – Vol. 58 (2). – P. 149–160. – DOI: 10.1007/s00484–012–0625–8.
330. Ray, P.D. Reactive oxygen species (ROS) homeostasis and redox regulation in cellular signaling / P.D.Ray, B.–W.Huang, Y.Tsuji // *Cell. Signalling*. – 2012. – Vol. 24 (5). – P. 981– 990. – DOI: 10.1016/j.cellsig.2012.01.008.
331. Relationships between indicators of cardiovascular disease and intensity of oil and natural gas activity in Northeastern Colorado / L.M.McKenzie [et al.] // *Environmental Research*. – 2019. – Vol. 170. – P. 56–64. – URL: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0013935118306339>
332. Rider, C.F. Air pollution and resistance to inhaled glucocorticoids: Evidence, mechanisms and gaps to fill / C.F.Rider, C.Carlsten // *Pharmacology & Therapeutics*. . – 2019. – Vol. 194. – P.1–21. – URL: <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2018.08.005>.
333. Risk and protective factors for childhood asthma: what is the evidence? / J.A.Castro–Rodriguez, E.Forno, C.E.Rodriguez–Martinez, J.C.Celedon // *J. Allergy Clin. Immunol.–Pract*. – 2016. – Vol. 4 (6). – P. 1111–1122. – DOI: 10.1016/j.jaip.2016.05.003 .
334. Risk of concentrations of major air pollutants on the prevalence of cardiovascular and respiratory diseases in urbanized area of Kuala Lumpur, Malaysia / M.A.B.A.Tajudin[et al.] // *Ecotoxicology and Environmental Safety*. – 2019. – Vol. 171. – P. 290–300. – URL: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0147651318313563>

335. Sakamoto, T. Effects of formaldehyde, as an indoor air pollutant, on the airway / T.Sakamoto, S.Doi, Sh.Torii // *Allergology International*. – 1999. – Vol. 48. – № 3. – P.151–160. – URL: <https://doi.org/10.1046/j.1440-1592.1999.00131>.
336. Short-Term Exposure to Air Pollution and Cardiac Arrhythmia: A Meta-Analysis and Systematic Review / X. Song [et al.] // *Int. J. Environ. Res. Public Health*. – 2016. – Vol. 13. – P. 1086–1092.
337. Short-term exposure to traffic-related air pollution reveals a compound-specific circulating miRNA profile indicating multiple disease risks / J.Krauskopf [et al.] // *Environment International*. – 2019. – Vol. 128. – P. 193–200. – URL: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0160412019303939>
338. Smog and risk of overall and type-specific cardiovascular diseases: A pooled analysis of 53 cohort studies with 21.09 million participants / H.Yang [et al.] // *Environmental Research*. – 2019. – Vol. 172. – P. 375–383. – URL: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0013935118304572>
339. Starfield, B. Comorbidity: Implications for the importance of primary care in case management / B. Starfield, K.W.Lemke, T.Bernhardt // *Ann.Fam.Med*. – 2003. – Vol. 1 (1). – P. 8–14.
340. Sturgill, J.L. Sphingolipids and their enigmatic role in asthma / J.L.Sturgill // *Advances in Biological Regulation*. – Vol. 70. – P.74–81.
341. Szyf, M. The implications of DNA methylation for toxicology: toward toxicomethylomics, the toxicology of DNA methylation/ M. Szyf // *Toxicological sciences: an official journal of the Society of Toxicology*. – 2011. – Vol. 120. – № 2. – P.153–161.
342. Tai, D. Development of Pediatric Comorbidity Prediction Model / D.Tai, P.Dick, T.To [et al.] // *Arch.Pediatr.Adolesc.Med*. – 2006. – Vol. 160. – P.293–299.
343. The contribution of outdoor air pollution sources to premature mortality on a global scale / J.Lelieveld [et al.] // *Nature*. – 2013. – Vol. 525 (7569). – P. 367–371. – DOI: 10.1038/nature15371.
344. The effect of urban air pollution on inflammation, oxidative stress, coagulation, and autonomic dysfunction in young adults / K.J. Chuang [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. – 2007. – Vol. 176. – P. 370–376.

345. The impact of short-term exposure to air pollutants on the onset of out-of-hospital cardiac arrest: A systematic review and meta-analysis / Z.Rongxian [et al.] // *International Journal of Cardiology*. – 2017. – Vol. 266. – P.110–117.
346. The influence of childhood traffic-related air pollution exposure on asthma, allergy and sensitization: a systematic review and a meta-analysis of birth cohort studies / G.Bowatte [et al.] // *Allergy*. – 2015. – Vol. 70 (3). – P.245–256. – DOI: 10.1111/all.12561.
347. The influence of environmental exposure to formaldehyde in nasal mucosa of medical students during cadaver dissection / M.Hisamitsu [et al.] // *Allergology International*. – 2011. – Vol. 60. – № 3. – P.373–379.
348. The role of metal components in the cardiovascular effects of PM_{2,5} [Electronic resource] / J. Niu [et al.] // *PLoS One*. – 2013. – Vol. 8. – №.12.
349. Thompson, T. M. Air quality resolution for health impact assessment: influence of regional characteristics / T.M.Thompson, R.K.Saari, N.E.Selin // *Atmos. Chem. Phys.* – 2014. – Vol. 14 (2). – P.969–978. – DOI: 10.5194/acp-14-969-2014.
350. Toxicological profile for benzene/ Agency for Toxic Substance and Disease Registry. – Atlanta:U.S. Department of health and human services, 2007. – 438 p.
351. Toxicological profile for formaldehyde / Agency for Toxic Substance and Disease Registry. – Atlanta:U.S. Department of health and human services, 1999. – 468 p.
352. Toxicological profile for phenol / Agency for Toxic Substance and Disease Registry. – Atlanta:U.S. Department of health and human services, 2008. – 269 p.
353. Toxicological profile for toluene / Agency for Toxic Substance and Disease Registry. – Atlanta:U.S. Department of health and human services, 2000. – 357 p.
354. Urban particulate matter air pollution is associated with subclinical atherosclerosis: results from the HNR (Heinz Nixdorf Recall) study / M.Bauer [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2010. – Vol. 56. – P. 1803–1808.
355. Valderas, J.M. Defining comorbidity: implications for understanding health and health services / J.M.Valderas, B.Starfield, B.Sibbald // *Annals of Family Medicine*. – 2009. – Vol. 7 (4). – P.357–363.
356. Vallero, D. *Fundamentals of Air Pollution (Fifth Edition)* / D.Vallero. – Academic Press, 2014. – 996 p.
357. Van Well, C. Comorbidity and guidelines: conflicting interests / C. Van Well, F.G.Schellevis // *Lancet*. – 2006. – Vol. 367. – P.550–551.

358. [Wang, Y.](#) Toxicity of inhaled particulate matter on the central nervous system: neuroinflammation, neuropsychological effects and neurodegenerative disease / Y.Wang, L.Xiong, M.Tang // [J. Appl. Toxicol.](#) – 2017. – Vol. 37 (6). – P. 644–667.
359. West, J.J. What we breathe impacts our health: improving understanding of the link between air pollution and health / J.J.West, A.Cohen, F.Dentener // *Environ. Sci. Technol.* – 2016. – Vol. 50 (10). – P. 4895–4904. – DOI: 10.1021/acs.est.5b03827.
360. WHO guidelines for indoor air quality: household fuel combustion [Электронный ресурс]. – World Health Organization, Geneva, 2014. – URL: <https://www.who.int/airpollution/publications/household-fuel-combustion/en/> (дата обращения 29.01.2019).
361. WHO releases country estimates on air pollution exposure and health impact [Электронный ресурс]. – Geneva, 2016. – URL: <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2016/air-pollution-estimates/en/> (дата обращения 29.01.2019).
362. WHO housing and health guidelines [Электронный ресурс]. – Geneva: World Health Organization, 2018. – 149 p. – URL: <http://www.who.int/iris/handle/10665/276001> (дата обращения 29.01.2019).
363. Ying, Z. Synergistic vascular effect of airborne particulate matter and nickel in a mouse model / Z.Ying, X.Xu, M.A.Chen // *Toxicol. Sci.* – 2013. – Vol. 135. – № 1. – P. 72–80.
364. Zhang, K. Air pollution and health risk due to vehicle traffic / K.Zhang, S.Batterman // *Science of The Total Environment.* – 2013. – Vol. 450–451. – P.307–316.
365. Zinc, copper, and blood pressure: Human population studies / W.E.Carpenter [et al.] // *Med. Sci. Monit.* – 2013. – Vol. 19. – P. 1–8.

ПРИЛОЖЕНИЕ А

Таблица А.1 – Результаты лабораторных исследований крови у детей, проживающих в условиях многокомпонентного загрязнения атмосферного воздуха преимущественно органическими ароматическими соединениями и взвешенными веществами, и группы сравнения

Вид анализа	Показатель	Физиол. норма	Средний показатель в группе наблюдения А (M±m)	Доля проб с отклонением от норматива, %		Достоверность различий с физиол. нормой (p≤0,05)	Средний показатель в группе сравнения К (M±m)	Доля проб с отклонением от норматива, %		Достоверность различий между группами (p≤0,05)
				ниже нормы	выше нормы			ниже нормы	выше нормы	
Общий анализ крови	СОЭ, мм/час	1–10	7,89±0,24	0	20.2	В норме	7,92±0,49	0	20,8	0,96
	Эритроциты, 10 ¹² /дм ³	4,0–5,2	4,61±0,016	3.1	3.1	В норме	4,71±0,032	0	3,1	0,0046
	Гемоглобин, г/дм ³	115–155	130,01±0,44	4.9	5.1	В норме	128,75±0,76	3,1	6,2	0,19
	Цветной показатель, пг	24–30	28,0±0,09	0.5	0.5	В норме	27,18±0,16	3,1	1,0	0,0001
	Ретикулоциты, %	0,2–0,7	0,4±0,006	0.3	1.0	В норме	0,38±0,013	0	1,0	0,11
	Тромбоциты, 10 ⁹ /дм ³	180–320	304,08±3,1	0.3	35.8	В норме	314,55±6,25	1,0	41,7	0,13
	Лейкоциты, 10 ⁹ /дм ³	5,5–7,0	6,75±0,09	14.6	42.2	В норме	6,72±0,22	25,0	35,4	0,86
	Эозинофилы, %	0–3	4,76±0,17	0	55.8	0,0001	4,61±0,27	0	63,5	0,68
	Абсолютное число эозинофилов, 10 ⁹ /дм ³	150–350	319,0±11,77	0.3	33.2	В норме	314,5±21,65	0	33,3	0,86
	Базофилы, %	0–1	0,06±0,014	0	0.8	В норме	0,03±0,018	0	0	0,29
	Нейтрофилы палочкоядерные, %	0–3	1,23±0,025	0	0.5	В норме	1,65±0,35	0	3,1	0,02
	Нейтрофилы сегментоядерные, %	37–50	45,85±0,43	58.6	22.8	В норме	44,37±0,92	51,0	29,2	0,13
	Лимфоциты, %	36–50	41,4±0,39	29.2	47.3	В норме	42,71±0,93	35,4	39,6	0,16
	Моноциты, %	4–6	6,65±0,08	2.6	70.6	0,001	6,96±0,20	0	65,6	0,12
	Плазматические клетки, %	0–3	0,013±0,007	0	1.0	В норме	0,0±0,0	0	0	0,35
	Эозинофильно–лимфоцитарный индекс, у.е.	0,015–0,02	0,11±0,004	0	94.9	0,0001	0,12±0,01	1,0	97,9	0,34
	Индекс алергизации, у.е.	0,8–2,0	1,95±0,06	2.4	32.8	В норме	1,8±0,08	0	31,8	0,006
	Индекс соотношения лимфоцитов и моноцитов, у.е.	4,75–5,93	6,63±0,12	14.5	47.3	В норме	6,15±0,36	20,5	45,5	0,011
	Анизоцитоз, усл. ед.	0–0	0,018±0,008	0	1.5	0,0001	0,031±0,018	0	3,1	0,45
МСНС, г/дм ³	322–368	342,26±1,27	16.1	7.9	В норме	346,46±3,79	5,2	10,4	0,19	

Вид анализа	Показатель	Физиол. норма	Средний показатель в группе наблюдения А (M±m)	Доля проб с отклонением от норматива, %		Достоверность различий с физиол. нормой (p≤0,05)	Средний показатель в группе сравнения К (M±m)	Доля проб с отклонением от норматива, %		Достоверность различий между группами (p≤0,05)
				ниже нормы	выше нормы			ниже нормы	выше нормы	
Общий анализ крови	НСТ, %	31–45	38,7±0,24	1.8	3.6	В норме	36,68±0,32	3,2	2,1	0,007
	MCV, фл	76–91	82,57±0,36	13.0	11.2	В норме	78,08±0,54	19,8	2,1	0,0001
	MPV, фл	8,8–9,2	7,85±0,03	90.5	2.6	0,0001	7,80±0,08	90,6	4,2	0,49
	RDWc, %	11,5–14,5	11,87±0,06	34.3	2.8	В норме	15,39±3,45	37,5	4,2	0,039
	Метгемоглобин, г%	0,06–0,24	0,17±0,024	2.9	17.1	В норме	0,11±0,02	35,7	7,1	0,11
Биохимический анализ сыворотки крови	Глюкоза, ммоль/дм ³	3,33–5,55	4,42±0,04	27.1	5.7	В норме	4,27±0,10	26,0	2,1	0,14
	Общий белок, г/дм ³	60–80	71,84±0,25	0	2.4	В норме	70,61±0,64	5,7	2,3	0,033
	Альбумины, г/дм ³	35–50	45,23±1,44	0.4	1.8	В норме	43,92±0,38	1,6	0	0,68
	Общий билирубин, мкмоль/дм ³	0–18,8	10,09±0,27	0	5.4	В норме	8,37±0,62	0	2,7	0,011
	Прямой билирубин, мкмоль/дм ³	0–4,3	2,94±0,26	0	7.5	В норме	2,26±0,14	0	5,8	0,27
	АЛАТ, Е/дм ³	5–42	16,12±0,41	0.8	1.3	В норме	16,28±0,91	0	0	0,37
	АСАТ, Е/дм ³	6–37	32,39±0,96	0	14.4	В норме	36,13±1,74	0	34,4	0,008
	γ-Глутамилтрансфераза, Е/дм ³	5–27	16,44±0,47	0	0	В норме	21,04±2,42	0	6,1	0,0003
	Щелочная фосфатаза, Е/дм ³	71–645	355,2±6,04	0	2.6	В норме	325,08±9,17	1,0	0	0,44
	α-амилаза, Е/дм ³	0–225	83,39±3,16	0	4.8	В норме	59,0±4,11	0	3,3	0,0001
	Железо, мкмоль/дм ³	6,6–28	18,01±0,36	2.8	8.9	В норме	17,05±0,60	0	2,1	0,22
	ОЖСС, ммоль/дм ³	49–69	57,56±0,82	17.2	7.8	В норме	62,09±1,07	0	14,7	0,006
	НЖСС, ммоль/дм ³	32–46	38,81±1,00	23.3	22.4	В норме	42,88±1,14	2,9	26,5	0,039
	Трансферрин, мг/дм ³	203–360	263,8±2,92	0	0	В норме	293,5±8,74	0	0	0,0006
	КФК, Е/дм ³	24–190	139,8±9,44	0.4	10.9	В норме	120,14±7,52	0	3,4	0,0013
	Глутатионредуктаза, Е/л	42–80	67,5±6,5	0	0	В норме	80,6±2,15	0	46,7	0,05
	Триглицериды, ммоль/дм ³	0,3–1,7	0,79±0,03	6.4	6.4	В норме	0,89±0,06	0	4,6	0,15
	Холестерин общий, ммоль/дм ³	3,11–5,44	4,05±0,06	12.2	4.3	В норме	4,21±0,11	9,6	9,6	0,15
	Холестерин ЛПВП, ммоль/дм ³	0,8–2,2	1,56±0,026	1.6	3.2	В норме	1,31±0,04	4,6	1,5	0,0001
	Холестерин ЛПНП, ммоль/дм ³	1,55–3,9	2,17±0,05	17.6	1.1	В норме	2,53±0,12	10,6	12,1	0,001
	Холестерин ЛПОНП, ммоль/дм ³	0	0,30±0,03	0	100	0,0001	0±0	–	–	–
	Индекс атерогенности, у.е.	0	1,31±0,14	0	100	0,0001	0±0	–	–	–
	Аполипопротеин А1, г/дм ³	0,86–1,79	1,55±0,04	1.4	25.5	В норме	1,22±0,05	0	0	0,013
Аполипопротеин В, г/дм ³	0,48–1,25	0,64±0,012	15.2	0.7	В норме	0,64±0,04	6,7	0	0,92	

Вид анализа	Показатель	Физиол. норма	Средний показатель в группе наблюдения А (M±m)	Доля проб с отклонением от норматива, %		Достоверность различий с физиол. нормой (p≤0,05)	Средний показатель в группе сравнения К (M±m)	Доля проб с отклонением от норматива, %		Достоверность различий между группами (p≤0,05)
				ниже нормы	выше нормы			ниже нормы	выше нормы	
Биохимический анализ сыворотки крови	АпоВ/АпоА1, г/дм ³	0,52–0,73	0,45±0,013	65.7	6.4	В норме	0,53±0,04	73,3	6,7	0,049
	Мочевина, ммоль/дм ³	1,8–8,3	4,44±0,13	0.3	0.3	В норме	5,58±1,09	0	0	0,033
	Натрий, ммоль/дм ³	135–147	137,11±0,57	14.6	0	В норме	137,57±0,48	16,7	1,8	0,71
	Калий, ммоль/дм ³	3,6–5,5	4,29±0,026	0.8	0	В норме	4,28±0,06	3,7	0	0,87
	Na/K коэффициент	30–50	32,35±0,17	15.8	0	В норме	32,54±0,42	18,5	0	0,66
	Кальций, ммоль/дм ³	2,02–2,6	2,4±0,008	0.7	3.2	В норме	2,32±0,02	0	0	0,0001
	Ионизированный кальций, ммоль/л	1,03–1,1	1,21±0,012	0	97.9	0,0001	1,13±0,005	0	78,0	0,0001
	СРБ высокочувствительный, мг/дм ³	0–3	4,30±0,14	0	76.7	0,07	3,60±0,17	0	81,0	0,005
	МДА, мкмоль/см ³	1,8–2,5	3,08±0,07	0.5	62.6	0,0001	3,11±0,09	0	73,3	0,87
	АОА, %	36,2–38,6	34,13±0,37	60.9	26.9	0,0001	34,34±1,31	64,3	28,6	0,86
Иммуноферментный анализ сыворотки крови	Гидроперекись липидов, мкмоль/дм ³	0–350	344,21±6,80	0	53.0	В норме	273,06±13,1	0	14,3	0,0001
	ГлСТ, нг/мл	110–290	141,47±19,71	38.9	5.6	В норме	189,51±16,71	13,6	13,6	0,0004
	ГлПО, нг/см ³	27,5–54,7	33,89±0,69	19.8	0.8	В норме	40,79±2,37	0	9,1	0,0001
	СОД, нг/см ³	45,9–98,3	33,07±1,28	81.1	0	0,0001	47,12±5,57	36,4	0	0,0001
	Общая антиоксидантная способность, мкмоль/дм ³	280–320	278,59±15,89	43.8	2.5	0,85	302,67±8,96	36,7	36,7	0,0073
	Лептин, нг/мл	0,5–13,8	11,29±2,52	0	0	В норме	4,76±1,48	0	12,5	0,0001
	ИФР–1, нг/см ³	20–250	125,23±11,54	15.8	0	В норме	149,85±10,62	0	16,7	0,0016
	С–пептид, нг/мл	0,5–3,2	2,15±0,38	0	18.2	В норме	2,62±0,15	0	0	0,021
	Оксид азота, мкмоль/дм ³	39–116,8	38,01±2,55	71.8	0.8	0,99	81,49±5,37	15,9	18,2	0,0001
	Индекс эозинофилии, %	0–13	6,60±1,13	0	14.5	В норме	1,79±0,87	0	5,1	0,044
Биохимический анализ мочи	Дельта–аминолевулиновая кислота, мкмоль/см ³	0,001–0,013	0,02±0,0015	0	55.9	В норме	0,014±0,0008	0	60,5	0,0001

Вид анализа	Показатель	Физиол. норма	Средний показатель в группе наблюдения А (M±m)	Доля проб с отклонением от норматива, %		Достоверность различий с физиол. нормой (p≤0,05)	Средний показатель в группе сравнения К (M±m)	Доля проб с отклонением от норматива, %		Достоверность различий между группами (p≤0,05)
				ниже нормы	выше нормы			ниже нормы	выше нормы	
Иммунологический анализ крови	Абсолютный фагоцитоз, 10 ⁹ /дм ³	0,964–2,988	2,05±0,05	8.0	13.9	В норме	2,14±0,12	6,8	16,4	0,48
	Процент фагоцитоза, %	35–60	50,69±0,73	12.9	25.3	В норме	51,08±1,74	19,2	30,1	0,83
	Фагоцитарное число, у.е.	0,8–1,2	0,97±0,02	37.9	21.5	В норме	0,89±0,04	38,4	23,3	0,0004
	Фагоцитарный индекс, у.е.	1,5–2	1,87±0,015	7.5	23.8	В норме	1,71±0,03	16,4	12,3	0,00003
	IgA, г/дм ³	0,98–1,35	1,45±0,02	27.5	38.9	0,0001	1,39±0,04	18,7	47,2	0,008
	IgM, г/дм ³	1,32–1,82	1,39±0,016	45.2	18.4	В норме	1,26±0,03	63,7	14,3	0,00026
	IgG, г/дм ³	9,13–10,75	10,7±0,11	39.6	29.5	В норме	10,2±0,19	43,9	31,9	0,022
	отн.число CD3+–лимфоцитов, %	55–84	69,27±1,09	4.1	0	В норме	71,78±1,57	0	0	0,0056
	абс.число CD3+–лимфоцитов, 10 ⁹ /дм ³	0,69–2,54	2,05±0,09	0	4.1	В норме	2,07±0,25	0	11,1	0,92
	отн.число CD3+CD4+–лимфоцитов, %	31–60	36,59±0,88	10.2	0	В норме	37,44±2,27	0	0	0,71
	абс.число CD3+CD4+–лимфоцитов, 10 ⁹ /дм ³	0,41–1,59	1,09±0,05	0	4.1	В норме	1,06±0,09	0	0	0,74
	отн.число CD3+CD8+–лимфоцитов, %	13–41	25,39±0,74	0	0	В норме	27,33±1,22	0	0	0,039
	абс.число CD3+CD8+–лимфоцитов, 10 ⁹ /дм ³	0,19–1,14	0,76±0,04	0	10.2	В норме	0,81±0,12	0	11,1	0,67
	CD4+/CD8+–лимфоциты, у.е.	0,8–3,0	1,51±0,12	10.5	0	В норме	1,41±0,32	0	0	0,51
	отн.число CD19+–лимфоцитов, %	6–25	15,14±0,79	0	4.1	В норме	12,89±1,05	0	0	0,0004
	абс.число CD19+–лимфоцитов, 10 ⁹ /дм ³	0,09–0,66	0,46±0,03	0	10.2	В норме	0,37±0,04	0	0	0,0002
	отн.число CD16+56+–лимфоцитов, %	5–27	10,31±0,66	6.1	0	В норме	10,78±0,85	0	0	0,77
	абс.число CD16+56+–лимфоцитов, 10 ⁹ /дм ³	0,09–0,59	0,32±0,02	4.1	6.1	В норме	0,30±0,03	0	0	0,82
	отн.число CD3+25+–лимфоцитов, %	5–12	4,08±0,38	53.8	0	0,0001	5,50±0,87	25,0	0	0,014
	абс.число CD3+25+–лимфоцитов, 10 ⁹ /дм ³	0,1–0,3	0,13±0,02	30.8	0	В норме	0,19±0,01	0	0	0,0001
	отн.число CD3+95+–лимфоцитов, %	15–25	13,0±1,31	61.5	0	0,012	15,75±0,48	0	0	0,0005
абс.число CD3+95+–лимфоцитов, 10 ⁹ /дм ³	0,4–0,7	0,44±0,08	69.2	7.7	В норме	0,59±0,07	25,0	0	0,0041	
p53, %	1,2–1,8	1,07±0,26	57.1	28.6	0,24	1,59±0,22	0	50,0	0,0028	
TNFR,%	1–1,5	0,85±0,19	71.4	14.3	0,07	1,06±0,24	0	0	0,032	
Vcl–2, %	1–1,5	0,40±0,14	85.7	0	0,0001	0,69±0,21	0	0	0,0028	

Вид анализа	Показатель	Физиол. норма	Средний показатель в группе наблюдения А (M±m)	Доля проб с отклонением от норматива, %		Достоверность различий с физиол. нормой (p≤0,05)	Средний показатель в группе сравнения К (M±m)	Доля проб с отклонением от норматива, %		Достоверность различий между группами (p≤0,05)
				ниже нормы	выше нормы			ниже нормы	выше нормы	
Иммуноферментный анализ крови	IgE общий, МЕ/см ³	0–49,9	211,09±16,46	0	52,9	0,0001	171,35±23,33	0	55,4	0,0061
	IgA секреторный, мг/л	300–700	296,85±11,65	39,8	0	0,60	408,59±15,17	14,3	0	0,0001
	IgE специфический к формальдегиду, МЕ/мл	0–1,5	0,09±0,04	0	0	В норме	0,08±0,02	0	0	0,64
	ЦИК, %	0–120	48,1±4,69	0	0	В норме	63,0±4,78	0	0	0,0001
	ИЛ-1β, пг/см ³	0–11	1,04±0,18	0	0	В норме	0,10±0	0	0	0,0001
	ИЛ-4, пг/см ³	0–4	0,68±0,40	0	6,3	В норме	0,48±0,27	0	0	0,36
	ИЛ-6, пг/см ³	0–10	2,95±1,98	0	6,3	В норме	0,39±0,28	0	0	0,0001
	ИЛ-8, пг/см ³	0–10	6,19±2,06	0	6,7	В норме	7,12±1,71	0	0	0,44
	ИЛ-10, пг/см ³	0–20	6,61±1,81	0	6,3	В норме	9,75±2,07	0	0	0,0001
	ИЛ-17, пг/см ³	0–5	0,66±0,04	0	0	В норме	0,96±0,11	0	0	0,0001
	IFN-γ, пг/см ³	0–15	3,09±0,79	0	0	В норме	0,82±0,52	0	0	0,0001
	КЭА, нг/см ³	0–2,9	1,32±0,20	0	6,4	В норме	0,72±0,06	0	0	0,0001
	АФП, нг/см ³	0,01–12,5	0,42±0,12	0	0	В норме	0,57±0,10	0	0	0,05
	VEGF, пг/мл	10–700	222,28±34,03	0	0	В норме	327,79±38,5	3,5	3,5	0,001
	TNF-α, пг/см ³	0–6	1,99±0,56	0	5,7	В норме	0,89±0,15	0	0	0,0003
	Кортизол, нмоль/см ³	150–660	413,86±16,86	3,1	15,5	В норме	427,15±24,26	3,4	5,1	0,37
	АКТГ, пг/мл	8,3–57,8	36,55±3,65	4,3	14,9	В норме	18,18±1,52	2,6	0	0,0005
	Серотонин, нг/см ³	40–450	260,23±14,22	1,9	3,7	В норме	223,16±19,35	0	20,0	0,0025
	Гамма-аминомасляная кислота, мкмоль/дм ³	0,039–0,319	0,09±0,01	0	0	В норме	0,16±0,04	0	20	0,001
	T4 свободный, пмоль/дм ³	10–25	15,50±0,25	1,4	1,4	В норме	15,54±0,31	0	0	0,84
ТТГ, мкМЕ/см ³	0,3–4	2,15±0,16	0	2,8	В норме	1,75±0,10	0	0	0,0001	
СА-19-9, ед/мл	0–35	9,60±1,57	0	5,9	В норме	12,57±2,01	0	4,4	0,02	
СА 72-4, ед/мл	0–6	0,89±0,29	0	0	В норме	2,09±0,77	0	2,4	0,0044	
M20, ед/мл	0–10	2,07±0,27	0	0	В норме	1,69±0,43	0	0	0,12	
M22, ед/мл	0–30	12,92±1,78	0	16,7	В норме	8,19±1,37	0	0	0,0001	

Таблица А.2 – Результаты лабораторных исследований крови у детей, проживающих в условиях многокомпонентного загрязнения атмосферного воздуха преимущественно металлами, и группы сравнения

Вид анализа	Показатель	Физиол. норма	Средний показатель в группе наблюдения Б (M±m)	Доля проб с отклонением от норматива, %		Достоверность различий с физ. нормой (p≤0,05)	Средний показатель в группе сравнения К (M±m)	Доля проб с отклонением от норматива, %		Достоверность различий между группами (p≤0,05)
				ниже нормы	выше нормы			ниже нормы	выше нормы	
Общий анализ крови	СОЭ, мм/час	1–10	6,64±0,26	0	14,6	В норме	7,92±0,49	0	20,8	0,014
	Эритроциты, 10 ¹² /дм ³	4,0–5,2	4,54±0,02	2,5	2,1	В норме	4,71±0,032	0	3,1	0,0001
	Гемоглобин, г/дм ³	115–155	126,69±0,68	7,1	6,7	В норме	128,75±0,76	3,1	6,2	0,08
	Цветной показатель, пг	24–30	27,58±0,11	3,3	0,8	В норме	27,18±0,16	3,1	1,0	0,046
	Ретикулоциты, %	0,2–0,7	0,42±0,01	0	0,5	В норме	0,38±0,013	0	1,0	0,009
	Тромбоциты, 10 ⁹ /дм ³	180–320	307,58±3,84	0,4	37,5	В норме	314,55±6,25	1,0	41,7	0,34
	Лейкоциты, 10 ⁹ /дм ³	5,5–7,0	6,81±0,11	12,1	43,7	В норме	6,72±0,22	25,0	35,4	0,66
	Эозинофилы, %	0–3	5,02±0,29	0	56,3	0,0001	4,61±0,27	0	63,5	0,41
	Абсолютное число эозинофилов, 10 ⁹ /дм ³	150–350	342,7±20,71	0,4	31,7	В норме	314,5±21,65	0	33,3	0,43
	Базофилы, %	0–1	0,07±0,018	0	0,4	В норме	0,03±0,018	0	0	0,19
	Нейтрофилы палочкоядерные, %	0–3	1,25±0,03	0	0	В норме	1,65±0,35	0	3,1	0,08
	Нейтрофилы сегментоядерные, %	37–50	46,43±0,55	42,1	3,3	В норме	44,37±0,92	51,0	29,2	0,05
	Лимфоциты, %	36–50	40,62±0,54	45,8	32,9	В норме	42,71±0,93	35,4	39,6	0,045
	Моноциты, %	4–6	6,58±0,11	3,8	61,3	0,0001	6,96±0,20	0	65,6	0,08
	Плазматические клетки, %	0–3	0,012±0,009	0	0	В норме	0,0±0,0	0	0	0,39
	Эозинофильно–лимфоцитарный индекс, у.е.	0,015–0,02	0,12±0,01	0,4	95,4	0,0001	0,12±0,01	1,0	97,9	0,81
	Индекс алергизации, у.е.	0,8–2,0	1,99±0,11	1,4	33,6	В норме	1,8±0,08	0	31,8	0,008
	Индекс соотношения лимфоцитов и моноцитов, у.е.	4,75–5,93	6,32±0,19	45,0	39,3	0,001	6,15±0,36	20,5	45,5	0,40
	Анизоцитоз, усл. ед.	0–0	0,1±0,02	0	5,8	0,0001	0,031±0,018	0	3,1	
	Гематокрит (HCT), %	31–45	36,4±0,22	3,8	1,7	В норме	36,68±0,32	3,2	2,1	0,49
Средняя концентрация гемоглобина внутри эритроцита (MCHC), г/дм ³	322–368	346,97±1,21	8,3	10,8	В норме	346,46±3,79	5,2	10,4	0,87	
Средний объем эритроцита (MCV), фл	76–91	80,26±0,39	17,5	4,6	В норме	78,08±0,54	19,8	2,1	0,002	
Средний объем тромбоцитов (MPV), фл	8,8–9,2	7,8±0,04	91,7	2,1	0,0001	7,80±0,08	90,6	4,2	0,64	

Вид анализа	Показатель	Физиол. норма	Средний показатель в группе наблюдения Б (M±m)	Доля проб с отклонением от норматива, %		Достоверность различий с физ. нормой (p≤0,05)	Средний показатель в группе сравнения К (M±m)	Доля проб с отклонением от норматива, %		Достоверность различий между группами (p≤0,05)
				ниже нормы	выше нормы			ниже нормы	выше нормы	
	Анизоцитоз эритроцитов (RDWc), %	11,5–14,5	11,96±0,08	33.8	2.9	В норме	15,39±3,45	37,5	4,2	0,12
Биохимический анализ сыворотки крови	Глюкоза, ммоль/дм ³	4,2–6,4	4,19±0,06	12.8	6.6	В норме	4,27±0,10	26,0	2,1	0,17
	Общий белок, г/дм ³	60–80	70,71±0,26	0	2.9	В норме	70,61±0,64	5,7	2,3	0,77
	Альбумины, г/дм ³	35–50	46,02±2,44	0	0.6		43,92±0,38	1,6	0	0,09
	Электрофорез белков: общий белок, г/дм ³	60–80	68,95±0,37	0	0	В норме	70,00±1,14	0	0	0,06
	Электрофорез белков: альбумины, г/дм ³	36–52	40,20±0,22	0	0	В норме	39,91±0,61	0	0	0,33
	Электрофорез белков: α1–глобулины, г/дм ³	1–4	2,13±0,04	0	0	В норме	2,08±0,15	0	0	0,48
	Электрофорез белков: α2–глобулины, г/дм ³	5–12	7,42±0,18	1.1	0	В норме	6,96±0,60	18,2	0	0,11
	Электрофорез белков: β–глобулины, г/дм ³	5–11	9,19±0,20	0	18.2	В норме	8,91±0,54	18,2	0	0,29
	Электрофорез белков: γ–глобулины, г/дм ³	5–17	9,98±0,24	0	0	В норме	11,48±0,72	0	9,1	0,0001
	Общий билирубин, мкмоль/дм ³	0–18,8	10,11±0,27	0	4.9	В норме	8,37±0,62	0	2,7	0,0001
	Прямой билирубин, мкмоль/дм ³	0–4,3	2,59±0,07	0	7.9	В норме	2,26±0,14	0	5,8	0,0001
	АЛАТ, Е/дм ³	5–42	17,29±0,39	0	0.4	В норме	16,28±0,91	0	0	0,044
	АСАТ, Е/дм ³	6–37	35,97±0,59	0	36.4	В норме	36,13±1,74	0	34,4	0,86
	γ–Глутамилтрансфераза, Е/дм ³	5–27	13,67±3,93	0	0	В норме	21,04±2,42	0	6,1	0,0008
	Щелочная фосфатаза, Е/дм ³	71–645	315,39±6,55	0	1.6	В норме	325,08±9,17	1,0	0	0,08
	α–амилаза, Е/дм ³	0–225	69,91±5,09	0	3.0	В норме	59,0±4,11	0	3,3	0,0011
	Железо, мкмоль/дм ³	6,6–28	17,95±0,89	2.5	6.6	В норме	17,05±0,60	0	2,1	0,09
	ОЖСС, ммоль/дм ³	49–69	64,80±1,14	3.9	28.9	В норме	62,09±1,07	0	14,7	0,0007
	НЖСС, ммоль/дм ³	32–46	49,34±1,32	3.9	53.9	0,0001	42,88±1,14	2,9	26,5	0,0001
	Трансферрин, мг/дм ³	203–360	275,31±3,64	0	2.2	В норме	293,5±8,74	0	0	0,0001
Коэффициент насыщения трансферрина, %	13,5–41	22,79±1,21	11.3	3.8	В норме	27,50±1,73	3,8	11,5	0,0001	
КФК, Е/дм ³	24–190	126,74±9,55	0	15.1	В норме	120,14±7,52	0	3,4	0,28	

Вид анализа	Показатель	Физиол. норма	Средний показатель в группе наблюдения Б (M±m)	Доля проб с отклонением от норматива, %		Достоверность различий с физ. нормой (p≤0,05)	Средний показатель в группе сравнения К (M±m)	Доля проб с отклонением от норматива, %		Достоверность различий между группами (p≤0,05)
				ниже нормы	выше нормы			ниже нормы	выше нормы	
Биохимический анализ сыворотки крови	Глутатионредуктаза, Е/л	42–80	71,22±1,09	0	5.4	В норме	80,6±2,15	0	46,7	0,0001
	Каталаза, ммоль/дм ³ *мин	207–290	236,2±14,62	50.0	26.7	В норме	235,39±14,64	22,2	44,4	0,94
	Триглицериды, ммоль/дм ³	0,3–1,7	0,73±0,08	8.3	2.1	В норме	0,89±0,06	0	4,6	0,0017
	Холестерин общий, ммоль/дм ³	3,11–5,44	3,91±0,06	13.5	0.7	В норме	4,21±0,11	9,6	9,6	0,008
	Холестерин ЛПВП, ммоль/дм ³	0,8–2,2	1,33±0,03	2.1	2.8	В норме	1,31±0,04	4,6	1,5	0,43
	Холестерин ЛПНП, ммоль/дм ³	1,55–3,9	2,29±0,05	10.4	0	В норме	2,53±0,12	10,6	12,1	0,027
	Холестерин ЛПОНП, ммоль/дм ³	0	0,17±0,08	100	0	0,0001	0±0	–	–	–
	Индекс атерогенности	0	1,14±0,27	100	0	0,0001	0±0	–	–	–
	Аполипопротеин А1, г/дм ³	0,86–1,79	1,61±0,06	0	27.1	В норме	1,22±0,05	0	0	0,0001
	Аполипопротеин В, г/дм ³	0,48–1,25	0,64±0,02	10.4	0	В норме	0,64±0,04	6,7	0	1,0
	АпоВ/АпоА1, г/дм ³	0,52–0,73	0,42±0,02	83.3	4.2	0,0001	0,53±0,04	73,3	6,7	0,0001
	Мочевина, ммоль/дм ³	1,8–8,3	4,78±0,27	0	0.6	В норме	5,58±1,09	0	0	0,15
	Натрий, ммоль/дм ³	135–147	134,59±2,59	9.4	1.9	В норме	137,57±0,48	16,7	1,8	0,025
	Калий, ммоль/дм ³	3,6–5,5	4,21±0,05	3.8	0	В норме	4,28±0,06	3,7	0	0,07
	Na/K коэффициент	30–50	32,92±0,37	11.3	0	В норме	32,54±0,42	18,5	0	0,18
	Кальций, ммоль/дм ³	2,02–2,6	2,35±0,01	0	1.2	В норме	2,32±0,02	0	0	0,008
	Ионизированный кальций, ммоль/л	1,03–1,1	1,19±0,006	0	95.5	0,0001	1,13±0,005	0	78,0	0,0001
	СРБ высокочувствительный, мг/дм ³	0–3	2,75±0,26	0	42.9	В норме	3,60±0,17	0	81,0	0,0001
	МДА, мкмоль/см ³	1,8–2,5	2,85±0,05	0	52.8	0,0001	3,11±0,09	0	73,3	0,01
АОА, %	36,2–38,6	35,35±0,45	56.1	30.5	0,0001	34,34±1,31	64,3	28,6	0,14	
Иммуноферментный анализ сыворотки крови	Гидроперекись липидов, мкмоль/дм ³	0–350	464,17±16,9	0	74.1	В норме	273,06±13,1	0	14,3	0,0001
	ГлСТ, нг/мл	110–290	151,81±11,3	32.7	9.6	В норме	189,51±16,71	13,6	13,6	0,0003
	ГлПО, нг/см ³	27,5–54,7	33,56±0,61	16.3	0	В норме	40,79±2,37	0	9,1	0,0001
	СОД, нг/см ³	45,9–98,3	38,10±1,40	72.5	0.7	0,0001	47,12±5,57	36,4	0	0,0001
	ОАС, мкмоль/дм ³	280–320	205,63±6,86	88.9	3.7	0,0001	302,67±8,96	36,7	36,7	0,0001
	Лептин, нг/мл	0,5–13,8	3,00±0,29	12.7	1.7	В норме	4,76±1,48	0	12,5	0,007
	ИФР–1, нг/см ³	20–250	139,22±1,35	0	0	В норме	149,85±10,62	0	16,7	0,017
	С–пептид, нг/мл	0,5–3,2	4,74±0,69	0	48.7	0,0001	2,62±0,15	0	0	0,0001

Вид анализа	Показатель	Физиол. норма	Средний показатель в группе наблюдения Б (M±m)	Доля проб с отклонением от норматива, %		Достоверность различий с физ. нормой (p≤0,05)	Средний показатель в группе сравнения К (M±m)	Доля проб с отклонением от норматива, %		Достоверность различий между группами (p≤0,05)
				ниже нормы	выше нормы			ниже нормы	выше нормы	
Иммуноферментный анализ	Гомоцистеин, мкмоль/л	0–5,0	7,81±0,71	0	80,0	0,0001	4,89±0,40	0	50,0	0,0001
	цАМФ, пмоль/л	5,9–10,9	5,89±0,99	77,4	14,2	0,97	8,14±1,22	44,4	22,2	0,0047
	цГМФ, пмоль/л	1,5–5,4	4,42±0,23	1,9	16,9	В норме	3,68±0,26	4,4	6,7	0,0001
	Оксид азота, мкмоль/дм ³	39–116,8	131,21±8,76	0	62,5	В норме	81,49±5,37	15,9	18,2	0,0001
	8–гидрокси–2–деоксигуанозин, нг/мл	87,4–281,6	162,13±9,79	10,3	2,6	В норме	135,99±8,40	13,2	5,3	0,0001
	Индекс эозинофилии, %	0–13	8,7±1,66	0	20,2	В норме	1,79±0,87	0	5,1	0,029
Биохимический анализ мочи	Дельта–аминолевулиновая кислота, мкмоль/см ³	0,001–0,013	0,01±0,0009	0	36,5	0,0001	0,014±0,0008	0	60,5	0,0001
Иммунологический анализ крови	Абсолютный фагоцитоз, 10 ⁹ /дм ³	0,964–2,988	2,28±0,07	3,3	20,7	В норме	2,14±0,12	6,8	16,4	0,29
	Процент фагоцитоза, %	35–60	54,39±0,79	7,4	33,1	В норме	51,08±1,74	19,2	30,1	0,0006
	Фагоцитарное число, у.е.	0,8–1,2	1,03±0,02	23,6	25,2	В норме	0,89±0,04	38,4	23,3	0,0066
	Фагоцитарный индекс, у.е.	1,5–2	1,86±0,02	9,9	26,0	В норме	1,71±0,03	16,4	12,3	0,00032
	IgA, г/дм ³	1,3–1,88	1,28±0,02	35,9	25,1	0,05	1,39±0,04	18,7	47,2	0,007
	IgM, г/дм ³	1,16–1,36	1,33±0,02	51,2	16,5	В норме	1,26±0,03	63,7	14,3	0,0001
	IgG, г/дм ³	9,45–10,63	10,15±0,12	43,8	26,9	В норме	10,2±0,19	43,9	31,9	0,91
	отн. число CD3+–лимфоцитов, %	55–84	67,93±0,72	1,4	0	В норме	71,78±1,57	0	0	0,0001
	абс. число CD3+–лимфоцитов, 10 ⁹ /дм ³	0,69–2,54	1,87±0,07	1,4	13,7	В норме	2,07±0,25	0	11,1	0,08
	отн. число CD3+CD4+–лимфоцитов, %	31–60	36,39±0,73	16,4	0	В норме	37,44±2,27	0	0	0,64
	абс. число CD3+CD4+–лимфоцитов, 10 ⁹ /дм ³	0,41–1,59	1,01±0,04	2,7	8,2	В норме	1,06±0,09	0	0	0,73
	отн. число CD3+CD8+–лимфоцитов, %	13–41	25,27±0,76	1,4	1,4	В норме	27,33±1,22	0	0	0,36
	абс. число CD3+CD8+–лимфоцитов, 10 ⁹ /дм ³	0,19–1,14	0,71±0,04	1,4	6,9	В норме	0,81±0,12	0	11,1	0,42
	CD4+/CD8+–лимфоциты, у.е.	0,8–3,0	1,55±0,12	6,8	0	В норме	1,41±0,32	0	0	0,36
отн. число CD19+–лимфоцитов, %	6–25	14,72±0,51	0	0	В норме	12,89±1,05	0	0	0,0008	

Вид анализа	Показатель	Физиол. норма	Средний показатель в группе наблюдения Б (M±m)	Доля проб с отклонением от норматива, %		Достоверность различий с физ. нормой (p≤0,05)	Средний показатель в группе сравнения К (M±m)	Доля проб с отклонением от норматива, %		Достоверность различий между группами (p≤0,05)
				ниже нормы	выше нормы			ниже нормы	выше нормы	
Иммунологический анализ крови	абс.число CD19+–лимфоцитов, 10 ⁹ /дм ³	0,09–0,66	0,41±0,02	0	9.6	В норме	0,37±0,04	0	0	0,049
	отн.число CD16+56+–лимфоцитов, %	5–27	9,49±0,51	8.2	0	В норме	10,78±0,85	0	0	0,0052
	абс.число CD16+56+–лимфоцитов, 10 ⁹ /дм ³	0,09–0,59	0,27±0,02	4.1	2.7	В норме	0,30±0,03	0	0	0,07
	отн.число CD3+25+–лимфоцитов, %	5–12	6,47±0,37	17.7	2.9	В норме	5,50±0,87	25,0	0	0,0045
	абс.число CD3+25+–лимфоцитов, 10 ⁹ /дм ³	0,1–0,3	0,18±0,01	13.2	5.9	В норме	0,19±0,01	0	0	0,81
	отн.число CD3+95+–лимфоцитов, %	15–25	14,85±0,71	60.3	5.9	В норме	15,75±0,48	0	0	0,023
	абс.число CD3+95+–лимфоцитов, 10 ⁹ /дм ³	0,4–0,7	0,41±0,02	63.2	10.3	В норме	0,59±0,07	25,0	0	0,0001
	p53, %	1,2–1,8	1,92±0,53	45.4	45.4	0,62	1,59±0,22	0	50,0	0,04
	TNFR, %	1–1,5	1,74±0,49	36.4	45.4	0,29	1,06±0,24	0	0	0,011
	Vcl–2, %	1–1,5	0,60±0,12	81.8	0	0,0001	0,69±0,21	0	0	0,14
Иммуноферментный анализ крови	IgE общий, МЕ/см ³	0–49,9	180,17±17,3	0	57.9	0,0001	171,35±23,33	0	55,4	0,55
	IgE специфический к формальдегиду, МЕ/мл	0–1,5	0,07±0,02	0	0	В норме	0,08±0,02	0	0	0,48
	IgE специфический к марганцу, МЕ/см ³	0–1,21	0,23±0,03	0	34.4	В норме	0,51±0,11	0	15,4	0,0001
	IgG к ванадию, у.е.	0–0,11	0,21±0,04	0	34.2	0,0001	0,17±0,06	0	15,4	0,26
	IgG к марганцу, у.е.	0–0,3	0,58±0,09	0	21.5	0,0001	0,38±0,12	0	11,5	0,008
	ЦИК, %	0–120	48,3±11,7	0	0	В норме	63,0±4,78	0	0	0,018
	ИЛ–1β, пг/см ³	0–11	1,72±0,18	0	0	В норме	0,10±0	0	0	0,0001
	ИЛ–4, пг/см ³	0–4	1,17±0,29	0	6.1	В норме	0,48±0,27	0	0	0,0004
	ИЛ–6, пг/см ³	0–10	2,05±0,54	0	9.1	В норме	0,39±0,28	0	0	0,0001
	ИЛ–8, пг/см ³	0–10	8,12±2,66	0	18.2	В норме	7,12±1,71	0	0	0,49
	ИЛ–10, пг/см ³	0–20	5,76±0,21	0	0	В норме	9,75±2,07	0	0	0,0001
	ИЛ–17, пг/см ³	0–5	3,54±1,58	0	7.9	В норме	0,96±0,11	0	0	0,0015
	IFN–γ, пг/см ³	0–15	4,65±1,44	0	15.4	В норме	0,82±0,52	0	0	0,0001
	КЭА, нг/см ³	0–2,9	1,06±0,13	0	3.9	В норме	0,72±0,06	0	0	0,0001
	АФП, нг/см ³	0,01–12,5	0,62±0,06	96.3	0	В норме	0,57±0,10	0	0	0,38
	VEGF, пг/мл	10–700	247,13±25,2	0	2.6	В норме	327,79±38,5	3,5	3,5	0,0007
TNF–α, пг/см ³	0–6	1,04±0,15	0	1.2	В норме	0,89±0,15	0	0	0,15	

Вид анализа	Показатель	Физиол. норма	Средний показатель в группе наблюдения Б (M±m)	Доля проб с отклонением от норматива, %		Достоверность различий с физ. нормой (p≤0,05)	Средний показатель в группе сравнения К (M±m)	Доля проб с отклонением от норматива, %		Достоверность различий между группами (p≤0,05)
				ниже нормы	выше нормы			ниже нормы	выше нормы	
Иммуноферментный анализ крови	Кортизол, нмоль/см ³	140–600	428,57±15,1	0	12.3	В норме	427,15±24,26	3,4	5,1	0,92
	АКТГ, пг/мл	8,3–57,8	29,21±2,58	0	6.5	В норме	18,18±1,52	2,6	0	0,0003
	Серотонин, нг/см ³	40–400	280,82±12,4	0.8	12.2	В норме	223,16±19,35	0	20,0	0,0001
	Гамма–аминомасляная кислота, мкмоль/дм ³	0,039–0,319	0,10±0,01	9.4	3.1	В норме	0,16±0,04	0	20	0,0022
	T4 свободный, пмоль/дм ³	10–25	16,44±0,29	0	0	В норме	15,54±0,31	0	0	0,0001
	ТТГ, мкМЕ/см ³	0,3–4	2,54±0,77	0	1.0	В норме	1,75±0,10	0	0	0,045
	СА–19–9, ед/мл	0–35	14,12±2,33	0	5.0	В норме	12,57±2,01	0	4,4	0,31
	СА 72–4, ед/мл	0–6	1,36±0,24	0	2.4	В норме	2,09±0,77	0	2,4	0,07

Таблица А.3 – Результаты лабораторных исследований крови у детей, проживающих в условиях многокомпонентного загрязнения атмосферного воздуха, содержащего органические предельные спирты, альдегиды, взвешенные вещества, и группы сравнения

Вид анализа	Показатель	Физиол. норма	Среднее значение в группе наблюдения В (M±m)	Доля проб с отклонением от норматива, %		Достоверность различий с физ. нормой (p≤0,05)	Среднее значение в группе сравнения К3 (M±m)	Доля проб с отклонением от норматива, %		Достоверность различий между группами (p≤0,05)
				ниже нормы	выше нормы			ниже нормы	выше нормы	
Общий анализ крови	Эритроциты, 10 ¹² /дм ³	4,0–5,2	4,66±0,02	0.8	0.8	В норме	4,71±0,032	0	3,1	0,009
	Гемоглобин, г/дм ³	115–155	131,66±0,70	1.9	8.7	В норме	128,75±0,76	3,1	6,2	0,0001
	Цветной показатель, пг	24–30	28,38±0,19	0	0.4	В норме	27,18±0,16	3,1	1,0	0,0001
	Ретикулоциты, %	0,2–0,7	0,41±0,009	0.4	2.1	В норме	0,38±0,013	0	1,0	0,0002
	Тромбоциты, 10 ⁹ /дм ³	180–320	299,4±3,52	1.9	34.5	В норме	314,55±6,25	1,0	41,7	0,0001
	Лейкоциты, 10 ⁹ /дм ³	5,5–7,0	6,76±0,12	15.5	44.0	В норме	6,72±0,22	25,0	35,4	0,75
	Эозинофилы, %	0–3	4,56±0,23	0	51.6	0,0001	4,61±0,27	0	63,5	0,78
	Абсолютное число эозинофилов, 10 ⁹ /дм ³	150–350	313,7±19,45	0	28.6	В норме	314,5±21,65	0	33,3	0,96
	Базофилы, %	0–1	0,06±0,015	0	0	В норме	0,03±0,018	0	0	–
	Нейтрофилы палочкоядерные, %	0–3	1,15±0,04	0	0.4	В норме	1,65±0,35	0	3,1	0,005
	Нейтрофилы сегментоядерные, %	37–50	46,61±0,57	51.9	32.1	В норме	44,37±0,92	51,0	29,2	0,0001
	Лимфоциты, %	36–50	40,65±0,52	32.9	44.1	В норме	42,71±0,93	35,4	39,6	0,0002
	Моноциты, %	4–6	6,97±0,20	1.9	66.7	0,0001	6,96±0,20	0	65,6	0,94
	Плазматические клетки, %	0–3	0,0±0,0	0	0	В норме	0,0±0,0	0	0	–
	Эозинофильно–лимфоцитарный индекс, у.е.	0,015–0,02	0,11±0,005	0.39	94.8	0,0001	0,12±0,01	1,0	97,9	0,08
	Индекс алергизации, у.е.	0,8–2,0	1,97±0,11	0	36.4	В норме	1,8±0,08	0	31,8	0,014
	Индекс соотношения лимфоцитов и моноцитов, у.е.	4,75–5,93	6,04±0,14	48.3	35.2	0,21	6,15±0,36	20,5	45,5	0,57
	СОЭ, мм/час	1–10	7,58±0,22	0	16.3	В норме	7,92±0,49	0	20,8	0,21
	Анизоцитоз, усл. ед.	0–0	0,012±0,01	0	0.8	0,32	0,031±0,018	0	3,1	0,07
	Гематокрит (HCT), %	31–45	38,31±0,22	0	2.4	В норме	36,68±0,32	3,2	2,1	0,0001
Средняя концентрация гемоглобина внутри эритроцита (MCHC), г/дм ³	322–368	342,66±1,31	11.5	7.9	В норме	346,46±3,79	5,2	10,4	0,06	
Средний объем эритроцита (MCV), фл	76–91	85,39±3,04	12.7	8.7	В норме	78,08±0,54	19,8	2,1	0,0001	
Средний объем тромбоцитов (MPV), фл	8,8–9,2	7,84±0,04	91.3	1.2	0,0001	7,80±0,08	90,6	4,2	0,38	
Анизоцитоз эритроцитов (RDWc), %	11,5–14,5	11,67±0,07	45.2	1.2	В норме	15,39±3,45	37,5	4,2	0,033	

Вид анализа	Показатель	Физиол. норма	Среднее значение в группе наблюдения В (M±m)	Доля проб с отклонением от норматива, %		Достоверность различий с физ. нормой (p≤0,05)	Среднее значение в группе сравнения К (M±m)	Доля проб с отклонением от норматива, %		Достоверность различий между группами (p≤0,05)
				ниже нормы	выше нормы			ниже нормы	выше нормы	
Биохимический анализ сыворотки крови	Глюкоза, ммоль/дм ³	3,33–5,55	5,19±0,23	5.6	10.4	В норме	4,27±0,10	26,0	2,1	0,0001
	Общий белок, г/дм ³	60–80	71,12±0,29	0.8	0.8	В норме	70,61±0,64	5,7	2,3	0,15
	Альбумины, г/дм ³	35–50	44,12±0,31	0	1.9	В норме	43,92±0,38	1,6	0	0,42
	Электрофорез белков: общий белок, г/дм ³	60–80	69,07±0,49	3.0	0	В норме	70,00±1,14	0	0	0,10
	Электрофорез белков: альбумины, г/дм ³	36–52	40,91±0,31	7.0	0	В норме	39,91±0,61	0	0	0,002
	Электрофорез белков: α1–глобулины, г/дм ³	1–4	2,18±0,04	0	0	В норме	2,08±0,15	0	0	0,16
	Электрофорез белков: α2–глобулины, г/дм ³	5–12	8,13±0,61	4.0	0	В норме	6,96±0,60	18,2	0	0,0006
	Электрофорез белков: β–глобулины, г/дм ³	5–11	8,33±0,12	0	2.0	В норме	8,91±0,54	18,2	0	0,022
	Электрофорез белков: γ–глобулины, г/дм ³	5–17	10,05±0,23	0	0	В норме	11,48±0,72	0	9,1	0,0001
	Общий билирубин, мкмоль/дм ³	0–18,8	10,32±0,38	0	8.8	В норме	8,37±0,62	0	2,7	0,0001
	Прямой билирубин, мкмоль/дм ³	0–4,3	2,92±0,08	0	8.4	В норме	2,26±0,14	0	5,8	0,0001
	АЛАТ, Е/дм ³	5–42	16,04±0,40	0	0.4	В норме	16,28±0,91	0	0	0,63
	АСАТ, Е/дм ³	6–37	31,41±0,44	0	15.3	В норме	36,13±1,74	0	34,4	0,0001
	γ–Глутамилтрансфераза, Е/дм ³	5–27	18,50±2,10	0	0	В норме	21,04±2,42	0	6,1	0,07
	Щелочная фосфатаза, Е/дм ³	71–645	337,97±8,05	0	2.0	В норме	325,08±9,17	1,0	0	0,037
	α–амилаза, Е/дм ³	0–225	98,04±5,31	0	3.9	В норме	59,0±4,11	0	3,3	0,0001
	Железо, мкмоль/дм ³	6,6–28	18,82±0,54	3.8	8.1	В норме	17,05±0,60	0	2,1	0,0001
	ОЖСС, ммоль/дм ³	49–69	53,42±1,80	31.8	7.9	В норме	62,09±1,07	0	14,7	0,0001
	НЖСС, ммоль/дм ³	32–46	37,82±1,35	32.3	24.2	В норме	42,88±1,14	2,9	26,5	0,0001
	КФК, Е/дм ³	24–190	121,51±7,48	0	11.3	В норме	120,14±7,52	0	3,4	0,79
Глутатионредуктаза, Е/л	42–80	85,17±3,08	0	75.0	0,0001	80,6±2,15	0	46,7	0,014	
Каталаза, ммоль/дм ³ *мин	207–290	176,22±14,35	71.4	4.8	0,0001	235,39±14,64	22,2	44,4	0,0001	
Глюкозо–6–фосфатдегидрогеназа, Е/л	1,68–4,1	3,75±0,37	8,3	33.3	В норме	2,66±0,29	37,5	12,5	0,0001	

Вид анализа	Показатель	Физиол. норма	Среднее значение в группе наблюдения В (M±m)	Доля проб с отклонением от норматива, %		Достоверность различий с физ. нормой (p≤0,05)	Среднее значение в группе сравнения К (M±m)	Доля проб с отклонением от норматива, %		Достоверность различий между группами (p≤0,05)
				ниже нормы	выше нормы			ниже нормы	выше нормы	
Биохимический анализ сыворотки крови	Триглицериды, ммоль/дм ³	0,3–1,7	1,25±0,41	1.1	5.8	В норме	0,89±0,06	0	4,6	0,08
	Холестерин общий, ммоль/дм ³	3,11–5,44	4,10±0,05	7.9	3.1	В норме	4,21±0,11	9,6	9,6	0,07
	Холестерин ЛПВП, ммоль/дм ³	0,8–2,2	1,37±0,03	1.1	2.1	В норме	1,31±0,04	4,6	1,5	0,018
	Холестерин ЛПНП, ммоль/дм ³	1,55–3,9	2,22±0,05	14.2	0.5	В норме	2,53±0,12	10,6	12,1	0,0001
	Холестерин ЛПОНП, ммоль/дм ³	0	1,00±0,40	0	100	0,0001	0±0	–	–	–
	Индекс атерогенности	0	2,04±0,80	0	100	0,0001	0±0	–	–	–
	Аполипопротеин А1, г/дм ³	0,86–1,79	1,42±0,04	1.9	3.8	В норме	1,22±0,05	0	0	0,0001
	Аполипопротеин В, г/дм ³	0,48–1,25	0,62±0,02	22.6	0	В норме	0,64±0,04	6,7	0	0,35
	АпоВ/АпоА1, г/дм ³	0,52–0,73	0,46±0,02	79.3	7.6	0,0001	0,53±0,04	73,3	6,7	0,0015
	Мочевина, ммоль/дм ³	1,8–8,3	4,22±0,07	0	0	В норме	5,58±1,09	0	0	0,013
	Натрий, ммоль/дм ³	135–147	138,89±0,43	3.3	1.6	В норме	137,57±0,48	16,7	1,8	0,0001
	Калий, ммоль/дм ³	3,6–5,5	4,19±0,04	0	0	В норме	4,28±0,06	3,7	0	0,014
	Na/K коэффициент	30–50	33,33±0,27	1.6	0	В норме	32,54±0,42	18,5	0	0,0023
	Кальций, ммоль/дм ³	2,02–2,6	2,42±0,01	3.2	8.2	В норме	2,32±0,02	0	0	0,0001
	Ионизированный кальций, ммоль/л	1,03–1,1	1,22±0,03	0	96.6	0,0001	1,13±0,005	0	78,0	0,0001
	СРБ высокочувствительный, мг/дм ³	0–3	3,98±0,24	0	68.9	0,0001	3,60±0,17	0	81,0	0,011
	ММДА, мкмоль/см ³	1,8–2,5	3,06±0,05	0.8	66.7	0,0001	3,11±0,09	0	73,3	0,33
АОА, %	36,2–38,6	35,01±0,53	59.1	5.5	0,0001	34,34±1,31	64,3	28,6	0,34	
Иммуноферментный анализ сыворотки крови	Гидроперекись липидов, мкмоль/дм ³	0–350	401,05±12,6	0	63.4	0,0001	273,06±13,1	0	14,3	0,0001
	ГлСТ, нг/мл	110–290	121,71±13,5	41.7	0	В норме	189,51±16,71	13,6	13,6	0,0001
	ГлПО, нг/см ³	27,5–54,7	37,98±1,41	13.9	8.9	В норме	40,79±2,37	0	9,1	0,03
	СОД, нг/см ³	45,9–98,3	45,19±2,31	63.4	4.9	0,55	47,12±5,57	36,4	0	0,49
	АОС, мкмоль/дм ³	280–320	290,85±9,12	47.5	2.9	В норме	302,67±8,96	36,7	36,7	0,07
	Лептин, нг/мл	0,5–13,8	4,17±0,45	1.9	0.9	В норме	4,76±1,48	0	12,5	0,39
	ИФР–1, нг/см ³	20–250	127,37±11,9	0	0	В норме	149,85±10,62	0	16,7	0,005
	С–пептид, нг/мл	0,5–3,2	1,93±0,21	0	0	В норме	2,62±0,15	0	0	0,0001
	Индекс эозинофилии, %	0–13	4,73±0,81	0	9.1	В норме	1,79±0,87	0	5,1	0,037

Вид анализа	Показатель	Физиол. норма	Среднее значение в группе наблюдения В (M±m)	Доля проб с отклонением от норматива, %		Достоверность различий с физ. нормой (p≤0,05)	Среднее значение в группе сравнения К (M±m)	Доля проб с отклонением от норматива, %		Достоверность различий между группами (p≤0,05)
				ниже нормы	выше нормы			ниже нормы	выше нормы	
Биохимический анализ мочи	Дельта-аминолевулиновая кислота, мкмоль/см ³	0,001–0,013	0,01±0,0017	0	36,4	0,25	0,014±0,0008	0	60,5	0,0001
Иммунологический анализ крови	Абсолютный фагоцитоз, 10 ⁹ /дм ³	0,964–2,988	2,23±0,07	7,9	19,9	В норме	2,14±0,12	6,8	16,4	0,53
	Процент фагоцитоза, %	35–60	54,0±0,94	11,9	37,9	В норме	51,08±1,74	19,2	30,1	0,0036
	Фагоцитарное число, у.е.	0,8–1,2	1,01±0,03	31,5	29,1	В норме	0,89±0,04	38,4	23,3	0,029
	Фагоцитарный индекс, у.е.	1,5–2	1,82±0,02	10,8	19,5	В норме	1,71±0,03	16,4	12,3	0,004
	IgA, г/дм ³	1,13–1,69	1,45±0,03	29,9	34,7	В норме	1,39±0,04	18,7	47,2	0,018
	IgM, г/дм ³	1,26–1,56	1,36±0,02	50,9	12,8	В норме	1,26±0,03	63,7	14,3	0,012
	IgG, г/дм ³	10,92–12,58	10,83±0,14	42,2	31,9	0,21	10,2±0,19	43,9	31,9	0,01
	отн. число CD3+–лимфоцитов, %	55–84	67,16±1,75	5,3	0	В норме	71,78±1,57	0	0	0,0002
	абс. число CD3+–лимфоцитов, 10 ⁹ /дм ³	0,69–2,54	1,72±0,10	5,3	0	В норме	2,07±0,25	0	11,1	0,0065
	отн. число CD3+CD4+–лимфоцитов, %	31–60	35,89±1,79	15,8	0	В норме	37,44±2,27	0	0	0,24
	абс. число CD3+CD4+–лимфоцитов, 10 ⁹ /дм ³	0,41–1,59	0,91±0,06	0	0	В норме	1,06±0,09	0	0	0,0046
	отн. число CD3+CD8+–лимфоцитов, %	13–41	24,37±1,01	0	0	В норме	27,33±1,22	0	0	0,0003
	абс. число CD3+CD8+–лимфоцитов, 10 ⁹ /дм ³	0,19–1,14	0,63±0,05	0	5,3	В норме	0,81±0,12	0	11,1	0,0041
	CD4+/CD8+–лимфоциты, у.е.	0,8–3,0	1,53±0,12	0	0	В норме	1,41±0,32	0	0	0,43
	отн. число CD19+–лимфоцитов, %	6–25	14,42±0,74	0	0	В норме	12,89±1,05	0	0	0,013
	абс. число CD19+–лимфоцитов, 10 ⁹ /дм ³	0,09–0,66	0,37±0,03	0	5,3	В норме	0,37±0,04	0	0	1,0
отн. число CD16+56+–лимфоцитов, %	5–27	10,26±1,14	0	0	В норме	10,78±0,85	0	0	0,44	
абс. число CD16+56+–лимфоцитов, 10 ⁹ /дм ³	0,09–0,59	0,26±0,03	0	10,5	В норме	0,30±0,03	0	0	0,048	
отн. число CD3+25+–лимфоцитов, %	5–12	4,73±0,69	31,6	0	0,41	5,50±0,87	25,0	0	0,14	
абс. число CD3+25+–лимфоцитов, 10 ⁹ /дм ³	0,1–0,3	0,13±0,02	26,3	0	В норме	0,19±0,01	0	0	0,0001	

Вид анализа	Показатель	Физиол. норма	Среднее значение в группе наблюдения В (M±m)	Доля проб с отклонением от норматива, %		Достоверность различий с физ. нормой (p≤0,05)	Среднее значение в группе сравнения К (M±m)	Доля проб с отклонением от норматива, %		Достоверность различий между группами (p≤0,05)
				ниже нормы	выше нормы			ниже нормы	выше нормы	
	отн. число CD3+95+–лимфоцитов, %	15–25	12,69±1,61	57.9	0	0,003	15,75±0,48	0	0	0,0007
	абс. число CD3+95+–лимфоцитов, 10 ⁹ /дм ³	0,4–0,7	0,38±0,09	63.2	5.3	0,64	0,59±0,07	25,0	0	0,0005
	p53, %	1,2–1,8	0,89±0,29	57.9	15.8	0,03	1,59±0,22	0	50,0	0,003
	TNFR, %	1–1,5	0,78±0,21	63.2	10.5	0,03	1,06±0,24	0	0	0,06
	Vcl–2, %	1–1,5	0,59±0,13	84.2	0	0,0001	0,69±0,21	0	0	0,37
Иммуноферментный анализ крови	IgE общий, МЕ/см ³	0–99,9	191,23±18,8	0	49.8	0,0001	171,35±23,33	0	55,4	0,19
	IgE специфический к формальдегиду, МЕ/мл	0–1,5	0,097±0,04	0	0	В норме	0,08±0,02	0	0	0,43
	ЦИК, %	0–120	44,0±13,73	0	0	В норме	63,0±4,78	0	0	0,01
	ИЛ–1β, пг/см ³	0–11	0,10±0,00	0	0	В норме	0,10±0	0	0	–
	ИЛ–4, пг/см ³	0–4	2,07±1,05	0	7.1	В норме	0,48±0,27	0	0	0,005
	ИЛ–6, пг/см ³	0–10	6,69±2,59	0	21.4	В норме	0,39±0,28	0	0	0,0001
	ИЛ–8, пг/см ³	0–10	8,86±1,13	0	41.7	В норме	7,12±1,71	0	0	0,019
	ИЛ–10, пг/см ³	0–20	10,94±4,33	0	30.0	В норме	9,75±2,07	0	0	0,56
	ИЛ–17, пг/см ³	0–5	0,73±0,13	0	0	В норме	0,96±0,11	0	0	0,005
	IFN–γ, пг/см ³	0–15	8,54±5,28	0	11.1	В норме	0,82±0,52	0	0	0,006
	КЭА, нг/см ³	0–2,9	0,39±0,07	0	1.9	В норме	0,72±0,06	0	0	0,0001
	АФП, нг/см ³	0,01–12,5	1,85±0,28	0	1.9	0,0001	0,57±0,10	0	0	0,0001
	VEGF, пг/мл	10–700	211,2±32,04	0	0	В норме	327,79±38,5	3,5	3,5	0,0001
	TNF–α, пг/см ³	0–6	0,33±0,07	0	0	В норме	0,89±0,15	0	0	0,0001
	Кортизол, нмоль/см ³	140–600	375,85±14,2	6.4	12.3	В норме	427,15±24,26	3,4	5,1	0,0003
	АКТГ, пг/мл	8,3–57,8	25,80±2,26	3.5	0	В норме	18,18±1,52	2,6	0	0,0001
	Серотонин, нг/см ³	80–450	290,0±27,8	3.2	19.4	В норме	223,16±19,35	0	20,0	0,0001
T4 свободный, пмоль/дм ³	10–25	15,03±0,30	1.1	0	В норме	15,54±0,31	0	0	0,27	
ТТГ, мкМЕ/см ³	0,3–4	1,86±0,11	0	3,4	В норме	1,75±0,10	0	0	0,14	

ПРИЛОЖЕНИЕ Б

Таблица Б.1 – Параметры корреляционной зависимости «индикатор / маркер воздействия – индикаторный показатель ответа» у детей в условиях многокомпонентного загрязнения атмосферного воздуха

Индикатор воздействия / Маркер воздействия	Индикаторный показатель ответа	Направление изменения маркера эффекта	Коэффициент корреляции Пирсона (r)	Достоверность различий (p<0,05)
Взвешенные вещества (0,085±0,0005 мг/(кг*сут))	Гидроперекиси липидов	Повышение	0,38	0,0001
	Ig A сывороточный	Снижение	-0,14	0,0001
	CD25 ⁺ -лимфоциты, абсолютные	Повышение	0,12	0,0001
	Суммарная общая скорость потока с обеих сторон	Снижение	-0,14	0,0001
Диоксид азота (0,012±0,008 мг/(кг*сут))	Глутатион-S-трансфераза	Снижение	-0,10	0,001
	Метгемоглобин	Повышение	0,16	0,0001
	Креатинфосфокиназа	Повышение	0,19	0,0001
	CD95 ⁺ -лимфоциты, абсолютные	Снижение	-0,11	0,0001
	CD95 ⁺ -лимфоциты, относительные	Снижение	-0,13	0,0001
Бензол (0,0083±0,00014 мг/дм ³)	Частота клеток с двумя и более ядрами	Повышение	0,12	0,011
Толуол (0,016±0,0004 мг/дм ³)	Частота клеток с протрузиями типа «язык»	Повышение	0,19	0,0001
	Интегральный показатель цитогенетического действия	Повышение	0,25	0,0001
	Частота клеток с двумя и более ядрами	Повышение	0,12	0,011
	СРБ	Повышение	0,18	0,001
	Ионизированный кальций	Повышение	0,17	0,001
	Ig A секреторный	Снижение	-0,24	0,0001
Фенол (0,039±0,0044 мг/дм ³)	Частота клеток с протрузиями типа «язык»	Повышение	0,32	0,0001
	Интегральный показатель цитогенетического действия	Повышение	0,39	0,0001
	Частота клеток с двумя и более ядрами	Повышение	0,34	0,0001
	Ионизированный кальций	Повышение	0,30	0,0001
Формальдегид (0,015±0,0027 мг/дм ³)	Индекс эозинофилии	Повышение	0,16	0,001
	Эозинофильно-лимфоцитарный индекс	Повышение	0,12	0,012
	ОАС	Снижение	-0,12	0,0001
	Ig A секреторный	Снижение	-0,12	0,0001
	Ig E общий	Повышение	0,25	0,0001
Ванадий (0,00047±0,0001 мг/дм ³)	цГМФ	Повышение	0,11	0,0001
Марганец (0,012±0,01 мг/дм ³)	Индекс соотношения лимфоцитов и моноцитов	Снижение	-0,18	0,0001
	Частота клеток с микроядрами	Повышение	0,20	0,0001
	Интегральный показатель цитогенетического действия	Повышение	0,17	0,0001

Индикатор воздействия / Маркер воздействия	Индикаторный показатель ответа	Направление изменения маркера эффекта	Коэффициент корреляции Пирсона (r)	Достоверность различий (p<0,05)
Марганец (0,012±0,01 мг/дм ³)	Частота клеток с круговыми насечками	Повышение	0,25	0,0001
	Частота клеток с двумя и более ядрами	Повышение	0,15	0,0001
	Интегральный показатель пролиферации клеток	Повышение	0,25	0,0001
	Частота клеток с кариолизисом	Повышение	0,29	0,0001
	Частота клеток с апоптозными телами	Повышение	0,11	0,0001
	Ионизированный кальций	Повышение	0,21	0,0001
	β-глобулины	Повышение	0,16	0,0001
	Гидроперекиси липидов	Повышение	0,25	0,0001
	C-пептид	Повышение	0,23	0,0001
	8-гидрокси-2- деоксигуанозин	Повышение	0,33	0,0001
	Гомоцистеин	Повышение	0,16	0,0001
	цГМФ	Повышение	0,47	0,0001
	Ig A сывороточный	Снижение	-0,14	0,01
	Ig G специфический к марганцу	Повышение	0,26	0,0001
Метиловый спирт (0,672±0,47 мг/дм ³)	MCV	Повышение	0,23	0,0001

Таблица Б.2 – Параметры логистических моделей зависимости «индикатор (маркер) воздействия – индикаторный показатель ответа» у детей в условиях многокомпонентного загрязнения атмосферного воздуха

Индикатор воздействия / Маркер воздействия	Индикаторный показатель ответа	Направление изменения маркера эффекта	Параметры модели		Критерий Фишера (F)	Коэффициент детерминации (R ²)	Критерий достоверности (p≤0,05)
			b0	b1			
Взвешенные вещества (0,085±0,0005мг/(кг*сут))	Интегральный показатель пролиферации клеток	Повышение	-0,90	48,56	379,76	0,59	0,0001
	Индекс эозинофилии	Повышение	-2,30	7,62	167,82	0,22	0,0001
	Индекс соотношения лимфоцитов и моноцитов	Повышение	0,076	9,258	204,88	0,41	0,0001
	Метгемоглобин	Повышение	-2,58	19,13	181,81	0,32	0,0001
	Кальций	Повышение	-3,51	14,68	307,42	0,38	0,0001
	ОЖСС	Повышение	-2,56	17,02	757,14	0,56	0,0001
	НЖСС	Повышение	-1,63	22,86	951,38	0,62	0,0001
	Гидроперекиси липидов	Повышение	-0,71	17,79	1535,87	0,72	0,0001
	Глутатион-S-трансфераза	Снижение	-1,27	8,74	181,52	0,24	0,0001
	Супероксиддисмутаза	Снижение	-0,67	45,62	291,03	0,53	0,0001
	Каталаза	Снижение	-0,82	17,31	210,68	0,29	0,0001
	Адренкортикотропный гормон	Повышение	-3,90	31,28	1397,14	0,76	0,0001
	цГМФ	Повышение	-2,44	10,04	126,72	0,25	0,0001
	Ig E общий	Повышение	-0,22	8,22	627,25	0,51	0,0001
	Ig A сывороточный	Снижение	-1,39	8,43	656,81	0,52	0,0001
	CD19 ⁺ -лимфоциты, абсолютные	Повышение	-2,24	13,51	36,07	0,25	0,0001
	CD95 ⁺ -лимфоциты, относительные	Снижение	-1,51	21,24	252,12	0,51	0,0001
	CD95 ⁺ -лимфоциты, абсолютные	Снижение	-0,71	13,23	49,24	0,29	0,0001
	Интерлейкин-6	Повышение	-2,98	21,99	89,19	0,34	0,0001
	Выраженное затруднение носового дыхания	Повышение	-1,15	15,47	532,01	0,48	0,0001
Суммарная общая скорость потока с обеих сторон	Снижение	0,16	18,18	542,71	0,49	0,0001	
PEF	Снижение	-2,13	11,59	293,58	0,34	0,0001	

Индикатор воздействия / Маркер воздействия	Индикаторный показатель ответа	Направление изменения маркера эффекта	Параметры модели		Критерий Фишера (F)	Коэффициент детерминации (R ²)	Критерий достоверности (p<0,05)
			b0	b1			
Взвешенные вещества (0,085÷0,0005мг/(кг*сут))	MEF75	Снижение	-2,07	10,78	153,39	0,21	0,0001
	MEF50	Снижение	-2,08	6,22	186,40	0,24	0,0001
	Рестрикция	Повышение	-2,99	10,68	201,49	0,27	0,0001
	Смешанные вентиляционные нарушения	Повышение	-4,80	28,97	1360,70	0,73	0,0001
	Периферическая обструкция	Повышение	-1,82	12,91	220,84	0,29	0,0001
	Rrs5%	Повышение	-4,83	36,21	3023,14	0,85	0,0001
	Rrs 20%	Повышение	-5,20	35,35	2169,96	0,89	0,0001
	Δ (Rrs5–Rrs20), %	Повышение	0,50	9,48	253,22	0,31	0,0001
	Гиперсимпатикотония	Повышение	-2,12	20,99	348,74	0,42	0,0001
	HF%	Повышение	-1,05	7,84	168,49	0,23	0,0001
	LF%	Снижение	-0,94	11,49	222,96	0,29	0,0001
	LF/HF	Снижение	-0,59	8,44	177,45	0,25	0,0001
	Гиперсимпатикотоническая вегетативная реактивность	Повышение	-0,19	12,39	909,99	0,63	0,0001
	ИН2/ИН1	Повышение	-0,15	11,17	776,76	0,59	0,0001
	СДЛА	Повышение	-3,93	8,11	42,13	0,25	0,0001
	Етр	Повышение	-2,34	22,01	137,65	0,23	0,0001
	Етр/Атр	Повышение	-0,56	27,04	435,12	0,48	0,0001
	Диффузные изменения печени	Повышение	-3,07	7,08	181,74	0,24	0,0001
	Увеличение селезенки	Повышение	-1,97	7,04	200,19	0,25	0,0001
Диоксид азота (0,012÷0,008мг/(кг*сут))	Интегральный показатель пролиферации клеток	Повышение	-2,16	143,39	479,01	0,94	0,0001
	Индекс соотношения лимфоцитов и моноцитов	Повышение	-0,14	46,11	513,87	0,54	0,0001
	МСНС	Снижение	-1,45	-56,13	196,64	0,31	0,0001
	Метгемоглобин	Повышение	-2,37	100,89	70,41	0,27	0,0001
	ОЖСС	Снижение	-2,09	55,28	72,64	0,22	0,0001
	НЖСС	Снижение	-1,86	93,59	236,99	0,39	0,0001
	СРБ	Повышение	0,37	138,16	695,87	0,66	0,0001
	Гидроперекиси липидов	Повышение	-0,41	41,88	120,41	0,21	0,0001
	Глутатион-S-трансфераза	Снижение	-0,80	-80,83	43,10	0,21	0,0001

Индикатор воздействия / Маркер воздействия	Индикаторный показатель ответа	Направление изменения маркера эффекта	Параметры модели		Критерий Фишера (F)	Коэффициент детерминации (R ²)	Критерий достоверности (p<0,05)
			b0	b1			
Диоксид азота (0,012÷0,008мг/(кг*сут))	Супероксиддисмутаза	Снижение	-0,012	95,89	107,91	0,29	0,0001
	Ig A сывороточный	Снижение	-1,52	43,91	345,37	0,43	0,0001
	Ig E общий	Повышение	-0,21	30,49	211,74	0,32	0,0001
	CD25 ⁺ -лимфоциты, абсолютные	Снижение	-2,94	244,60	185,76	0,65	0,0001
	Адренокортикотропный гормон	Повышение	-2,17	37,99	75,37	0,27	0,0001
	Выраженное затруднение носового дыхания	Повышение	-1,20	72,37	1720,42	0,79	0,0001
	Суммарная общая скорость потока с обеих сторон	Снижение	0,005	80,29	533,89	0,55	0,0001
	Рестрикция	Повышение	-2,85	34,07	131,74	0,24	0,0001
	Смешанные вентиляционные нарушения	Повышение	-4,59	114,25	932,45	0,76	0,0001
	SVC%	Снижение	-2,54	67,42	348,03	0,47	0,0001
	MEF75	Снижение	-2,01	45,39	117,22	0,22	0,0001
	Периферическая обструкция	Повышение	-2,02	84,10	1046,57	0,71	0,0001
	Rrs5%	Повышение	-3,88	93,63	757,09	0,73	0,0001
	Rrs 20%	Повышение	-4,14	33,87	112,12	0,44	0,0001
	Δ (Rrs5-Rrs20), %	Повышение	0,03	92,74	450,11	0,53	0,0001
	Исходный вегетативный тонус	Снижение	-0,29	-94,12	782,06	0,68	0,0001
	ИН1	Снижение	0,97	-93,55	2294,18	0,85	0,0001
	АМо	Повышение	1,17	78,63	123,39	0,26	0,0001
	Асимпатикотоническая вегетативная реактивность	Повышение	-3,18	146,85	999,75	0,73	0,0001
	СДЛА	Повышение	-3,83	91,28	165,03	0,64	0,0001
Диффузные изменения печени	Повышение	-3,39	77,16	377,10	0,46	0,0001	
Увеличение печени	Повышение	-1,53	25,03	103,39	0,18	0,0001	
Увеличение селезенки	Повышение	-2,23	64,92	345,87	0,44	0,0001	
Бензол (0,0083÷0,00014 мг/дм ³)	МСНС	Снижение	-1,77	4,71	200,92	0,38	0,0001
	Билирубин общий	Повышение	-2,37	23,55	517,70	0,61	0,0001

Индикатор воздействия / Маркер воздействия	Индикаторный показатель ответа	Направление изменения маркера эффекта	Параметры модели		Критерий Фишера (F)	Коэффициент детерминации (R ²)	Критерий достоверности (p≤0,05)
			b0	b1			
Бензол (0,0083±0,00014 мг/дм ³)	СРБ	Повышение	1,25	6,61	233,00	0,42	0,0001
	Супероксиддисмутаза	Снижение	-0,006	66,85	188,63	0,46	0,0001
	Ig A сывороточный	Снижение	-1,23	7,95	58,77	0,15	0,0001
	Рестрикция	Повышение	-2,38	18,15	222,10	0,41	0,0001
	MEF 25	Снижение	-2,28	2,98	613,16	0,65	0,0001
	Δ (Rrs5-Rrs20), %	Повышение	0,92	6,51	341,23	0,51	0,0001
	Синусовая аритмия	Повышение	-1,87	367,98	278,54	0,57	0,0001
	LF%	Снижение	-0,55	-15,43	233,00	0,42	0,0001
	LF/HF	Снижение	-0,15	2,09	174,15	0,35	0,0001
	ИН2/ИН1	Повышение	0,36	4,94	233,82	0,42	0,0001
	Дополнительные трабекулы в полости левого желудочка	Повышение	-1,49	1,87	233,00	0,42	0,0001
	Диффузные изменения печени	Повышение	-3,19	16,13	222,45	0,41	0,0001
	Увеличение печени	Повышение	-1,18	18,48	625,39	0,66	0,0001
	Объем желчного пузыря	Повышение	-0,08	0,64	174,15	0,35	0,0001
	Реактивные изменения поджелудочной железы	Повышение	-0,77	3,81	231,29	0,41	0,0001
Увеличение селезенки	Повышение	-1,45	20,10	439,57	0,57	0,0001	
Толуол (0,016±0,0004 мг/дм ³)	Креатинфосфокиназа	Повышение	-1,86	146,51	86,87	0,28	0,0001
	Гидроперекиси липидов	Повышение	-0,55	597,98	850,12	0,80	0,0001
	Смешанные вентиляционные нарушения	Повышение	-4,26	473,89	427,25	0,66	0,0001
	Синусовая аритмия	Повышение	-1,26	249,75	195,81	0,47	0,0001
Фенол (0,039±0,0044 мг/дм ³)	Частота клеток с цитогенетическими повреждениями	Повышение	0,43	11,96	2929,19	0,91	0,0001
	Частота клеток с двумя и более ядрами	Повышение	-0,81	7,31	47,11	0,12	0,0001
	Билирубин общий	Повышение	-2,43	27,79	58,93	0,32	0,0001
	Креатинфосфокиназа	Повышение	-2,04	8,71	533,28	0,59	0,0001
	Кальций	Повышение	-3,31	19,11	1768,14	0,84	0,0001
	Ионизированный кальций	Повышение	2,22	9,79	232,93	0,42	0,0001

Индикатор воздействия / Маркер воздействия	Индикаторный показатель ответа	Направление изменения маркера эффекта	Параметры модели		Критерий Фишера (F)	Коэффициент детерминации (R ²)	Критерий достоверности (p≤0,05)
			b0	b1			
Фенол (0,039±0,0044 мг/дм ³)	Малоновый альдегид	Повышение	0,38	9,74	76,24	0,34	0,0001
	Гидроперекиси липидов	Повышение	-0,42	13,13	79,35	0,38	0,0001
	Супероксиддисмутаза	Снижение	-0,71	28,91	287,67	0,69	0,0001
	Кортизол	Повышение	-2,17	3,40	163,25	0,31	0,0001
	Ig A сывороточный	Снижение	-1,01	1,79	67,85	0,16	0,0001
	Ig E общий	Повышение	-0,015	12,89	91,74	0,38	0,0001
	CD19 ⁺ -лимфоциты, абсолютные	Повышение	-1,37	85,24	70,82	0,37	0,0001
	Интерлейкин-8	Повышение	-0,89	8,87	97,88	0,23	0,0001
	Интерлейкин-10	Повышение	-1,75	20,29	195,94	0,60	0,0001
	Выраженное затруднение носового дыхания	Повышение	-0,73	8,62	266,12	0,43	0,0001
	Суммарная общая скорость потока с обеих сторон	Снижение	0,57	4,07	245,17	0,41	0,0001
	Обструктивные вентиляционные нарушения	Повышение	-2,46	9,52	1060,18	0,75	0,0001
	PEF	Снижение	-1,69	-19,02	984,70	0,74	0,0001
	MEF50	Снижение	-2,03	5,82	273,15	0,44	0,0001
	MEF25	Снижение	-2,51	8,99	324,95	0,48	0,0001
	Периферическая обструкция	Повышение	-1,57	12,46	2335,91	0,87	0,0001
	Rrs5%	Повышение	-3,59	11,57	871,61	0,72	0,0001
	Rrs 20%	Повышение	-5,13	29,56	1188,75	0,79	0,0001
	Δ (Rrs5-Rrs20), %	Повышение	0,97	3,60	86,12	0,20	0,0001
	Синусовая аритмия	Повышение	-1,32	2,37	145,14	0,29	0,0001
	Ваготония	Повышение	-1,08	5,17	49,47	0,12	0,0001
	Дх	Повышение	1,55	6,52	485,6	0,58	0,0001
	АМо	Повышение	1,56	0,49	111,29	0,24	0,0001
	VLF%	Снижение	-0,63	6,10	1066,51	0,75	0,0001
	LF%	Снижение	-0,53	3,45	235,67	0,39	0,0001
	LF/HF	Снижение	-0,09	3,28	149,89	0,29	0,0001
ИН2/ИН1	Снижение	-2,36	6,15	219,64	0,39	0,0001	
Асимпатикотоническая вегетативная реактивность	Повышение	-2,58	10,59	772,21	0,69	0,0001	

Индикатор воздействия / Маркер воздействия	Индикаторный показатель ответа	Направление изменения маркера эффекта	Параметры модели		Критерий Фишера (F)	Коэффициент детерминации (R ²)	Критерий достоверности (p≤0,05)
			b0	b1			
Фенол (0,039÷0,0044 мг/дм ³)	СДЛА	Повышение	-4,82	36,65	793,33	0,83	0,0001
	Атр	Снижение	0,59	13,34	214,97	0,39	0,0001
	Преходящая диастолическая дисфункция ПЖ	Повышение	-3,52	21,68	533,86	0,61	0,0001
	Дополнительные трабекулы в полости левого желудочка	Повышение	-1,38	8,28	300,22	0,47	0,0001
	Реактивные изменения печени	Повышение	-1,59	10,52	449,98	0,56	0,0001
	Уплотнение стенок желчного пузыря	Повышение	-2,35	10,12	2106,42	0,85	0,0001
	Реактивные изменения поджелудочной железы	Повышение	0,66	2,88	81,37	0,18	0,0001
Формальдегид (0,015÷0,0027 мг/дм ³)	Частота клеток с цитогенетическими повреждениями	Повышение	0,009	80,03	302,81	0,44	0,0001
	Частота клеток с двумя и более ядрами	Повышение	-0,66	27,44	250,10	0,39	0,0001
	Частота клеток с кариолизисом	Повышение	0,17	48,43	327,01	0,49	0,0001
	Индекс эозинофилии	Повышение	-1,87	9,53	188,83	0,29	0,0001
	Индекс алергизации	Повышение	-0,95	32,77	193,67	0,52	0,0001
	Билирубин общий	Повышение	-3,21	20,14	445,62	0,50	0,0001
	Креатинфосфокиназа	Повышение	-2,58	46,68	1028,48	0,69	0,0001
	β-глобулины	Повышение	-4,00	60,75	252,26	0,37	0,0001
	Оксид азота	Повышение	-3,20	40,23	141,62	0,33	0,0001
	Супероксиддисмутаза	Снижение	-0,19	32,06	264,59	0,38	0,0001
	Глутатион-S-трансфераза	Снижение	-0,27	23,94	67,53	0,35	0,0001
	Каталаза	Снижение	-0,11	58,19	593,98	0,59	0,0001
	Кортизол	Повышение	-2,62	28,75	1022,58	0,69	0,0001
	цГМФ	Повышение	-1,68	65,47	1028,64	0,71	0,0001
	Ig E общий	Повышение	0,02	21,23	560,58	0,55	0,0001
Фагоцитарный индекс	Повышение	-1,47	10,35	465,57	0,50	0,0001	
Интерлейкин-8	Повышение	-1,05	20,19	149,65	0,26	0,0001	

Индикатор воздействия / Маркер воздействия	Индикаторный показатель ответа	Направление изменения маркера эффекта	Параметры модели		Критерий Фишера (F)	Коэффициент детерминации (R ²)	Критерий достоверности (p<0,05)
			b0	b1			
Формальдегид (0,015÷0,0027 мг/дм ³)	Интерлейкин–10	Повышение	–3,09	77,94	233,02	0,39	0,0001
	CD4 ⁺ –лимфоциты, относительные	Снижение	–1,98	124,65	92,49	0,43	0,0001
	CD19 ⁺ –лимфоциты, абсолютные	Повышение	–2,19	38,68	92,35	0,44	0,0001
	CD25 ⁺ –лимфоциты, абсолютные	Снижение	–0,81	16,09	252,54	0,38	0,0001
	CD95 ⁺ –лимфоциты, абсолютные	Снижение	0,34	35,68	278,72	0,40	0,0001
	Выраженное затруднение носового дыхания	Повышение	–0,62	11,14	161,45	0,26	0,0001
	Обструктивные вентиляционные нарушения	Повышение	–2,48	25,04	325,79	0,41	0,0001
	PEF	Снижение	–2,15	17,48	163,58	0,26	0,0001
	MEF50	Снижение	–1,95	6,65	190,53	0,29	0,0001
	Периферическая обструкция	Повышение	–1,55	14,34	212,99	0,31	0,0001
	Rrs5%	Повышение	–3,96	26,11	112,41	0,20	0,0001
	Синусовая аритмия	Повышение	–1,28	11,71	458,20	0,49	0,0001
	Асимпатикотоническая вегетативная реактивность	Повышение	–2,55	34,30	686,51	0,61	0,0001
	VLF%	Снижение	–0,62	31,99	444,11	0,49	0,0001
	HF%	Повышение	–0,87	30,02	852,82	0,65	0,0001
	LF/HF	Снижение	–0,16	7,78	166,01	0,27	0,0001
	ИН2/ИН1	Снижение	–2,59	30,44	840,51	0,65	0,0001
	Преходящая диастолическая дисфункция ПЖ	Повышение	–3,47	58,64	433,93	0,50	0,0001
	Дополнительные трабекулы в полости левого желудочка	Повышение	–1,27	14,71	64,73	0,14	0,0001
	Реактивные изменения печени	Повышение	–1,52	11,11	319,74	0,41	0,0001
	Увеличение селезенки	Повышение	–1,79	9,40	236,21	0,34	0,0001
Объем желчного пузыря	Повышение	–0,60	6,71	153,73	0,25	0,0001	
Дисхолия	Повышение	–0,67	9,78	135,17	0,22	0,0001	

Индикатор воздействия / Маркер воздействия	Индикаторный показатель ответа	Направление изменения маркера эффекта	Параметры модели		Критерий Фишера (F)	Коэффициент детерминации (R ²)	Критерий достоверности (p≤0,05)
			b0	b1			
	Уплотнение стенок желчного пузыря	Повышение	-2,20	18,02	437,79	0,48	0,0001
Ванадий (0,00047±0,0001 мг/дм ³)	Частота клеток с цитогенетическими повреждениями	Повышение	0,61	172,18	164,05	0,37	0,0001
	Частота клеток с двумя и более ядрами	Повышение	-0,79	312,26	145,89	0,35	0,0001
	Индекс эозинофилии	Повышение	-2,02	689,94	717,97	0,72	0,0001
	Билирубин общий	Повышение	-3,25	473,38	269,64	0,49	0,0001
	ОЖСС	Повышение	-1,12	393,77	282,81	0,51	0,0001
	НЖСС	Повышение	-0,27	681,84	1213,86	0,82	0,0001
	Аполипопротеин А1	Повышение	-1,95	1998,99	2038,69	0,88	0,0001
	С-пептид	Повышение	-0,13	747,35	671,18	0,71	0,0001
	Креатинфосфокиназа	Повышение	-2,17	416,27	96,68	0,26	0,0001
	СРБ	Повышение	0,099	357,03	70,84	0,20	0,0001
	Ионизированный кальций	Повышение	1,91	268,88	257,65	0,49	0,0001
	Оксид азота	Повышение	-1,43	1485,02	460,81	0,63	0,0001
	Кортизол	Повышение	-2,09	238,88	120,89	0,31	0,0001
	цАМФ	Снижение	0,62	600,95	802,82	0,75	0,0001
	Ig A сывороточный	Снижение	-0,79	61,81	49,99	0,15	0,0001
	Ig G специфический к ванадию	Повышение	-0,73	164,62	117,87	0,30	0,0001
	Фагоцитарный индекс	Повышение	-1,39	218,36	360,07	0,57	0,0001
	Выраженное затруднение носового дыхания	Повышение	-0,64	311,22	90,19	0,25	0,0001
	Суммарная общая скорость потока с обеих сторон	Снижение	0,72	602,20	978,16	0,78	0,0001
	Смешанные вентиляционные нарушения	Повышение	-4,63	1441,6	624,70	0,69	0,0001
	SVC%	Снижение	-1,92	358,29	233,14	0,46	0,0001
	MEF25	Снижение	-2,31	447,57	86,49	0,24	0,0001
Δ (Rrs5-Rrs20), %	Повышение	0,79	374,76	232,85	0,46	0,0001	
ИН2/ИН1	Повышение	0,15	711,02	248,02	0,48	0,0001	

Индикатор воздействия / Маркер воздействия	Индикаторный показатель ответа	Направление изменения маркера эффекта	Параметры модели		Критерий Фишера (F)	Коэффициент детерминации (R ²)	Критерий достоверности (p≤0,05)
			b0	b1			
Ванадий (0,00047±0,0001 мг/дм ³)	Дополнительные трабекулы в полости левого желудочка	Повышение	-1,44	956,88	988,55	0,78	0,0001
	Реактивные изменения печени	Повышение	-1,81	298,05	549,65	0,67	0,0001
	Увеличение печени	Повышение	-1,91	402,99	388,68	0,59	0,0001
Марганец (0,012±0,01 мг/дм ³)	Коэффициент насыщения трансферрина	Снижение	-4,39	200,79	229,03	0,58	0,0001
	Ионизированный кальций	Повышение	-0,18	229,72	155,45	0,48	0,0001
	Кортизол	Повышение	-2,99	80,16	64,48	0,21	0,0001
	С-пептид	Повышение	-2,41	198,58	116,99	0,47	0,0001
	Выраженное затруднение носового дыхания	Повышение	-1,73	76,26	100,93	0,31	0,0001
	Суммарная общая скорость потока с обеих сторон	Снижение	-0,83	148,51	87,35	0,27	0,0001
	Синусовая аритмия	Повышение	-1,99	31,87	56,58	0,17	0,0001
	Гиперсимпатикотония	Повышение	-2,96	182,55	193,21	0,48	0,0001
	АМо	Повышение	-0,39	132,22	39,22	0,16	0,0001
	Дополнительные хорды в полости левого желудочка	Повышение	-0,97	147,09	118,10	0,38	0,0001
	Етр	Повышение	-5,10	320,65	159,57	0,74	0,0001
Дисхолия	Повышение	-1,91	46,85	60,54	0,18	0,0001	
Метиловый спирт (0,672±0,47 мг/дм ³)	Билирубин общий	Повышение	-3,36	0,98	126,02	0,45	0,0001
	Кальций	Повышение	-4,36	2,03	228,76	0,69	0,0001
	Гидроперекиси липидов	Повышение	-0,27	0,49	49,23	0,23	0,0001
	Кортизол	Повышение	-2,36	0,53	60,66	0,29	0,0001
	Интерлейкин-10	Повышение	-1,56	1,44	24,59	0,54	0,0001
	Выраженное затруднение носового дыхания	Повышение	-1,09	0,74	37,06	0,21	0,0001
	Суммарная общая скорость потока с обеих сторон	Снижение	-0,33	1,28	26,71	0,30	0,0001
	Рестрикция	Повышение	-3,16	1,37	52,84	0,44	0,0001
	SVC%	Снижение	-2,23	0,74	108,64	0,41	0,0001
Периферическая обструкция	Повышение	-1,97	1,28	243,55	0,68	0,0001	

Индикатор воздействия / Маркер воздействия	Индикаторный показатель ответа	Направление изменения маркера эффекта	Параметры модели		Критерий Фишера (F)	Коэффициент детерминации (R ²)	Критерий достоверности (p≤0,05)
			b0	b1			
Метиловый спирт (0,672±0,47 мг/дм ³)	Δ (Rrs5–Rrs20), %	Повышение	0,17	0,68	66,74	0,29	0,0001
	Синусовая аритмия	Повышение	–3,57	1,57	458,95	0,73	0,0001
	Преходящая диастолическая дисфункция ПЖ	Повышение	–3,60	2,46	85,87	0,65	0,0001
	Расширение ЛА	Повышение	–2,24	0,24	7,46	0,11	0,01
	Дополнительные хорды в полости левого желудочка	Повышение	–0,42	0,56	47,12	0,24	0,0001
	Увеличение печени	Повышение	–3,56	1,32	159,29	0,54	0,0001
	Реактивные изменения печени	Повышение	–1,74	0,89	195,94	0,54	0,0001
	Объем желчного пузыря	Повышение	–1,23	0,32	47,50	0,23	0,0001
	Дисхолия	Повышение	–1,48	0,37	29,50	0,15	0,0001
	Увеличение селезенки	Повышение	–2,73	0,66	56,21	0,25	0,0001

ПРИЛОЖЕНИЕ В

Таблица В – Параметры логистических моделей зависимости «индикаторный показатель ответа – заболевание» у детей в условиях многокомпонентного загрязнения атмосферного воздуха

Заболевания	Индикаторный показатель ответа	Параметры модели		Критерий Фишера (F)	Коэффициент детерминации (R ²)	Критерий достоверности (p≤0,05)
		b0	b1			
Аллергический ринит (J30.1, J30.3)	Индекс аллергизации	-0,013	0,28	1880,61	0,74	0,0001
	Индекс эозинофилии	-2,48	0,036	644,26	0,62	0,0001
	Интегральный показатель цитогенетического действия	-0,32	0,36	444,67	0,85	0,0001
	СРБ высокочувствительный	-0,83	0,28	517,15	0,57	0,0001
	Глутатион-S-трансфераза	1,11	-0,013	68,89	0,49	0,0001
	Ig E общий	-0,47	0,002	5548,71	0,86	0,0001
	Ig A секреторный	0,06	-0,004	28,78	0,28	0,0001
	CD25 ⁺ -лимфоциты, абсолютные	0,86	-2,64	23,92	0,24	0,0001
	CD95 ⁺ -лимфоциты, относительные	2,31	-0,16	113,45	0,65	0,0001
	CD95 ⁺ -лимфоциты, абсолютные	1,22	-1,69	43,43	0,39	0,0001
	Суммарная общая скорость потока с обеих сторон	-2,33	0,0009	205,82	0,36	0,0001
	MEF75	2,27	-0,015	444,32	0,48	0,0001
	HF%	-3,64	0,019	57,26	0,25	0,0001
ИН2/ИН1	0,79	0,04	86,59	0,24	0,0001	
Хронические лимфо-пролиферативные заболевания носоглотки (J 35.0, J35.1, J35.2, J35.3)	Интегральный показатель цитогенетического действия	-3,23	0,61	175,52	0,72	0,0001
	Частота клеток с двумя и более ядрами	-1,53	0,20	142,73	0,65	0,0001
	Индекс соотношения лимфоцитов и моноцитов	-3,14	0,18	438,96	0,41	0,0001
	Креатинфосфокиназа	-2,83	0,003	658,39	0,61	0,0001
	Малоновый диальдегид	-2,38	0,054	148,42	0,14	0,0001
	Гидроперекиси липидов	0,14	0,0008	62,83	0,13	0,0001
	Супероксиддисмутаза	0,81	-0,009	107,99	0,22	0,0001
	СРБ высокочувствительный	-2,47	0,14	145,37	0,28	0,0001
	Ig A сывороточный	-1,13	-0,43	826,77	0,46	0,0001
CD4 ⁺ -лимфоциты, относительные	0,44	-0,057	79,08	0,37	0,0001	

Заболевания	Индикаторный показатель ответа	Параметры модели		Критерий Фишера (F)	Коэффициент детерминации (R ²)	Критерий достоверности (p≤0,05)
		b0	b1			
Хронические лимфо-пролиферативные заболевания носоглотки (J 35.0, J35.1, J35.2, J35.3)	CD25 ⁺ -лимфоциты, абсолютные	-0,81	-2,78	18,71	0,22	0,0003
	Суммарная общая скорость потока с обеих сторон	-1,56	-0,0008	107,58	0,23	0,0001
	SVC%	0,49	-0,011	124,91	0,24	0,0001
	Δ (Rrs5-Rrs20), %	-0,86	0,004	960,94	0,71	0,0001
	LF/HF	-1,74	-0,28	88,35	0,25	0,0001
	ИН1	-0,11	-0,004	155,91	0,36	0,0001
	ИН2/ИН1	-2,21	0,099	349,50	0,56	0,0001
Рецидивирующий бронхит (J 44.8)	Индекс аллергизации	-2,98	0,11	222,05	0,26	0,0001
	Индекс эозинофилии	-2,86	0,037	1006,45	0,72	0,0001
	Эозинофильно-лимфоцитарный индекс	-3,04	2,68	1722,14	0,64	0,0001
	Частота клеток с двумя и более ядрами	-3,29	0,58	131,56	0,63	0,0001
	Креатинфосфокиназа	-3,19	0,0009	132,64	0,24	0,0001
	Малоновый диальдегид	-3,71	0,22	3243,89	0,78	0,0001
	Супероксиддисмутаза	-1,67	-0,001	675,72	0,67	0,0001
	Глутатион-S-трансфераза	-1,63	-0,004	21,21	0,24	0,0001
	Ig E общий	-2,83	0,0009	509,49	0,38	0,0001
	CD19 ⁺ -лимфоциты, абсолютные	-4,05	3,37	203,81	0,68	0,0001
	SVC%	-0,16	-0,02	199,19	0,35	0,0001
	MEF75	-0,82	-0,02	362,42	0,45	0,0001
	MEF50	-1,49	-0,01	533,72	0,49	0,0001
	Rrs5%	-3,36	0,009	184,23	0,32	0,0001
	Δ (Rrs5-Rrs20), %	-2,75	0,004	1009,52	0,72	0,0001
	АМо	-3,91	0,02	67,02	0,21	0,0001
	Дх	-3,49	0,89	364,97	0,57	0,0001
	LF/HF	-2,30	-1,00	248,19	0,50	0,0001
	LF%	-2,00	-0,03	116,98	0,34	0,0001
	ИН2/ИН1	-3,41	0,10	134,49	0,32	0,0001
СДЛА	-2,72	0,07	42,47	0,33	0,0001	
Бронхиальная астма (J 45.0)	Индекс аллергизации	-2,59	0,56	1802,88	0,73	0,0001
	Интегральный показатель цитогенетического действия	-1,54	0,13	481,25	0,88	0,0001
	Частота клеток с полным кариолизисом	-2,78	0,009	12,62	0,16	0,002

Заболевания	Индикаторный показатель ответа	Параметры модели		Критерий Фишера (F)	Коэффициент детерминации (R ²)	Критерий достоверности (p≤0,05)
		b0	b1			
Бронхиальная астма (J 45.0)	Эозинофильно–лимфоцитарный индекс	-2,55	6,75	4993,49	0,84	0,0001
	Ионизированный кальций	-6,65	3,92	35,84	0,22	0,0001
	СРБ высокочувствительный	-2,86	0,31	821,62	0,68	0,0001
	Кретинфосфокиназа	-1,81	0,002	346,48	0,45	0,0001
	Малоновый диальдегид	-1,98	0,085	398,58	0,30	0,0001
	Rrs5%	-1,46	0,006	131,70	0,25	0,0001
	Rrs20%	-1,38	0,007	93,68	0,19	0,0001
	Ig E общий	-2,38	0,002	3365,62	0,79	0,0001
	Оксид азота	-3,25	0,014	81,24	0,38	0,0001
	CD25 ⁺ –лимфоциты, абсолютные	-3,24	5,69	22,22	0,28	0,00004
	MEF75	-0,08	-0,01	408,28	0,46	0,0001
	MEF50	0,31	-0,016	742,63	0,57	0,0001
	MEF25	0,29	-0,01	338,64	0,42	0,0001
	SVC_P	0,46	-0,014	135,46	0,25	0,0001
	Mo	-2,75	1,93	240,62	0,46	0,0001
ИН2/ИН1	-1,46	0,007	65,67	0,19	0,0001	
СДЛА	-2,42	0,11	103,95	0,52	0,0001	
Общий переменный иммунодефицит (D 83.9)	Интегральный показатель пролиферации	-1,15	0,38	37,31	0,39	0,0001
	Частота клеток с полным кариолизисом	-2,39	0,012	13,35	0,16	0,002
	Супероксиддисмутаза	0,17	-0,011	87,01	0,20	0,0001
	Глутатион–S–трансфераза	0,52	-0,006	44,19	0,37	0,0001
	CD19 ⁺ –лимфоциты, относительные	-0,23	0,03	23,81	0,14	0,0001
	CD25 ⁺ –лимфоциты, абсолютные	0,64	-2,86	11,84	0,13	0,002
	CD25 ⁺ –лимфоциты, относительные	0,68	-0,09	12,32	0,14	0,002
	CD95 ⁺ –лимфоциты, относительные	0,46	-0,03	8,16	0,10	0,006
	Ig A сывороточный	0,40	-0,38	1607,79	0,63	0,0001
	Rrs5%	-0,57	0,004	121,15	0,24	0,0001
	Δ (Rrs5–Rrs20), %	-0,53	0,005	1536,63	0,79	0,0001
	Дх	-0,37	0,45	453,82	0,62	0,0001
	ИН1	-0,04	-0,001	118,23	0,29	0,0001
ИН2/ИН1	-0,66	0,18	1727,45	0,86	0,0001	

Заболевания	Индикаторный показатель ответа	Параметры модели		Критерий Фишера (F)	Коэффициент детерминации (R ²)	Критерий достоверности (p≤0,05)
		b0	b1			
Расстройство вегетативной нервной системы (G 90.8)	Частота клеток с полным кариолизисом	-2,95	0,016	28,89	0,29	0,0001
	Билирубин общий	-1,39	0,06	2281,79	0,71	0,0001
	Кальций	-1,85	0,56	121,15	0,16	0,0001
	НЖСС	0,19	-0,02	102,98	0,30	0,0001
	ОЖСС	2,22	-0,05	348,98	0,56	0,0001
	Малоновый диальдегид	-0,95	0,062	194,05	0,18	0,0001
	Кретинфосфокиназа	-0,95	0,002	897,99	0,68	0,0001
	Оксид азота	-1,96	0,009	43,83	0,21	0,0001
	Глутатион-S-трансфераза	-0,43	-0,005	19,44	0,19	0,0002
	цГМФ	-1,96	0,15	64,69	0,31	0,0001
	Rrs 20%	-0,76	0,006	104,09	0,21	0,0001
	ИН2/ИН1	-0,35	0,08	252,37	0,47	0,0001
	Mo	-2,18	2,73	871,48	0,76	0,0001
	СДЛА	-0,45	0,05	14,48	0,12	0,0001
Другие уточненные поражения головного мозга (G 93.8)	НЖСС	-1,20	0,02	171,87	0,42	0,0001
	Супероксиддисмутаза	-0,23	-0,006	53,97	0,13	0,0001
	Глутатион-S-трансфераза	1,84	-0,016	57,19	0,46	0,0001
	Оксид азота	-1,09	0,011	102,29	0,38	0,0001
	цАМФ	-0,12	-0,02	20,08	0,13	0,0001
	цГМФ	-0,88	0,007	82,12	0,39	0,0001
	CD95 ⁺ -лимфоциты, абсолютные	1,58	-2,54	34,51	0,34	0,0001
	Суммарная общая скорость потока с обеих сторон	0,77	-0,002	994,74	0,73	0,0001
	SVC%	1,09	-0,014	241,51	0,38	0,0001
	MEF50	0,098	-0,004	95,77	0,15	0,0001
	MEF75	0,06	-0,004	59,05	0,11	0,0001
	Δ (Rrs5-Rrs20), %	-0,49	0,003	1757,17	0,81	0,0001
	АМо	-0,59	0,01	97,67	0,26	0,0001
	Дх	-0,39	0,49	131,72	0,32	0,0001
Функциональная кардиопатия (R01.0,Q 24.8)	Индекс соотношения лимфоцитов и моноцитов	-5,21	0,32	750,96	0,55	0,0001
	Частота клеток с полным кариолизисом	-5,99	0,02	7,68	0,32	0,015
	Креатинфосфокиназа	-4,64	0,003	1221,56	0,74	0,0001

Заболевания	Индикаторный показатель ответа	Параметры модели		Критерий Фишера (F)	Коэффициент детерминации (R ²)	Критерий достоверности (p≤0,05)
		b0	b1			
Функциональная кардиопатия (R01.0,Q 24.8)	Малоновый диальдегид	-8,17	0,58	3990,24	0,89	0,0001
	Супероксиддисмутаза	-0,29	-0,016	184,77	0,33	0,0001
	Глутатион-S-трансфераза	0,65	-0,01	34,77	0,34	0,0001
	Кортизол	-3,43	0,002	344,70	0,38	0,0001
	цГМФ	-2,06	0,23	265,47	0,66	0,0001
	CD19 ⁺ -лимфоциты, абсолютные	-2,61	1,59	20,84	0,14	0,0001
	Ig A сывороточный	-1,66	-0,47	368,66	0,29	0,0001
	SVC%	-0,02	-0,009	320,41	0,45	0,0001
	АМо	-3,23	0,02	41,66	0,14	0,0001
	Дх	-3,38	1,66	1631,81	0,85	0,0001
	ИН1	-2,24	-0,004	87,62	0,24	0,0001
Функциональная патология ЖКТ (K30, K75.2, K83.8, K86.8)	Интегральный показатель пролиферации	-0,71	0,55	76,79	0,57	0,0001
	Частота клеток с полным кариолизисом	-1,04	0,01	21,89	0,24	0,0001
	Эозинофильно-лимфоцитарный индекс	0,37	0,57	128,69	0,12	0,0001
	Билирубин общий	-0,16	0,06	3128,66	0,77	0,0001
	Ионизированный кальций	-14,47	12,75	162,47	0,56	0,0001
	Кальций	-2,39	1,37	277,91	0,30	0,0001
	НЖСС	1,64	-0,02	163,96	0,40	0,0001
	ОЖСС	2,16	-0,02	135,05	0,33	0,0001
	Малоновый диальдегид	0,27	0,06	522,73	0,36	0,0001
	Глутатион-S-трансфераза	0,89	-0,0045	55,57	0,37	0,0001
	Оксид азота	-0,68	0,007	45,74	0,21	0,0001
	Кретининфосфокиназа	-0,13	0,005	835,57	0,66	0,0001
	СРБ высокочувствительный	-0,24	0,18	338,67	0,47	0,0001
	CD4 ⁺ -лимфоциты, относительные	2,87	-0,05	26,23	0,15	0,0001
	CD19 ⁺ -лимфоциты, абсолютные	0,27	1,93	35,79	0,21	0,0001
	НF%	0,89	0,009	29,49	0,10	0,0001
	Дх	1,04	0,32	181,03	0,39	0,0001