

*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**

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Пермь – 2019

Работа выполнена в Федеральном бюджетном учреждении науки «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека

**Научный консультант:**

академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, **Зайцева Нина Владимировна**

**Официальные оппоненты:**

**Карелин Александр Олегович**, доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой общей гигиены с экологией

**Сетко Нина Павловна**, доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Оренбургский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой профилактической медицины института профессионального образования

**Привалова Лариса Ивановна**, доктор медицинских наук, профессор, Федеральное бюджетное учреждение науки «Екатеринбургский медицинский научный центр профилактики и охраны здоровья рабочих промышленных предприятий» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, главный научный сотрудник, заведующий лабораторией научных основ биологической профилактики отдела токсикологии и биопрофилактики

**Ведущая организация:**

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Центр стратегического планирования и управления медико-биологическими рисками здоровью» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2019 г. в \_\_\_\_\_ на заседании объединенного диссертационного совета Д 999.128.02 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, Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А.Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 614990, г. Пермь, ул. Петропавловская, д. 26

С диссертацией можно ознакомиться на сайте [www.fcisk.ru](http://www.fcisk.ru) ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения» и в библиотеке ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А.Вагнера Минздрава России (614990, г.Пермь, ул. Петропавловская, 26), с авторефератом – на сайтах [www.fcisk.ru](http://www.fcisk.ru) и [www.vak.ed.gov.ru](http://www.vak.ed.gov.ru)

Автореферат разослан «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2019 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,  
доктор медицинских наук, доцент



**Землянова Марина Александровна**

## **ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ**

### **Актуальность темы**

Вопросы охраны здоровья детей входят в число ключевых направлений государственной социальной политики, указом Президента Российской Федерации от № 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.

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 ежегодно приводит к смерти 7 миллионов человек в мире. Факторы экологического риска вызывают более трети болезней среди детей, наибольшее бремя заболеваний приходится на развивающиеся страны (ВНО, 2005, 2017, 2018). 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 (Пронина Т.Н. с соавт., 2013; Гасилин В.В. с соавт., 2013; Май И.В. с соавт., 2014; Макаров О.А. с соавт., 2016; Бакиров А.Б. с соавт., 2016; Кебалова Л.А., 2017; Маснабиева Л.Б. с соавт., 2018; Просвирякова И.А. с соавт., 2018; Скребнева А.В. с соавт., 2018; Жилияков Е.М. с соавт., 2018 и др.).

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 (Стёпкин Ю.И. с соавт., 2011; Боев В.М. с соавт., 2013; Кацнельсон Б.А. с соавт., 2014–2016; Горяев Д.В. с соавт., 2016, Лещук С.И. с соавт., 2017; Шевчук Л.М. с соавт., 2017; Бактыбаева З.Б. с соавт., 2018; Мовчан В.Н. с соавт., 2018 и др.). Аэрогенное загрязнение окружающей среды вносит существенный вклад в уровень хронической соматической патологии, прежде всего заболеваний дыхательного тракта (Зайцева Н.В. с соавт., 2011–2016; Малькова И.Л., 2015; Сетко Н.П. с соавт., 2015–2018; Юзбеков А.К. с соавт., 2015; Васильев В.В. с соавт., 2015; Привалова Л.И. с соавт., 2016; Капранов С.В., 2017 и др.).

В последние годы в ряде клинических исследований уделяется особое внимание развитию коморбидных состояний, связанных с общими факторами риска и патогенетическими механизмами развития болезней (Приступа Л.Н., 2012; Каличевская М.В., 2014; Мусажанова Р.А., 2014; Войтенкова О.В. с соавт., 2016; Кочетова Е.В., 2017; Черняк Б.А. с соавт., 2017; Fortin M. et al., 2007; Zygmuntowicz M. et al., 2012; Tonelli M. et al., 2015 и др.). Прогностическое значение сопряженности заболеваний обусловлено ухудшением течения ведущей патологии, полиморфизмом клинических проявлений, диагностическими трудностями в верификации состояний, а также полипрагмазией лечебных мероприятий (Вёрткин А.Л. с соавт., 2011; Иванова Н.А., 2014; Ненашева Н.М., 2014; Наумова Л.А. с соавт., 2016–2017; Бродская О.Н., 2017 и др.).

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 (Онищенко Г.Г. с соавт., 2011; Бережнова Т.А. с соавт., 2011; Петров С.Б., 2011; Трошина В.В. с соавт., 2011; Григорьев Ю.И. с соавт., 2012; Рахманин Ю.А. с соавт., 2014–2018; Баздырев Е.Д. с соавт., 2014; Карелин А.О. с соавт., 2014–2019; Пичужкина Н.М. с соавт., 2015–2018; Мешков Н.А. с соавт., 2017; Лучанинова В.Н. с соавт., 2017; Navas-Acien A. et al., 2007; Thompson T.M. et al., 2014; Krishnan S. et al., 2018 и др.). Показано, что загрязнение атмосферного воздуха техногенными соединениями является фактором риска развития хронических заболеваний, прежде всего дыхательной, сердечно-сосудистой системы, и злокачественных новообразований (Биличенко Т.Н., 2006; Катульская О.Ю., 2007; Бухарин О.В. с соавт., 2010; Зайцева Н.В. с соавт., 2011–2016; Маляр К.В. с соавт., 2012; Табакаев М.В. с соавт., 2014–2015; Колпакова А.Ф. с соавт., 2017–2018; Li N. et al., 2003; Chuang K.J. et al., 2007; Franchini M. et al., 2011; Jenerowicz D. et al., 2012; Shah A.S. et al., 2013; Zhang K., 2013; Castro-Rodriguez J.A. et al., 2016; An Z. et al., 2018; Dastoorpoor M. et al., 2019 и др.). 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 (Исаева Р.Б., 2007; Гудков Р.А. с соавт., 2016; Иванов Д.О. с соавт., 2016; Бродская О.Н., 2017; Наумова Л.А. с соавт., 2017 и др.). Сложность проблемы сочетанных заболеваний связана с многообразием факторов риска и полиморфизмом клинических проявлений (Артамонов Р.Г., 2012; Домбьялова Э.С. с соавт., 2013; Журавлев Ю.И. с соавт., 2013; Шарабчиев Ю.Т. с соавт., 2014; Черняк Б.А. с соавт., 2017 и др.), 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 встречающихся заболеваний в детском возрасте, однако они не учитывают нарушения состояния здоровья, обусловленные воздействием химических факторов окружающей среды (Александров А.А. с соавт., 2012; Быков И.М. с соавт., 2015; Захарова И.Н. с соавт., 2016; Куропатникова Е.А., 2017; Ивашкин В.Т. с соавт., 2018; Чернуский В.Г. с соавт., 2018 и др.). В регионах аэрогенного химического техногенного загрязнения существует необходимость в проведении 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**

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, сенсibilизация, 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**

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; применен химико-аналитический, кластерный и системный анализ; использованы 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.

### **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, в том числе 15 статей в ведущих научных рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК при Минобрнауки РФ 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 РФ.

### **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 исследовано 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 (Москва, 2012 г.); VI Всемирном конгрессе по иммунопатологии и респираторной аллергии; VIII съезде аллергологов и иммунологов СНГ; V съезде иммунологов России (Москва, 2011 г.); XVI Конгрессе педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии» (Москва, 2012 г.); IV Конгрессе педиатров стран СНГ «Ребенок и общество: проблемы здоровья, развития и питания» (Львов, Украина, 2012 г.); Конгрессе педиатров Урала (Екатеринбург, 2012 г.); XVII Российский конгрессе «Гепатология сегодня» (Москва, 2012 г.); XV Юбилейном международном Славяно-Балтийском научном форуме «Санкт-Петербург – Гастро-2013» (2013 г.); III Международной научно-практической конференции «Состояние окружающей среды и здоровье населения» (Курган, 2011 г.); XV Международной научной конференции «Family health in the XXI century» (Торремолинос–Пермь, 2011 г.); III Международной конференции «Excellence in Pediatrics» (Стамбул, 2011 г.); IV Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные направления развития социально-гигиенического мониторинга и анализа риска здоровью» (Пермь, 2013 г.); XIII Международной конференции по качеству воздуха в помещениях и климату «Indoor Air 2014» (Гонконг, 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, 2014 г.); VII Ежегодной Международной научно-практической конференции «Актуальные вопросы медицины» и «Спутниковый форум по общественному здоровью и политике здравоохранения» (Баку, 2018 г.); 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, 2014 г.); Научно-практической краевой конференции, посвященной 95-летию Городской детской клинической больницы № 3 «Актуальные вопросы педиатрии» (Пермь, 2018 г.).

### **Внедрение результатов исследования**

Материалы диссертационного исследования использованы при подготовке документов федерального уровня: Отраслевой научно-исследовательской программы

Роспотребнадзора на 2011–2015 гг. и 2016–2020 гг. «Гигиеническое научное обоснование минимизации рисков здоровью населения России» (раздел 6, п. 6.9; раздел 1, п. 1.1.13); 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 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 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 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 от 08.05.2014); «Программа специализированной медицинской помощи детям с хроническими бронхитом, проживающим на территориях санитарно-гигиенического неблагополучия» (утверждено: протокол № 19 ученого совета от 11.12.2015); «Диагностика у детей хронических аллергических ринитов, ассоциированных с воздействием формальдегида» (утверждено: протокол № 5 ученого совета 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 от 20.11.2015); 2 учебных пособий «Профилактика техногенно-обусловленной патологии. Сердечно-сосудистые заболевания» (2018 г.), «Профилактика техногенно-обусловленной патологии. Заболевания органов дыхания» (2018 г.).

Результаты диссертационной работы внедрены в практическую деятельность Управлений Роспотребнадзора (по Пермскому краю, акт внедрения от 13.05.2019; по Красноярскому краю, акт внедрения от 07.05.2019; по Иркутской области, акт внедрения

от 08.05.2019) и ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Пермском крае» (акт внедрения от 13.05.2019); используются специалистами отдела гигиены детей и подростков ФБУН «ФНЦ медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения» в научно-исследовательской работе при разработке нормативно-методических документов, при создании и реализации профилактических программ у детей, проживающих на территориях негативного аэрогенного влияния техногенных химических факторов (акт внедрения от 13.05.19); в деятельности ГБУЗ ПК «Краевая детская клиническая больница» (акт внедрения от 20.05.2019) 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 «Пермский государственный национальный исследовательский университет» при подготовке студентов биологического факультета (акт внедрения от 16.05.2019); в аспирантуре ФБУН «ФНЦ медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения» при обучении аспирантов по специальности «Гигиена».

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).

### **Структура и объем диссертации**

Диссертационное исследование изложено на 373 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.

### **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

**Во введении** освещены актуальность и степень разработанности темы диссертационного исследования, определены цель и задачи работы, очерчены научная новизна, теоретическая и практическая значимость, методология и методы исследования, приведены основные положения, выносимые на защиту, степень достоверности и апробация материалов исследования, внедрение результатов в практику, представлены личный вклад автора, публикации, структура и объем диссертации.

**Первая глава** содержит данные отечественной и иностранной литературы, касающиеся проблемы нарушений состояния здоровья, обусловленных негативными факторами окружающей среды. Анализ научных публикаций свидетельствует о необходимости комплексного подхода к исследованию заболеваний, ассоциированных с воздействием химических факторов среды обитания. Показано, что перспективным является изучение формирования болезней органов дыхания и коморбидной патологии у детей в условиях неблагоприятного качества окружающей среды. Отмечены основные механизмы действия техногенных химических веществ, приводящие к развитию негативных эффектов со стороны дыхательной, сердечно-сосудистой, нервной, иммунной систем и пищеварительного тракта. Приведенные литературные данные свидетельствуют о влиянии хронической многокомпонентной химической нагрузки на формирование коморбидной патологии, однако механизмы ее развития в научной литературе представлены недостаточно. Перспективными также являются вопросы

разработки профилактических мероприятий, направленных на общие патогенетические звенья коморбидных состояний.

Во второй главе представлены методология, материалы и объем исследований. Методология гигиенического анализа формирования у детей заболеваний органов дыхания и коморбидных состояний, ассоциированных с воздействием химических факторов окружающей среды, включала комплекс гигиенических, эпидемиологических, социологических, клинических, параклинических, статистических методов, химико-аналитического и системного анализа и состояла из этапов научного обсервационного исследования, представленных на Рисунке 1.

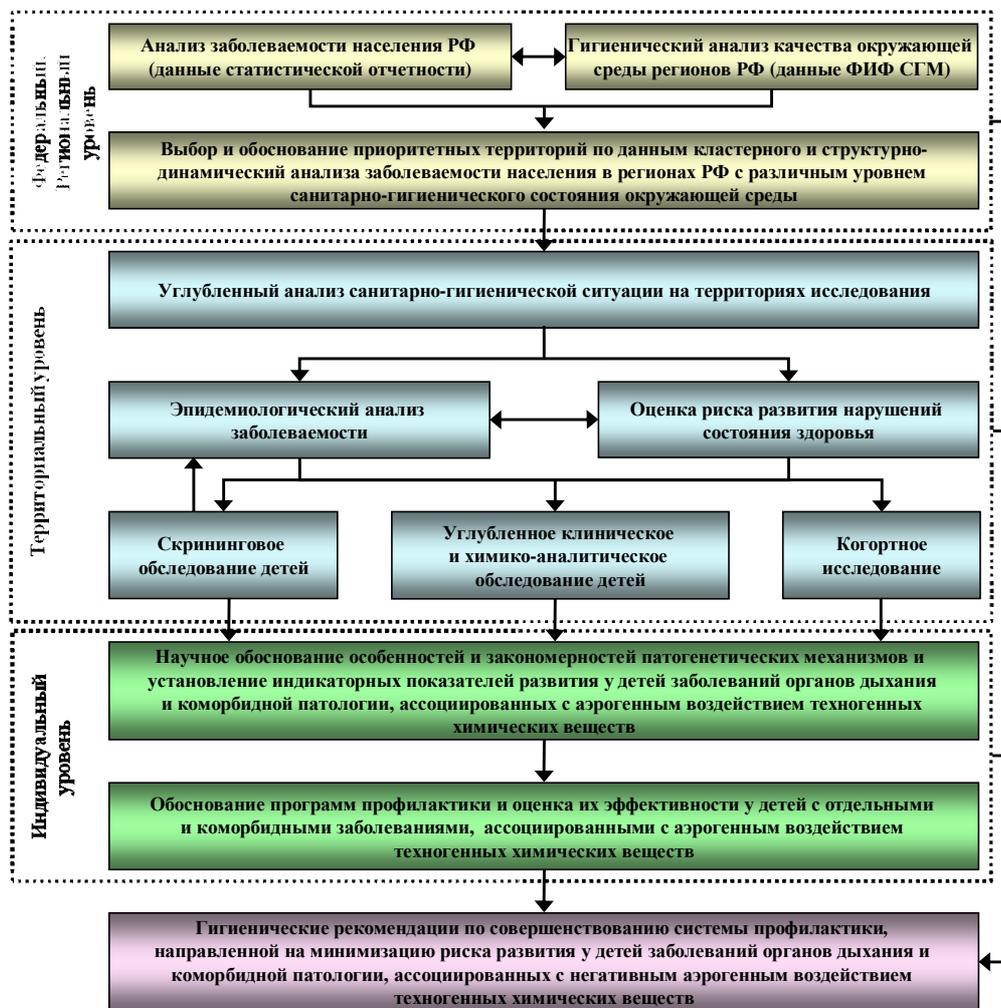


Рисунок 1 – Алгоритм научного исследования по совершенствованию гигиенического анализа и профилактики формирования болезней органов дыхания и коморбидной патологии у детей в условиях воздействия техногенных химических факторов

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. В Таблице 1 приведены объекты, материалы, объемы и методы исследования, а также период наблюдения.

Таблица 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 (ТНІсh)	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 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 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 12.12.2014<sup>1</sup>. В анализ были включены модели, соответствующие критериям достоверности и адекватности.

На территории Пермского края выделены три приоритетные территории с различными факторами окружающей среды. Углубленная гигиеническая характеристика состояния атмосферного воздуха, питьевой воды территорий проведена по результатам мониторинговых наблюдений ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Пермском крае» и натурных исследований ФБУН «ФНЦ медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения». Количественная оценка влияния неблагоприятных факторов окружающей среды осуществлена согласно Р 2.1.10.1920-04<sup>2</sup>. Уровень неканцерогенного риска для здоровья населения при ингаляционном поступлении определяли в отношении 11 веществ (взвешенных веществ, формальдегида, фенола, бензола, диоксида азота, мелкодисперсных частиц РМ<sub>10</sub> и РМ<sub>2,5</sub>, толуола, ванадия, марганца, метанола); при пероральном поступлении химических веществ с питьевой водой – в отношении 12 веществ (нитратов, железа, марганца, мышьяка, свинца, алюминия, цинка, нитритов, цианидов, хлороформа, формальдегида, никеля). Определение риска развития канцерогенных эффектов осуществляли с использованием фактора канцерогенного потенциала бензола, формальдегида при ингаляционном поступлении и мышьяка, свинца, хлороформа при пероральном поступлении.

Структурно-динамический анализ показателей и эпидемиологическая оценка детского населения на территориях исследования проведены по данным формы федерального статистического наблюдения № 12 «Сведения о числе заболеваний, зарегистрированных у пациентов, проживающих в районе обслуживания медицинской организации»; данным персонифицированного учета оплаченных случаев оказания медицинской помощи ТФОМС Пермского края в 2011 г. (27227 детей в возрасте 4–12 лет) и результатам скрининговых медицинских осмотров, проведенных ФБУН «ФНЦ медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения» в 2011–2014 гг. (1128 детей). 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 «ФНЦ медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения». Группу наблюдения 1 составили 47 детей (51,1% мальчиков и 48,9% девочек, средний возраст в начале исследования  $5,43 \pm 0,32$  лет), родившихся и постоянно проживающих на территории с многокомпонентным загрязнением атмосферного воздуха преимущественно органическими ароматическими соединениями и взвешенными

<sup>1</sup> 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: Методические рекомендации. – М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2015. – 60 с.

<sup>2</sup> Р 2.1.10.1920-04. Руководство по оценке риска для здоровья населения при воздействии химических веществ, загрязняющих окружающую среду. – М.: Федеральный центр госсанэпиднадзора Минздрава России. – 143 с.

веществами. Группа наблюдения 2 включала 45 детей (51,1% мальчиков и 48,9% девочек, средний возраст  $5,58 \pm 0,29$  лет), родившихся и постоянно проживающих на территории с преимущественным аэрогенным загрязнением металлами. В группу наблюдения 3 вошли 93 ребенка (51,6% мальчиков и 48,4% девочек, средний возраст  $5,38 \pm 0,17$  лет), родившихся и постоянно проживающих на территории с многокомпонентным аэрогенным загрязнением, содержащим органические предельные спирты, альдегиды, взвешенные вещества. Группу сравнения составили 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; у 38 детей группы наблюдения 2; у 78 детей группы наблюдения 3 и у 16 человек группы сравнения. Завершили наблюдение 52 ребенка, достигших возраста 11–14 лет (группа наблюдения 1 – 16 человек, группа наблюдения 2 – 18 человек, группа наблюдения 3 – 41 человек, группа сравнения – 12 человек).

С целью выявления негативных эффектов аэрогенного воздействия химических факторов окружающей среды со стороны органов и систем организма на территории с многокомпонентным аэрогенным загрязнением преимущественно органическими ароматическими соединениями проведено обследование 740 детей (в том числе углубленно 391 ребенка) – группа наблюдения А; на территории с многокомпонентным аэрогенным загрязнением преимущественно металлами – 522 человек (углубленно – 242 ребенка) – группа наблюдения Б; на территории с многокомпонентным аэрогенным загрязнением, содержащим органические предельные спирты, альдегиды и взвешенные вещества – 497 детей (углубленно – 252 ребенка) – группа наблюдения В и на территории относительного санитарно-гигиенического благополучия – 351 человека (углубленно – 97 детей) – группа сравнения К. Группы наблюдения и сравнения были сопоставимы по возрастному, гендерному составу, социально-экономическим критериям семей.

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 требований.

Дизайн медико-биологического обследования детей предусматривал медико-социальное анкетирование (по вопросам социального статуса, жилищных условий семьи, наследственных факторов, психологического микроклимата в семье ребенка, пери- и постнатального анамнеза развития ребенка), анализ историй развития детей (форма № 112/у), клинический осмотр врачами-специалистами (педиатр, оториноларинголог, невролог, аллерголог-иммунолог, гастроэнтеролог), проведение химико-аналитических, лабораторных исследований, функциональной и инструментальной диагностики. Результаты социологического опроса учитывали при формировании детерминированных выборок наблюдений в углубленных эпидемиологических и клинических исследованиях.

Химико-аналитические исследования<sup>3</sup> на наличие и уровень органических соединений (бензола, толуола, фенола, формальдегида, метилового спирта) и металлов (ванадия, марганца) в крови выполнено в соответствии с МУК 4.1.765-99; МУК 4.1.772-99; МУК 4.1.3230-14; МУК 4.1.2108-06; МУК 4.1.2111-06 (9149 элементопределений). Критериями оценки контаминации биосред служили референтные, фоновые уровни и нормативы (Тиц Н.У., 2013), а также показатели группы сравнения. Лабораторная

<sup>3</sup> Выполнены в отделе химико-аналитических методов исследования (зав. отделом – д.б.н. Т.С.Уланова)

диагностика выполнена стандартными унифицированными методами и включала исследование интегральных цитогенетических, гематологических, биохимических<sup>4</sup> и иммунологических<sup>5</sup> показателей (всего проведено 117018 исследований по 198 показателям). Критериями оценки результатов лабораторного исследования являлись физиологические нормы (Тиц Н.У., 2013) и показатели группы сравнения.

С помощью методов функциональной и инструментальной диагностики оценивали состояние функции внешнего дыхания (передняя активная риноманометрия, спирография с регистрацией жизненной ёмкости лёгких и импульсная осциллометрия); функциональное состояние сердечно-сосудистой системы (показатели частоты сердечных сокращений, артериального давления (аускультативный метод Короткова Н.С.), электрокардиография, ультразвуковое исследование сердца с тканевой доплерографией); функциональное состояние вегетативного гомеостаза (кардиоинтервалография по стандартной методике с оценкой показателей временного, спектрального анализ и вариационной пульсометрии по Баевскому Р.М.); структурно-функциональное состояние органов брюшной полости (ультразвуковое исследование печени, поджелудочной железы, желчного пузыря с оценкой сократительной функции, селезенки по стандартным методикам).

Обоснование маркеров экспозиции выполнено с использованием моделей нелинейной логистической регрессии на основании установленных достоверных связей концентрации химического соединения в крови с его экспозицией в атмосферном воздухе. 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).

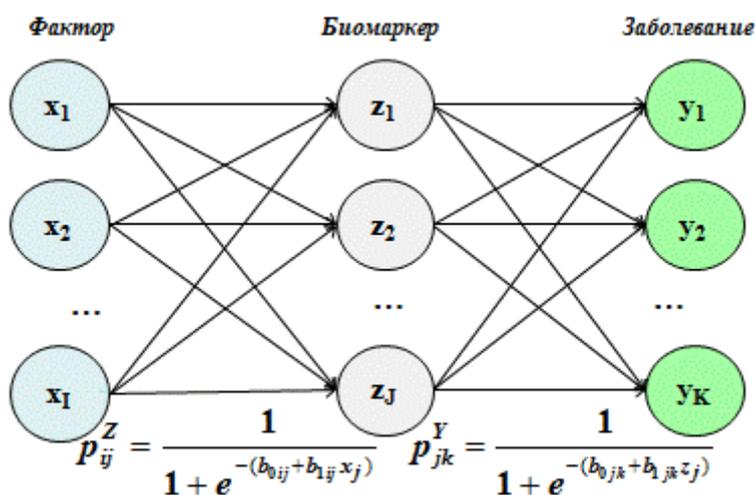


Рисунок 2 – Графическая схема анализа связей показателей коморбидной патологии

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

$$p_j^z = 1 - \prod_i (1 - p_{ij}^z), \quad (1)$$

где  $p_j^z$  – вероятность отклонения от нормы  $j$ -го биомаркера.

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

<sup>4</sup> Выполнены в отделе биохимических и цитогенетических методов диагностики (зав. отделом – д.м.н. М.А. Землянова).

<sup>5</sup> Выполнены в отделе иммунобиологических методов диагностики (зав. отделом – д.м.н. О.В. Долгих).

$$p_k^Y = 1 - \tilde{O} \prod_j (1 - p_j^Z p_{jk}^Y), \quad (2)$$

где  $p_k^Y$  – вероятность развития  $k$ -го заболевания.

Вероятность коморбидного развития заболеваний  $p^Y$  определяли по формуле:

$$p^Y = \tilde{O} \prod_k p_k^Y. \quad (3)$$

Используя (1) и подставляя (2) в (3) получена общая формула для определения вероятности коморбидного развития заболеваний:

$$p^Y = \tilde{O} \prod_k (1 - \tilde{O} \prod_j (1 - (1 - \tilde{O} \prod_i (1 - p_{ij}^Z)) p_{jk}^Y)). \quad (4)$$

Для установления 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.

Разработанную систему профилактики заболеваний органов дыхания и коморбидной патологии, ассоциированных с техногенными химическими веществами, апробировали в рамках амбулаторной первичной медико-санитарной помощи на территориях проживания детей (2011–2012 гг.) и в условиях педиатрического отделения отдела гигиены детей и подростков ФБУН «ФНЦ медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения» (2011–2016 гг.).

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) и состояли из сочетания элиминационных (фосфоглив, эслидин), антигипоксических и антиоксидантных (цитофлавин), метаболических (глицин, цитофлавин) препаратов, иммуномодуляторов (иммунал) с курсом лечебной физкультуры и физиотерапевтическими методами лечения (аэрозольтерапия, галотерапия (спелеотерапия), электросон, крайне высокочастотная терапия, электрофорез на воротниковую зону). В группу сравнения вошли 64 ребенка (группа А2), которые получали традиционную базисную терапию, регламентируемую существующими протоколами лечения и профилактики, включающую антигистаминные, противоконгестивные, противовоспалительные, бронходилататорные, муколитические и отхаркивающие средства, назначаемые по показаниям.

Программы профилактики заболеваний органов дыхания и коморбидной патологии проведены у 42 детей (группа Б1), проживающих на территории многокомпонентного загрязнения атмосферного воздуха преимущественно металлами, и включали энтеросорбенты (лактофильтрум), гепатопротекторы (фосфоглив, эслидин), антиоксиданты (рибоксин), иммуномодуляторы (иммунал), антигистаминные средства (ломилан), местные противовоспалительные препараты (тонзилгон); комплекс лечебной физкультуры и физиотерапевтическое лечение. Дети группы Б2 (группа сравнения – 37 детей) получали традиционное лечение и профилактику.

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, состоящие из медикаментозной коррекции (детоксикации (эслидин); усиление желчевыделения (флавин); нормализацию метаболизма клеток, уменьшение гипоксии тканей, повышение резервов антиоксидантной защиты (рибоксин, гипоксен); повышение адаптационных способностей организма (джунгли)), лечебной

физкультуры и физиотерапевтического лечения. В группу сравнения вошли 46 детей (группа В2), которые не получали предложенную профилактическую коррекцию.

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. Все используемые медикаментозные препараты применяли в возрастных дозировках. 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. Качественные характеристики в двух сравниваемых группах исследовали методами непараметрической статистики с построением и анализом двумерных таблиц сопряженности с применением критерия хи-квадрат Пирсона ( $\chi^2$ ). Количественные признаки сравниваемых групп сопоставляли с помощью двухвыборочного t-критерия Стьюдента, при  $t > 2$  и  $p \leq 0,05$  отличия являлись статистически значимыми. 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 моделей и достоверности их 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, объясненной уравнением регрессии. При построении математических моделей регрессии определяли 95% доверительные границы.

**В третьей главе** дана сравнительная оценка показателей заболеваемости населения по официальным статистическим данным в Российской Федерации за последние пять лет. Структурно-динамический анализ показал, что общая заболеваемость всего населения имела стабильные показатели, однако в возрастных группах она отличалась: у взрослого населения этот показатель вырос на 1,3%, у детей до 14 лет и подростков (15–17 лет) отмечалось его снижение на 5,2% и 0,99% соответственно. Основная доля общей заболеваемости приходилась на болезни взрослого населения (72,8%), вклад патологии детского возраста составил 23,4%. В структуре общей и первичной заболеваемости во всех возрастных группах основную долю составляли болезни органов дыхания, при этом более  $\frac{1}{2}$  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). За 5-летний период отмечен рост более 10% первичной заболеваемости болезнями системы кровообращения, характерной для 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). Болезни нервной системы всего населения находились на 9–10 ранговом месте, при этом  $\frac{1}{4}$  показателя – вклад детской заболеваемости, занимающие в своей возрастной

группе в структуре 6 ранговое место и имеющие в 2013–2017 гг. отрицательный темп прироста (–16,1%).

Для выделения приоритетной территории и последующего изучения проведена многомерная классификация субъектов Российской Федерации, которая позволила выделить кластеры по заболеваемости, смертности населения, уровню загрязнения атмосферного воздуха и воды (Рисунок 3).

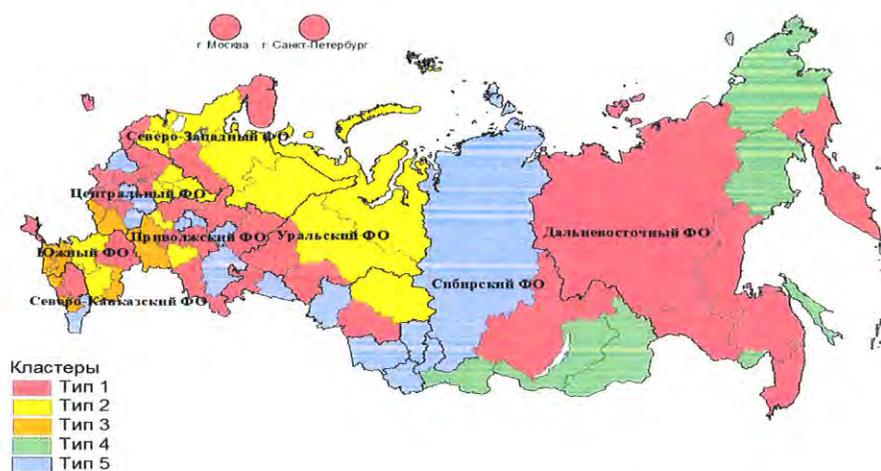


Рисунок 3 – Распределение субъектов Российской Федерации по кластерам

При анализе средних значений показателей в разрезе кластеров выявлены отличительные особенности каждого кластера, проиллюстрированные на Рисунке 4.

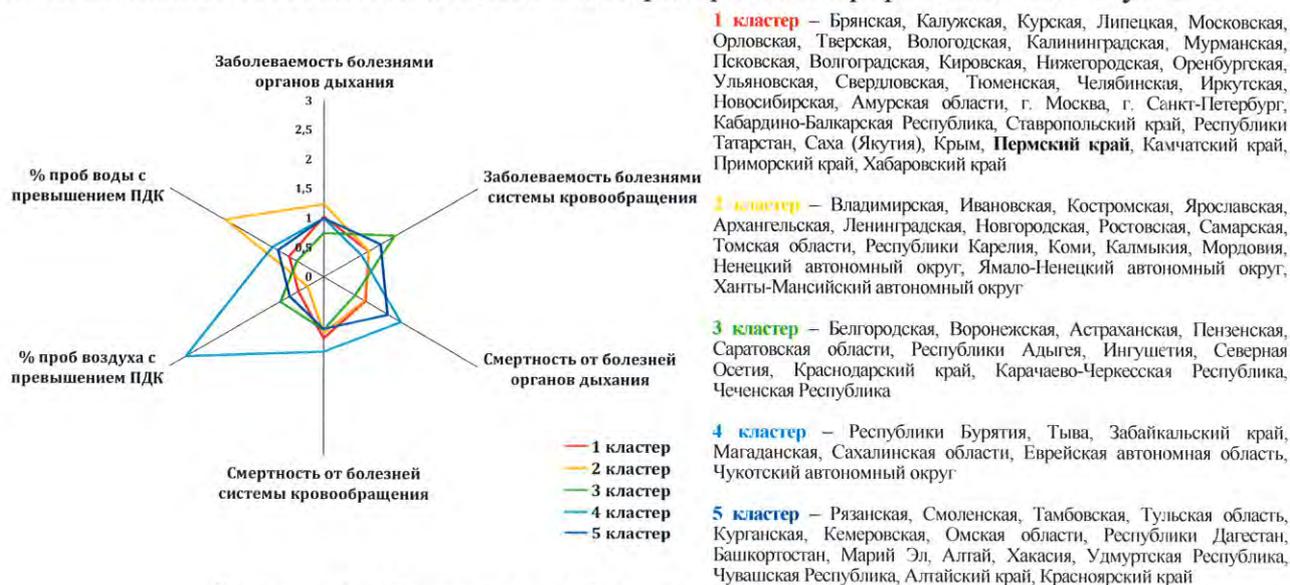


Рисунок 4 – Показатели заболеваемости, смертности населения, уровня загрязнения воздуха и воды в разрезе кластеров

*Первый кластер*, в целом, характеризуется средними показателями заболеваемости и смертности по обоим классам болезней, средним уровнем загрязнения окружающей среды. В то же время, на территориях этого кластера возможно высокое количество заболеваний органов дыхания, ассоциированных с аэрогенными факторами среды обитания (849,1 случаев на 100 тыс. населения соответственно), а среди детского населения число дополнительных случаев болезней органов дыхания находилось на уровне 2701,7‰. Количество дополнительных случаев хронического бронхита и бронхиальной астмы, вероятно ассоциированных с загрязнением атмосферного воздуха, составляет в среднем 3,4 и 3,65 на 100 тыс. детского населения. В первом кластере число ассоциированных с

загрязнением атмосферного воздуха дополнительных случаев болезней системы кровообращения составляет 65,4 на 100 тыс. населения (около 2,37% от всей первичной заболеваемости), болезней нервной системы – 32,7‰. Отмечено, что только на двух территориях первого кластера выявлены дополнительные случаи заболеваемости детей болезнями сердечно-сосудистой системы, вероятно связанные с загрязнением атмосферного воздуха селитебных территорий (Курская область – 37,4‰ и Республика Крым – 26,1‰). 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.

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. В субъектах Российской Федерации этого кластера загрязнение атмосферного воздуха формирует у детского населения дополнительные случаи болезней органов дыхания на уровне 936,6‰. Кроме того, на этих территориях у всего населения регистрировались высокий показатель заболеваемости системы кровообращения (29,4‰), ассоциированной с ненадлежащим качеством питьевой воды по санитарно-химическим критериям, и вероятное наибольшее число дополнительных случаев смерти от болезней этого класса (17,1 случая на 100 тыс. населения). Среди детей количество дополнительных случаев сердечно-сосудистой патологии, вероятно связанные с качеством питьевой воды, установлено на уровне 202,4 на 100 тыс. детского населения.

*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. В 2017 году с негативным влиянием повышенных уровней атмосферных загрязнителей могут быть связаны 2,9% случаев первичной заболеваемости детей до 14 лет болезнями органов дыхания в этом кластере (2298,1‰). Заболеваемость всего населения болезнями системы кровообращения, возможно обусловленная аэрогенным загрязнением техногенными факторами, имела наибольший уровень в субъектах Российской Федерации этого кластера (121,2 случая на 100 тыс. населения). При этом показатели заболеваемости системы кровообращения, ассоциированной с ненадлежащим качеством питьевой воды по санитарно-химическим критериям, у всего населения и среди детей до 14 лет были самыми низкими (11,6‰ и 55,7‰ соответственно).

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. При этом, в субъектах Российской Федерации этого кластера загрязнение атмосферного воздуха формирует у детского населения дополнительные случаи болезней органов дыхания на среднем уровне 1992,5‰. Следует подчеркнуть, что в этом кластере отмечены наиболее высокие показатели стандартизованной смертности всего населения от болезней органов дыхания, связанных с загрязнением атмосферного воздуха (3,4 случая на 100 тыс. населения). В 2017 году на территориях этого кластера с неудовлетворительным качеством питьевой воды могут быть связаны 36,5% случаев первые установленной заболеваемости детского населения болезнями системы кровообращения (122,31 случая на 100 тыс. детей).

В *пятом кластере* отмечаются средние показатели заболеваемости респираторной патологией при уровне смертности выше среднего от этих причин и повышенная

заболеваемость болезнями системы кровообращения при низких показателях смертности. Загрязнение окружающей среды находится на среднем уровне. На территориях пятого кластера возможно наибольшее количество заболеваний органов дыхания, ассоциированных с аэрогенными факторами среды обитания (1041,1 случаев на 100 тыс. всего населения). Количество дополнительных случаев хронического бронхита и бронхиальной астмы, вероятно ассоциированных с загрязнением атмосферного воздуха, составляет в среднем 2,1 и 3,13 случаев на 100 тыс. детского населения, что в 1,2–1,6 раза ниже показателей первого кластера. В субъектах Российской Федерации этого кластера количество заболеваний системы кровообращения, ассоциированных с факторами среды обитания, находилось на среднем уровне, так число дополнительных случаев болезней системы кровообращения у детского населения составляет 117,4 случая на 100 тыс. детей.

Таким образом, на территориях, входящих в первый кластер, дополнительная заболеваемость детского населения болезнями органов дыхания, системы кровообращения и нервной системы, вероятно ассоциированными с негативными факторами окружающей среды, была выше, чем в других кластерах. Полученные результаты 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.

**В четвертой главе** репрезентированы результаты гигиенического анализа факторов окружающей среды и оценки риска их влияния на развитие у детей заболеваний органов дыхания и коморбидной патологии, ассоциированных с аэрогенным загрязнением техногенными химическими веществами. Гигиеническая характеристика качества окружающей среды показала, что *на территории с многокомпонентным загрязнением атмосферного воздуха преимущественно органическими ароматическими соединениями и взвешенными веществами* в период наблюдения регистрировалось повышенное содержание в атмосферном воздухе взвешенных частиц (1,6 ПДКс.с.), мелкодисперсной пыли  $PM_{10}$  (4,1 ПДКм.р.), азота диоксида (5,5 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 (НIсh 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 (ТНIсh до 2,5) и болезни центральной нервной системы (ТНIсh до 2,6), обусловлены преимущественно аэрогенным воздействием фенола (НQсh до 1,3); патологии иммунной системы (ТНIсh до 5,9) – с воздействием формальдегида (НQсh до 4,8). Суммарный индивидуальный канцерогенный риск для детского населения, связанный с хроническим аэрогенным воздействием бензола (НQсh до 0,75) и формальдегида (НQсh до 4,8), достигал недопустимого уровня ( $CR$  до  $1,53 \times 10^{-4}$ ).

По данным эпидемиологического исследования установлено наличие причинно-следственной связи между аэрогенным воздействием органических ароматических соединений, взвешенных веществ 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 химическими факторами риска окружающей среды, составило 4604 случая, вегетативных дисфункций, нарушений деятельности сердца – до 863 случаев. Выявлено, что за 8-летний период к 2017 г. у детского населения 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 и формальдегида формирует недопустимые риски развития заболеваний органов дыхания (НІсh до 95,0), обусловленные длительной экспозицией ванадия, марганца и взвешенных частиц; заболеваний 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 РМ<sub>10,0</sub>. Вклад ванадия в уровень риска развития патологии органов дыхания при хроническом воздействии всего комплекса загрязнений атмосферного воздуха достигал 59,9% (НQch 27,5), марганца – 68,1% (НQch 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%. (НQch 53,7). В условиях многосредового поступления химических веществ уровень суммарного индивидуального канцерогенного риска для детского населения находился в допустимых пределах ( $CR \leq 10^{-4}$ ).*

По результатам эпидемиологического исследования выявлено, что вероятность возникновения заболеваний нервной системы ( $OR=2,73$ ) и органов дыхания ( $OR=1,77$ ) в 1,8–2,7 раза выше, чем на территории сравнения. Число дополнительных случаев болезней респираторной системы и патологии нервной системы, вероятностно связанных с химическими факторами окружающей среды, у детского населения составило до 531 случая. 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), обусловленных длительной экспозицией взвешенных веществ (НQch до 9,6); патологии ЦНС (НІсh до 6,4) и сердечно-сосудистой системы (НІсh до 5,11), связанных с хроническим воздействием бензола (НQch до 4,25) и фенола (НQch до 1,7); иммунной патологии (НІсh до 7,6), обусловленной длительной экспозицией бензолом и формальдегидом (НQch до 3,3). Вклад взвешенных веществ в уровень риска развития респираторной патологии при хронической экспозиции всего комплекса загрязнений атмосферного воздуха достигал 72% (НQch=9,6), вклад бензола в формирование неканцерогенных эффектов со стороны патологии ЦНС, сердечно-сосудистой, иммунной систем – 50,7–99,3% (НQch=4,25), вклад 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, вероятностно 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 сердечно-сосудистой патологии увеличилась в 6,4 раза (до 14,79‰) к 2016 году. Число детей с впервые выявленной бронхиальной астмой, аллергическим ринитом увеличилось в 1,2–42,8 раза.

На территориях сравнения в 2011–2016 гг. в атмосферном воздухе среднесуточное содержание исследуемых химических веществ не превышало предельно допустимых концентраций, а качество питьевой воды соответствовало гигиеническим требованиям. Оценка риска для здоровья населения на территориях сравнения показала, что при хронической экспозиции химических веществ формируется неприемлемый риск развития болезней органов дыхания (HQch до 3,45) и патологии иммунной системы (HQch до 2,40), связанный с воздействием формальдегида (HQch до 2,4). Установленный уровень хронического неканцерогенного риска развития респираторных заболеваний и иммунных нарушений на территории сравнения в 2,5–27,5 раза ниже, чем на территориях наблюдения. Уровень суммарного индивидуального канцерогенного риска 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.

**Пятая глава** содержит результаты 10-летнего когортного наблюдения, согласно которым 87,2–89,4% детей дошкольного возраста, проживающих на территориях с многокомпонентным загрязнением атмосферного воздуха преимущественно органическими ароматическими соединениями и взвешенными веществами, имели аллергический ринит и функциональную патологию желудочно-кишечного тракта (K30, K75.2, K83.8, K86.8),  $\frac{2}{3}$  обследованных – заболевания нижних дыхательных путей (J39.8, J44.8, J45.0) и вторичную иммунную недостаточность (D83.9). У 68% детей с болезнями органов дыхания развивалось ВИДС; в 85,1% случаев – функциональные нарушения пищеварительной системы (Рисунки 5 и 6).

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 (Рисунок 5), в 2,2 раза – вегетативных нарушений. Вероятность формирования ВИДС и вегетативной дистонии в старшем школьном возрасте выше в 6,0–6,6 раза относительно показателей у детей группы сравнения.

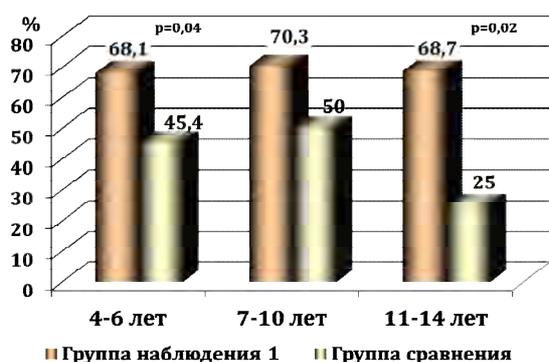


Рисунок 5 – Частота сочетания болезней органов дыхания и общего переменного иммунодефицита вторичного у детей группы наблюдения 1 и группы сравнения

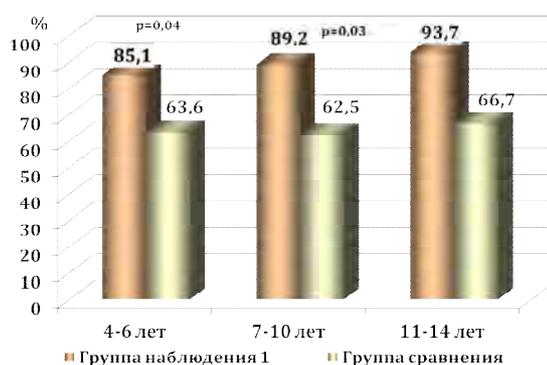


Рисунок 6 – Частота сочетания болезней органов дыхания и функциональной патологии пищеварительного тракта у детей группы наблюдения 1 и группы сравнения

Когортное исследование на территории с преимущественным аэрогенным загрязнением металлами показало, что 2/3 детей 4–6-летнего возраста имели хроническую лимфо-пролиферативную патологию носоглотки (J35.0, J35.1, J35.2, J35.3), 75,6–86,7% обследованных – функциональную патологию пищеварительной системы и вегетативные дисфункции (G90.8). У 84,4% детей с болезнями органов дыхания регистрировались заболевания нервной системы (Таблица 2), а риск сочетания этих видов патологии составляет 1,86.

Таблица 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 <sup>1</sup>	p <sup>2</sup>	p <sup>3</sup>
Болезни органов дыхания и Общий переменный иммунодефицит вторичный	51,1	52,6	75,0	45,4	50,0	25,0	0,66	0,86	<b>0,007</b>
Болезни органов дыхания и Заболевания нервной системы	84,4	78,9	100	54,5	66,7	58,3	<b>0,008</b>	0,34	<b>0,01</b>
Болезни органов дыхания и Расстройство вегетативной нервной системы	71,1	65,8	91,7	50,0	56,2	33,3	<b>0,05</b>	0,51	<b>0,001</b>
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	<b>0,02</b>	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

p<sup>1</sup> – достоверность различий между сравниваемыми группами в 4–6-летнем возрасте

p<sup>2</sup> – достоверность различий между сравниваемыми группами в 7–10-летнем возрасте

p<sup>3</sup> – достоверность различий между сравниваемыми группами в 11–14-летнем возрасте

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 (Таблица 2). К старшему школьному возрасту у детей, проживающих на территории с аэрогенным воздействием металлов, вероятность

формирования ВИДС выше в 9,0 раз, а вероятность формирования расстройства вегетативной нервной системы – в 22,0 раза. У детей с хроническими заболеваниями органов дыхания в возрасте 11–14 лет в группе наблюдения 2 возрастает риск развития вторичных иммунодефицитных состояний в 3,0 раза, патологии нервной системы – в 1,7 раза, вегетативных дисфункций – в 2,7 раза.

В условиях многокомпонентного аэрогенного влияния органических предельных спиртов, альдегидов и взвешенных веществ 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. Каждый третий ребенок в 4–6-летнем возрасте с болезнями органов дыхания имел функциональную кардиопатию (R01.0), у 91,4% детей регистрировались хронические респираторные заболевания и функциональные нарушения желудочно-кишечного тракта (Рисунок 7), 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. К 11–14-летнему возрасту у детей, проживающих на территории с загрязнением атмосферного воздуха, содержащего органические предельные спирты, альдегиды, взвешенные вещества, вероятность развития вторичной иммунной недостаточности выше в 4,7 раза; вегетативной дисфункции – в 6,2 раза и функциональных нарушений желудочно-кишечного тракта – в 9,7 раза. 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 (Рисунок 8).

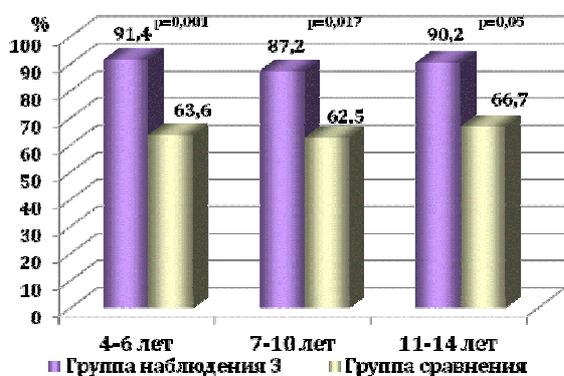


Рисунок 7 – Частота сочетания болезней органов дыхания и функциональной патологии пищеварительного тракта у детей группы наблюдения 3 и группы сравнения

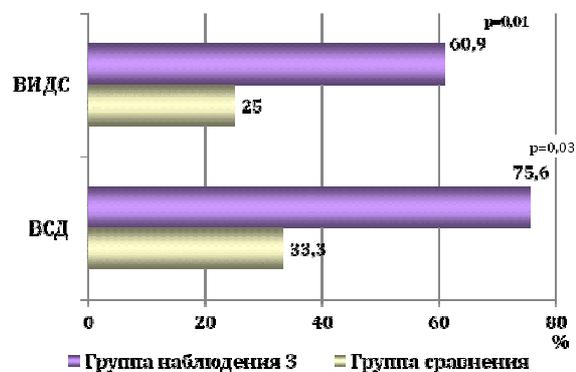


Рисунок 8 – Частота сопутствующей патологии у детей с заболеваниями органов дыхания в 11–14 лет в группе наблюдения 3 и группе сравнения

На территории сравнения 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 раз.

В шестой главе изложены особенности формирования болезней органов дыхания и коморбидной патологии у детей в условиях воздействия различных аэрогенных химических факторов. На территории с многокомпонентным загрязнением атмосферного воздуха преимущественно органическими ароматическими соединениями и взвешенными

веществами у каждого третьего ребенка отмечалась повышенное содержание бензола, у 2/3 обследованных – толуола и фенола, у 75,3% – формальдегида в крови (Таблица 3), что в 3,0–6,8 раза превысило уровень группы сравнения ( $p=0,0001-0,0002$ ).

Таблица 3 – Содержание химических соединений в крови детей группы наблюдения А и группы сравнения К ( $M\pm m$ ), мг/дм<sup>3</sup>

Вещество	Фоновый уровень	Группа наблюдения А	Группа сравнения К	Доля проб в группе наблюдения А 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 ( $p<0,05$ )

По результатам исследования установлены патогенетические особенности развития болезней органов дыхания и коморбидной патологии у детей группы наблюдения А, к которым относятся цитогенетические изменения в виде показателей деструкции ядра и пролиферации клеток, встречаемых до 2,2 раза чаще по отношению к сравниваемой группе ( $p=0,027-0,0001$ ). Развитие окислительного стресса проявлялось у каждого второго ребенка группы наблюдения А интенсификацией свободно-радикального повреждения клеточных мембран в виде повышенного в 1,2–1,4 раза содержания гидроперекисей липидов (до  $399,89\pm 8,07$  мкмоль/дм<sup>3</sup>), МДА ( $3,75\pm 0,29$  мкмоль/см<sup>3</sup>); истощением антиоксидантной защиты, выражающейся в 38,9–81,1% случаях снижением активности СОД ( $27,70\pm 1,82$  нг/см<sup>3</sup>), глутатион-S-трансферазы ( $77,27\pm 13,53$  нг/мл), уровня оксида азота ( $23,82\pm 2,14$  мкмоль/дм<sup>3</sup>) в 1,2–2,1 раза относительно показателей группы сравнения ( $p=0,01-0,0001$ ). Вероятность развития окислительного стресса в группе наблюдения А выше в 8,1–18,8 раза ( $OR=8,08-18,82$ ;  $DI=3,36-47,30$ ). О формировании хронического воспаления у 3/4 детей группы наблюдения А свидетельствовало увеличение уровня СРБ в 1,2–1,4 раза ( $p=0,005-0,0001$ ). Для 32,8–52,9% детей группы наблюдения А характерно развитие сенсibilизации: повышение в 2,1 раза уровня общего Ig E и ИА ( $p=0,006-0,0001$ ). В 14,5% случаев также отмечалось повышение индекса носовой эозинофилии в 3,7 раза ( $p=0,044$ ). У 47,3% детей группы наблюдения А показатель неспецифической реактивности (ИСЛМ) был в 1,2 выше сравниваемой группы ( $p=0,012$ ), в 23,8% случаев отмечалась активация неспецифической резистентности (фагоцитарный индекс) ( $p=0,03$ ). В 27,5–39,8% случаев выявлено снижение гуморальных факторов иммунитета – сывороточного и секреторного Ig A ( $p=0,008-0,0001$ ). Нарушение клеточного иммунитета проявлялось у 30,8–69,2% детей группы наблюдения А снижением количества CD25<sup>+</sup>-клеток и CD95<sup>+</sup>-лимфоцитов в 1,2–1,5 раза в отличие от группы сравнения К ( $p=0,03-0,0001$ ); в 57,1–85,7% случаев регистрировалось низкое содержание клеток с белком Bcl-2, белком p53 и TNF-рецепторами, отражающих функциональную активность Т-лимфоцитов ( $p=0,032-0,0001$ ). У 16,1–23,3% детей группы наблюдения А отмечалось развитие гемолиза, проявляющегося снижением содержания МСНС, ОЖСС, НЖСС и повышением метгемоглобина, общего билирубина ( $p=0,011-0,006$ ). Практически все дети группы наблюдения А (97,9%) имели повышенный уровень ионизированного кальция ( $1,21\pm 0,012$  мг/дм<sup>3</sup>,  $p=0,0001$ ), участвующего в нервно-мышечной проводимости, при этом вероятность увеличения этого показателя выше в 13,3 раза, чем в группе сравнения ( $OR=13,26$ ;  $DI=1,64-107,25$ ). Отмечено, что в 10,9% случаев регистрировался повышенный уровень общей креатинфосфокиназы, отражающей состояние мышечной ткани ( $p=0,0013$ ). Нарушение липидного обмена у детей группы наблюдения А проявлялось повышением (в

25,5% случаев) уровня аполипопротеина А1 в 1,3 раза ( $p=0,013$ ) и снижением (в 65,7% случаев) соотношения АпоВ/АпоА1 в 1,2 раза ( $p=0,049$ ). Кроме того, у 14,9–15,5% детей группы наблюдения А выявлены и изменения нейро-эндокринной регуляции 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 ( $OR=3,41$ ;  $DI=1,0–11,62$ ).

Особенностями нарушения функционального состояния дыхательной системы в группе наблюдения А являлось наличие у  $\frac{3}{4}$  детей носовой обструкции, в том числе в 36,5% случаев – выраженной; у 10,7% детей наблюдались рестриктивные и смешанные нарушения легочной вентиляции; у 18,5% детей выявлены признаки периферической обструкции ( $p=0,05–0,028$ ). Вероятность обструктивных нарушений носового дыхания в группе наблюдения А выше в 2,6 раза ( $OR=2,61$ ;  $DI=1,23–5,53$ ). В условиях аэрогенного воздействия преимущественно ароматическими соединениями и взвешенными веществами развитие вегетативных дисфункций выражалось синусовой аритмией (у 21,3% детей), ваготоническим исходным вегетативным тонусом (в 30,6% случаев) за счет усиления парасимпатической регуляции сердечной деятельности ( $Mo$ , Дх, HF%, LF/HF) и гиперсимпатикотонической вегетативной реактивностью (у 54,5% детей) в результате активации симпатического отдела вегетативной нервной системы (ИН2/ИН1, LF/HF, LF2%) и угнетения нейро-гуморального механизма регуляции (VLF2%). Вероятность развития ваготонии и гиперсимпатикотонической реактивности у детей группы наблюдения А выше в 1,9–2,2 раза, чем в сравниваемой группе ( $OR=1,91–2,15$ ;  $DI=1,08–4,18$ ). У  $\frac{2}{3}$  детей группы наблюдения А выявлены дополнительные хорды и трабекулы в полости левого желудочка, в 12,9% случаев – переходящая диастолическая дисфункция правого желудочка с повышенным систолическим давлением в легочной артерии ( $p=0,05$ ). Изменения в гепатобилиарной области в группе наблюдения А встречались в 2,3–6,1 раза чаще сравниваемой группы и проявлялись увеличением размеров печени, лабильными перегибами и увеличением объема желчного пузыря (в 14,4–27,1% случаев), признаками дисхолии (50,0%) ( $p=0,014–0,0001$ ), при этом вероятность развития изменений печени, патологии желчного пузыря выше в 3,8–6,6 раза ( $OR=3,76–6,62$ ;  $DI=1,85–11,78$ ). У 75,7% детей группы наблюдения А выявлены реактивные изменения поджелудочной железы, вероятность развития которых выше в 3,6 раза ( $OR=3,56$ ;  $DI=2,10–6,02$ ).

*На территории с многокомпонентным загрязнением атмосферного воздуха преимущественно металлами* практически у 90% детей регистрировалось повышенное содержание в крови ванадия ( $0,00047 \pm 0,00005$  мг/дм<sup>3</sup>) и формальдегида ( $0,013 \pm 0,0013$  мг/дм<sup>3</sup>), а у  $\frac{2}{3}$  обследованных – марганца ( $0,012 \pm 0,0004$  мг/дм<sup>3</sup>), в 1,2–4,8 раза превышающие фоновый уровень и показатели группы сравнения ( $p=0,0001$ ).

Патогенетическими особенностями развития заболеваний органов дыхания и коморбидной патологии у детей группы наблюдения Б явились цитогенетические нарушения в виде деструкции ядра, генетических нарушений в интерфазных ядрах, повышения пролиферации и ускорения процессов апоптоза клеток, которые в 1,9–12,2 превышали показатели группы сравнения ( $p=0,0001–0,0016$ ).

Активация процессов свободно-радикального окисления у  $\frac{3}{4}$  детей группы наблюдения Б проявлялась повышением уровня гидроперекисей липидов в сыворотке крови в 1,7 раза (до  $464,17 \pm 16,9$  мкмоль/дм<sup>3</sup>,  $p=0,0001$ ), вероятность повышения этого показателя в 17,1 раза выше, чем в группе сравнения ( $OR=17,14$ ;  $DI=7,05–41,66$ ). Истощение антиоксидантной защиты выявлено у 32,7–88,9% детей группы наблюдения Б, характеризующееся снижением в 1,5 раза общей антиоксидантной способности сыворотки крови ( $193,13 \pm 6,52$  мкмоль/дм<sup>3</sup>), а активности СОД ( $29,23 \pm 1,16$  нг/см<sup>3</sup>), каталазы ( $167,21 \pm 10,37$  ммоль/дм<sup>3</sup> \* мин), глутатион-S-трансферазы ( $68,82 \pm 13,86$  нг/мл) в 1,2 раза относительно группы сравнения К ( $p=0,0001–0,0003$ ). Вероятность снижения

общей антиоксидантной способности сыворотки крови, активности СОД и каталазы выше в 3,5–13,9 раза у детей группы наблюдения Б (OR=3,50–13,92; DI=1,10–32,08). Изменение неспецифической реактивности (ИСЛМ) и резистентности (фагоцитарный индекс) отмечено у 23,6–45,0% детей группы наблюдения Б (p=0,004–0,015). Особенности иммунного дисбаланса у детей группы наблюдения Б являлись низкие уровни сывороточного IgA в 35,9% случаев (p=0,007), вероятность понижения которого выше в 2,4 раза, чем в группе сравнения (OR=2,44; DI=1,36–4,40). У 16,4–63,2% детей определялось снижение процентного содержания CD4<sup>+</sup>-клеток и количества CD25<sup>+</sup>-лимфоцитов, CD95<sup>+</sup>-клеток до 1,4 раза (p=0,023–0,0001). Кроме того, в 36,4–81,8% случаев в группе наблюдения Б выявлено угнетение функциональной активности Т-лимфоцитов (количество клеток с белком p53, Bcl-2 и TNF-рецепторами) в 1,6 раза (0,011–0,0001). Изменения иммунного статуса у 20,2–95,4% детей группы наблюдения Б сопровождалось развитием сенсibilизации в виде повышения эозинофильно-лимфоцитарного индекса, ИА до 7,6 раз; содержания общего IgE – до 3,6 раза; специфического IgE к марганцу и специфического IgG к ванадию – до 3,9 раза; индекса носовой эозинофилии и специфического IgG к марганцу – до 2,4 раза (p=0,029–0,0001). Вероятность повышения показателя носовой эозинофилии у детей группы наблюдения Б выше в 4,6 раза (OR=4,63; DI=1,03–20,75). У 28,9–53,9% детей группы наблюдения Б происходит развитие железодефицитного состояния, о чем свидетельствовали повышенные в 1,2 раза показатели НЖСС и ОЖСС, в 11,3% случаев отмечено снижение коэффициента насыщения трансферрина (p=0,0007–0,0001). Вероятность развития железодефицитного состояния выше в 3,2–28,7 раза, чем в группе сравнения К (OR=3,25–28,72; DI=1,34–244,18). В группе наблюдения В выявлены изменения в липидном обмене у детей в виде повышения уровня аполипопротеина А1 (в 27,1% случаев), С-пептида (48,7%), снижения соотношения АпоВ/АпоА1 (83,3%), содержания лептина (12,7%) (p=0,0001). У 95,5% детей группы наблюдения Б регистрировался повышенный уровень ионизированного кальция в крови (1,19±0,006 ммоль/л), вероятность повышения которого выше в 5,9 раза, чем в группе сравнения (OR=5,92; DI=1,23–28,42). Увеличение содержания гомоцистеина (7,81±0,71 мкмоль/л) до 1,6 раза встречалось в 80,0% случаев в группе наблюдения Б (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 (131,21±8,76 мкмоль/дм<sup>3</sup>) превышал показатель сравниваемой группы в 1,6 раза (p=0,0001), при этом вероятность повышения этого показателя выше в 7,5 раза (OR=7,50; DI=2,11–26,69). О нарушении нейрогуморальной регуляции на молекулярном уровне у 16,9% обследованных в группе наблюдения Б свидетельствовало повышение уровня цГМФ в 1,2 раза и снижение в 77,4% случаев в 1,4 раза содержания цАМФ (p=0,0047–0,0001), при этом вероятность увеличения цАМФ была в 4,3 раза выше группы сравнения (OR=4,27; DI=2,03–8,98). Кроме того, у детей группы наблюдения Б выявлено снижение содержания γ-аминомасляной кислоты, ингибирующего нейромедиатора, в 1,6 раза (p=0,0022).

Функциональные нарушения со стороны респираторного тракта у детей группы наблюдения Б проявлялись в 43,5% случаев выраженной носовой обструкцией, в 15,6% случаев – обструктивными вентиляционными нарушениями, в 10,9% случаев – снижением объема жизненной емкости легких (p=0,03–0,037), при этом вероятность нарушения носового дыхания и развития периферической обструкции выше в 5,1–5,9 раз, чем в группе сравнения К (OR=5,08–5,93; DI=1,10–23,46). Напряжение вегетативной регуляции сердечной деятельности в группе наблюдения Б в 39,1% случаев характеризовалось синусовой аритмией (p=0,0001), вероятность развития которой была выше в 2,3 раза группы сравнения (OR=2,27; DI=1,09–4,75); в 30,3% случаев – исходной гиперсимпатикотонией, в 72,7% случаев – гиперсимпатикотонической вегетативной

реактивностью ( $p=0,0001$ ). Вероятность гиперсимпатикотонического ответа на изменение положения тела у детей в условиях аэрогенного воздействия металлов в 4,3 раза выше, чем в группе сравнения К ( $OR=4,27$ ;  $DI=1,42-12,82$ ). У 92,1% детей группы наблюдения Б диагностированы дополнительные хорды и трабекулы в полости левого желудочка, а также у детей группы наблюдения Б выявлены диастолические нарушения функции желудочков в виде снижения скорости предсердного сокращения и увеличения скорости раннего наполнения желудочков ( $p=0,041-0,0001$ ). Увеличение размеров печени и признаки дисхолии в желчном пузыре встречались лишь у  $\frac{1}{2}$  детей группы наблюдения Б ( $p=0,043-0,007$ ), в 60,5% случаев – реактивные изменения поджелудочной железы ( $p=0,0001$ ). Вероятность развития изменений печени, реактивных изменений в поджелудочной железе и дисхолии в 1,7–2,9 раз выше, чем в группе сравнения К ( $OR=1,75-2,88$ ;  $DI=1,02-5,98$ ).

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 и метилового спирта на фоне повышенного содержания бензола, толуола и фенола в 1,4–5,6 раза превышающие уровень группы сравнения ( $p=0,0001$ ) (Таблица 4).

Таблица 4 – Содержание химических соединений в крови детей группы наблюдения В и группы сравнения К ( $M\pm m$ ),  $mg/dm^3$

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	$0,00046\pm 0,0001^*$	$0,00014\pm 0,00009$	29,7	0,0001
Толуол	0	$0,00095\pm 0,0001^*$	$0,0004\pm 0,00017$	79,7	0,0001
Фенол	0,0037–0,01	$0,039\pm 0,004^*$	$0,0044\pm 0,0018$	83,9	0,0005
Формальдегид	0,005–0,0076	$0,015\pm 0,002^*$	$0,0027\pm 0,0007$	91,2	0,0001
Метилловый спирт	0,307–0,369	$0,672\pm 0,051^*$	$0,47\pm 0,052$	70,8	0,0001

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

Особенностями развития окислительного стресса у детей группы наблюдения В являлось повышение у  $\frac{2}{3}$  детей содержания гидроперекисей липидов (до  $479,26\pm 19,9$   $mkmol/dm^3$ ), МДА ( $3,46\pm 0,10$   $mkmol/cm^3$ ) до 1,5 раз ( $p=0,0001$ ), на фоне снижения активности каталазы ( $142,55\pm 10,72$   $mmol/dm^3$  \*мин), СОД ( $31,10\pm 1,68$   $ng/cm^3$ ), глутатион-S-трансферазы ( $89,64\pm 11,61$   $ng/ml$ ) и глутатионпероксидазы ( $23,88\pm 0,78$   $ng/ml$ ) в 13,9–71,4% случаев до 1,6 раз относительно показателей группы сравнения ( $p=0,03-0,0001$ ). Выявленный дисбаланс повышает вероятность развития окислительного стресса в 3,0–10,4 раз у детей группы наблюдения В ( $OR=3,03-10,38$ ;  $DI=1,05-32,47$ ). У  $\frac{2}{3}$  детей группы наблюдения В выявлены признаки хронического воспаления в виде увеличения уровня СРБ до 1,3 раза, у 21,4–41,7% детей – провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10) ( $p=0,007-0,0001$ ). О наличии сенсibilизации у детей группы наблюдения В (в 36,4–49,8% случаев) свидетельствовало повышение уровня общего Ig E и ИА до 1,9 раз ( $p=0,006-0,0001$ ) и индекса носовой эозинофилии в 2,6 раза у 9,1% детей ( $p=0,037$ ). Нарушение иммунологического статуса у 29,9% детей группы наблюдения В характеризовалось низким уровнем сывороточного Ig A ( $p=0,039$ ), вероятность снижения которого в 1,8 раза выше, чем в группе сравнения К ( $OR=1,85$ ;  $DI=1,03-3,35$ ). У 15,8% детей группы наблюдения В отмечено снижение процентного содержания  $CD4^+$ -лимфоцитов, у 26,3–63,2% детей – относительного и абсолютного количества  $CD25^+$ -клеток и  $CD95^+$ -лимфоцитов в 1,2–1,6 раза относительно группы сравнения ( $p=0,07-$

0,0001). О снижении функциональной активности Т-лимфоцитов свидетельствовало низкое содержание клеток с антиапоптотическим белком (Bcl-2), белком p53 и TNF-рецепторами у 57,9–84,2% детей группы наблюдения В ( $p=0,06-0,0003$ ). Развитие гемолиза, проявляющегося снижением индекса RDWс, ОЖСС и НЖСС, отмечалось у 31,8–45,2% детей группы наблюдения В ( $p=0,033-0,0001$ ), при этом вероятность снижения НЖСС была в 15,7 раза выше, чем в группе сравнения ( $OR=15,71$ ;  $DI=2,00-123,23$ ). В группе наблюдения В 96,7% детей имели повышенный уровень ионизированного кальция ( $1,22\pm 0,03$  ммоль/л,  $p=0,0001$ ); в 11,3% случаев – повышенный уровень общей креатинфосфокиназы ( $p=0,0001$ ). Нарушение липидного обмена у 22,6–79,3% детей группы наблюдения В проявлялось снижением уровня аполипопротеина В и соотношения АпоВ/АпоА1 в 1,2 раза ( $p=0,04-0,0001$ ).

Выявлены особенности нарушений функции внешнего дыхания у детей группы наблюдения В, характеризующиеся затруднением носового дыхания (в 59,2% случаев), снижением жизненной емкости легких (10,6%), обструктивными нарушениями легочной вентиляции (12,8%) и признаками периферической обструкции (23,6%) ( $p=0,04-0,008$ ), при этом вероятность развития вентиляционной обструкции выше в 6,9 раз ( $OR=6,91$ ;  $DI=1,57-30,49$ ). Вегетативные нарушения у детей группы наблюдения В проявлялись синусовой аритмией (22,5%,  $p=0,047$ ), вероятность развития которой была в 2,1 раз выше группы сравнения ( $OR=2,10$ ;  $DI=1,02-4,35$ ); ваготоническим исходным вегетативным тонусом (в 25,5%), связанным с повышением активности парасимпатического отдела вегетативной нервной системы (Дх, HF%), и асимпатикотонической вегетативной реактивностью (13,8%), что в 1,3–1,8 чаще группы сравнения К. Характерной особенностью у 20% детей группы наблюдения В было развитие преходящей диастолической дисфункции правого желудочка с повышенным систолическим давлением в легочной артерии ( $p=0,034-0,0001$ ). В группе сравнения К эти изменения не выявлены. У детей группы наблюдения В нарушения со стороны органов пищеварительной системы встречались в виде реактивных изменений печени (21,2%), лабильных перегибов и увеличения объема желчного пузыря (15,1–24,2%), наличия дисхолии (38,9%), реактивных и диффузных изменений поджелудочной железы (81,4%) ( $p=0,021-0,0001$ ). Вероятность развития изменений в печени, поджелудочной железе, патологии желчного пузыря у детей группы наблюдения В была выше в 2,6–4,4 раза группы сравнения К ( $OR=2,62-4,45$ ;  $DI=1,13-7,98$ ).

**В седьмой главе** отображены результаты проведенного поэтапного моделирования в системе «химический фактор → маркер экспозиции → индикаторный/маркерный показатель → заболевание», по итогам которого установлены индикаторные, 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.

В условиях негативного аэрогенного воздействия техногенных химических факторов у детей развитие аллергического ринита (Рисунок 9) характеризуется местным хроническим иммуноаллергическим воспалением (индикаторные показатели: ИА, индекс носовой эозинофилии, глутатион-S-трансфераза, CD95<sup>+</sup>-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: СОП 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<sup>+</sup>-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 иммунодефицитом, заболеваниями нервной системы (вегетативной дисфункцией, астено-невротическим синдромом), функциональной патологией пищеварительного тракта ( $P^y=0,013-0,059$ ;  $p\leq 0,05$ ). Установлено, что общим патогенетическим звеном аллергического ринита и коморбидной патологии, ассоциированных с аэрогенным загрязнением техногенными химическими соединениями, является 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 – СОП 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<sup>+</sup>-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%.

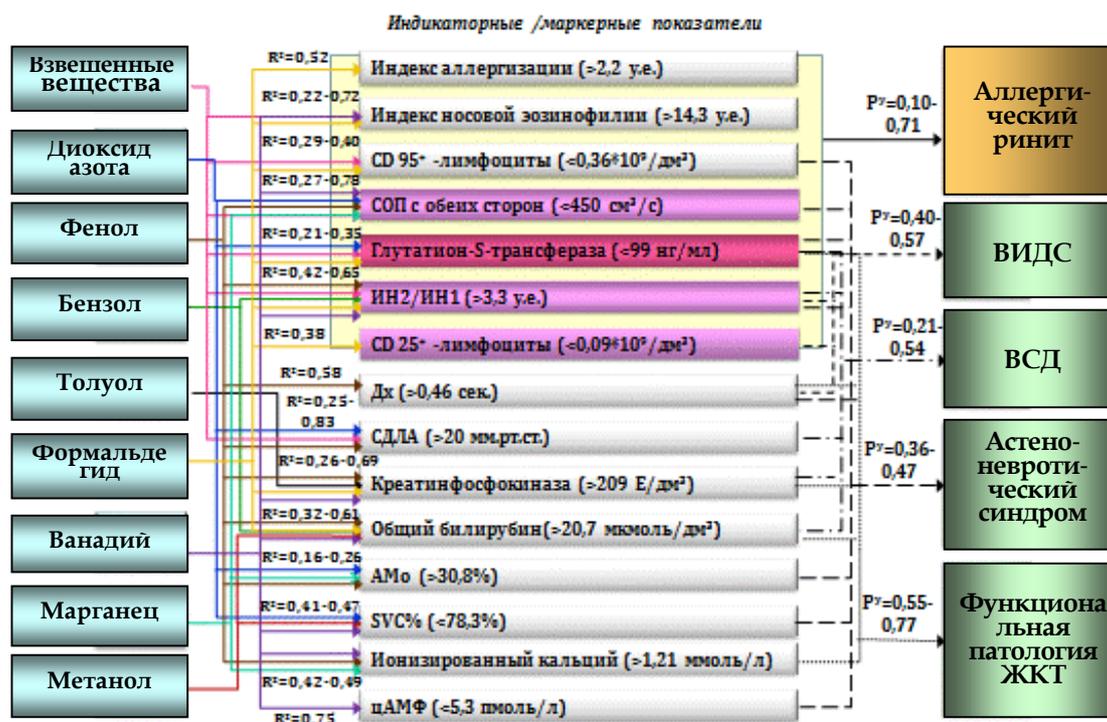


Рисунок 9 – Ключевые патогенетические звенья развития аллергического ринита и коморбидной патологии у экспонированных детей в условиях аэрогенного воздействия техногенных химических веществ

Хронические лимфо-пролиферативные заболевания носоглотки у детей, проживающих на территориях негативного влияния техногенных химических факторов, обусловлены развитием оксидативного стресса (индикаторные показатели:

гидроперекиси липидов, СОД, КФК), 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 – СОП с обеих сторон, жизненная емкость легких), обусловленными 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 – ИСЛМ), связанной 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), который в свою очередь связан 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 – СОП с обеих сторон), обусловленной 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), связанным с 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, SVC%), обусловленными 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 – сопровождаются развитием вегетативной дистонии ( $P^y=0,010-0,011$ ;  $p \leq 0,05$ ). Установлено, что общим патогенетическим звеном хронических лимфо-пролиферативных заболеваний носоглотки и коморбидной патологии, ассоциированных с аэрогенным загрязнением техногенных химических соединений, является истощение ресурсов антиоксидантной защиты (маркерный показатель – СОД), связанное 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 – КФК), связанным 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), связанным 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 – КФК), 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 – СОП с обеих сторон, SVC%), 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 obstructивных нарушений воздухоносных путей (индикаторные показатели: ИА, ионизированный кальций, КФК, 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 нагрузкой 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<sup>+</sup>-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 – с общим переменным иммунодефицитом и вегетативной дистонией ( $P^y=0,004-0,015$ ;  $p \leq 0,05$ ). Установлено, что общим патогенетическим звеном бронхиальной астмы и сопутствующего астено-невротического синдрома, ассоциированных с аэрогенным загрязнением техногенных химических соединений, является 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 – нарушение клеточного метаболизма (маркерные показатели: ионизированный кальций, КФК), связанного 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, обусловлены повышением вегетативной реактивности (маркерный показатель – ИН2/ИН1), связанным с воздействием бензола, фенола,

формальдегида и взвешенных веществ ( $R^2=0,42-0,59$ ;  $233,82 \leq F \leq 776,76$ ;  $p=0,0001$ ); бронхиальная астма и вегетативная дисфункция – повышением энергетического потенциала клеток (маркерный показатель – КФК), 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 ( $R^2=0,25-0,83$ ;  $42,13 \leq F \leq 793,33$ ;  $p=0,0001$ ). 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%.

**Восьмая глава** посвящена научному обоснованию модели системы профилактики у детей заболеваний органов дыхания и коморбидной патологии, ассоциированных с аэрогенным воздействием техногенных химических веществ. На основании установленных патогенетических механизмов формирования хронических респираторных заболеваний и сочетанной патологии, ассоциированных с техногенными химическими факторами атмосферного воздуха, предложены основные направления профилактического мероприятий, включающие медикаментозные методы коррекции и немедикаментозные способы укрепления здоровья. Программа профилактики заболеваний респираторной системы и сочетанной патологии у детей направлена на ключевые патогенетические звенья развития коморбидных состояний, ассоциированных с негативным аэрогенным воздействием техногенных химических соединений, таких как: развитие оксидативного стресса; снижение антиоксидантной защиты и устойчивости к гипоксии; нарушение метаболических процессов и энергетического обмена; нарушение вегетативного гомеостаза и изменение иммунологической реактивности и резистентности (Рисунок 10).

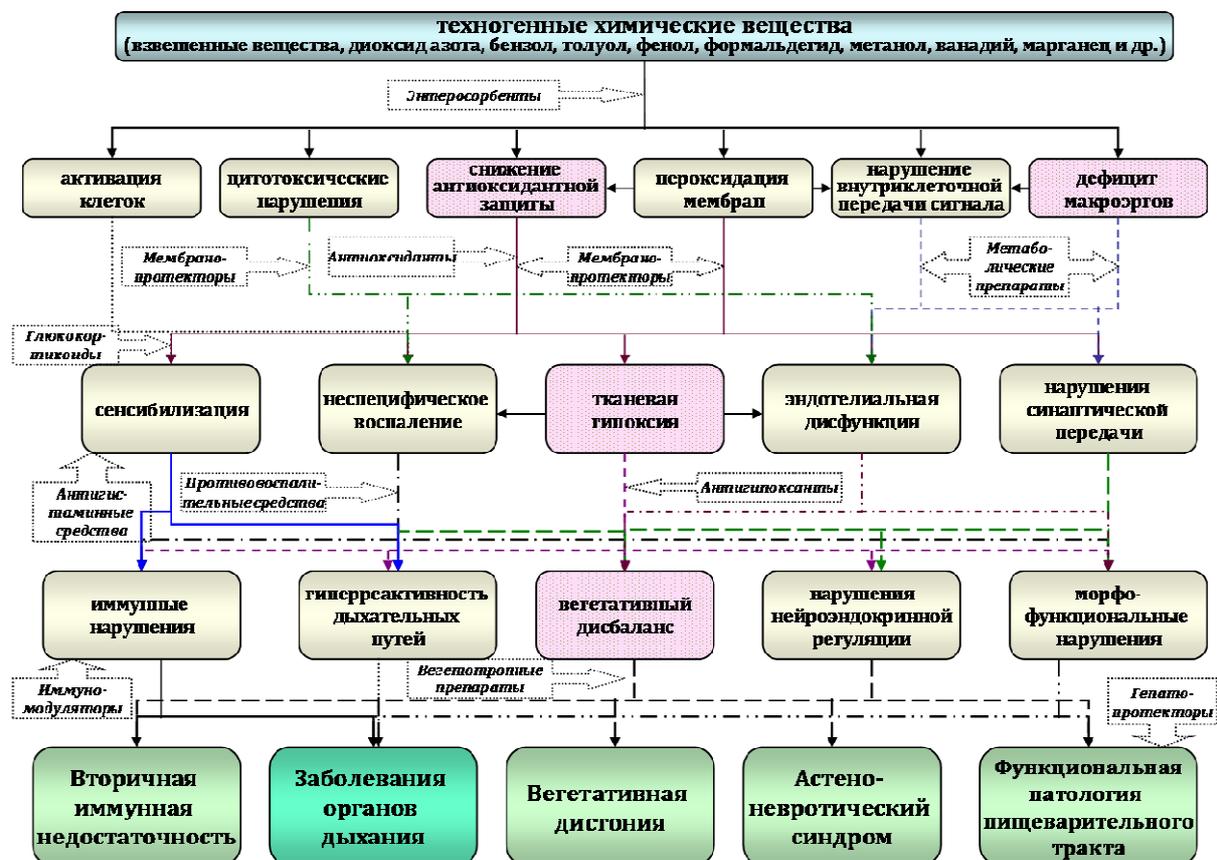


Рисунок 10 – Ключевые звенья патогенеза и компоненты патогенетической терапии заболеваний органов дыхания и коморбидной патологии, ассоциированных с негативным аэрогенным воздействием техногенных химических факторов

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). В профилактическую программу у детей с хроническими лимфо-пролиферативными заболеваниями носоглотки, ассоциированными с аэрогенным влиянием техногенных химических факторов, вошли 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 направлена на снижение активности хронического иммуновоспалительного процесса в слизистой оболочке дыхательных путей, уменьшение бронхиальной обструкции, коррекцию иммунных нарушений; и общие патогенетические звенья развития коморбидных состояний (повышение энергетического ресурса тканей и устойчивости к гипоксии, восстановление клеточных мембран, нормализация вегетативного гомеостаза).

Оценка эффективности программ профилактики показала, что в условиях многокомпонентного загрязнения атмосферного воздуха органическими ароматическими соединениями и взвешенными веществами у детей произошло снижение уровня бензола, толуола, фенола и формальдегида в крови в 1,8–3,3 раза ( $p=0,05-0,004$ ) (Рисунок 11), тогда как в группе наблюдения А2 содержание исследуемых химических соединений осталось практически не изменилось.



Рисунок 11 – Динамика изменения лабораторных показателей у детей с заболеваниями органов дыхания и коморбидной патологии, ассоциированных с негативным аэрогенным воздействием техногенных химических веществ, на фоне профилактики в группах А1 (а), В1(б) и В1(в)

В группе А1 у детей после проведенной программы профилактики отмечена нормализация показателей перекисного окисления липидов (снижение содержания МДА, гидроперекиси липидов до 1,4 раза,  $p=0,0001$ ); повышение активности антиоксидантной защиты (АОА, СОД) до 1,3 раза ( $p=0,05$ ); восстановление энергетического обеспечения клеток (снижение активности КФК в 1,3 раза,  $p=0,0001$ ), в отличие от группы А2, где значения показателей практически остались прежними. Уровень сенсибилизации (ИА, общий IgE) у детей группы А1 уменьшился до 1,2 раза ( $p=0,0004$ ), в то время как в сравниваемой группе А2 он вырос ( $p=0,004$ ). У 35,7–66,7% обследованных детей в группе А1 получена положительная динамика со стороны функции внешнего дыхания (восстановление носового дыхания, увеличение SVC%,

уменьшение частоты периферической обструкции,  $p=0,0001$ ), в группе А2 таких детей в 1,4–1,8 раза меньше ( $p=0,033–0,05$ ). Динамика показателей кардиоинтервалографии после курса профилактики показала нормализацию исходного вегетативного тонуса и вегетативной реактивности в 27,9–45,6% случаев за счет снижения парасимпатических влияний на сердечную деятельность в 1,2–1,6 раз ( $p=0,022–0,0001$ ) и усиления активности надсегментарных отделов регуляции в 1,2 раза ( $p=0,048–0,0001$ ) в покое. После нагрузочной пробы отмечено снижение активности симпатической вегетативной нервной системы и повышение нейро-гуморальных механизмов регуляции ( $p=0,08–0,008$ ). В группе А2 за период наблюдения у детей показатели вариабельности сердечного ритма изменились в 18,5–25,9% случаев. Кроме того, после профилактического курса выявлено снижение реактивных изменений в печени и поджелудочной железе в 2,0–2,6 раз ( $p=0,22–0,001$ ), дисхолии в желчном пузыре в 2,4 раза ( $p=0,001$ ). В целом, предложенные программы профилактики заболеваний органов дыхания и коморбидной патологии, ассоциированных с загрязнением атмосферного воздуха преимущественно органическими ароматическими соединениями и взвешенными веществами, способствовали снижению у 32,1–63,1% детей частоты обострений хронических заболеваний органов дыхания, а у 61,6–81,4% детей уменьшили проявления коморбидных состояний.

У детей с заболеваниями органов дыхания и коморбидной патологией, ассоциированными с *аэрогенным воздействием металлов* и взвешенных веществ, после проведенной программы профилактики отмечено снижение токсикантной нагрузки в 1,2–1,8 раза ( $p=0,004–0,0002$ ), что привело к снижению в 1,2–1,4 раза уровня сенсibilизации ( $p=0,0002–0,0005$ ), в 1,3–1,6 раз – показателей пероксидации липидов ( $p=0,0001$ ), повышению в 1,1–1,4 раза активности ферментов антиоксидантной защиты ( $p=0,032–0,0001$ ), нормализации клеточного метаболизма (активность КФК, содержание ионизированного кальция) (Рисунок 11). В группе наблюдения Б2 у детей содержание марганца возросло в 1,4 раза ( $p=0,0001$ ), а другие лабораторные показатели изменились не значительно. Также у детей группы наблюдения Б1 получена положительная динамика функциональных показателей: у 25,1–59,5% детей улучшилось носовое дыхание, проходимость на уровне мелких бронхов ( $p=0,01–0,0001$ ); у 25,1–36,1% детей произошла нормализация исходного вегетативного тонуса (за счет снижения влияния обоих отделов вегетативной нервной системы ( $p=0,004–0,0008$ ) и усиления активности надсегментарных отделов регуляции ( $p=0,06–0,0006$ ) в покое) и вегетативной реактивности ( $p=0,08–0,022$ ) (в результате снижения активности симпатической вегетативной нервной системы ( $p=0,048–0,0001$ ) и повышения нейро-гуморальных механизмов регуляции ( $p=0,008$ ) во время ортостатической пробы); у 27,6–43,2% детей нормализовались морфо-функциональные показатели органов брюшной полости (линейные размеры печени, структура ткани поджелудочной железы, состав желчи ( $p=0,001$ )). В группе Б2 улучшение функционального состояния дыхательной, вегетативной нервной системы и органов пищеварительного тракта произошло у 6,2–43,5% детей ( $p=0,68–0,01$ ). В целом, реализация программ профилактики заболеваний органов дыхания и сочетанной патологии, ассоциированных с загрязнением атмосферного воздуха преимущественно металлами, 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.

*В условиях многокомпонентного загрязнения атмосферного воздуха органическими предельными спиртами, альдегидами и взвешенными веществами* у детей с заболеваниями органов дыхания и коморбидной патологии применение программ профилактики позволило снизить содержания фенола, формальдегида, метилового спирта в 1,3–2,0 раза ( $p=0,032–0,0001$ ) (Рисунок 11), концентрация ароматических

углеводородов (бензола, толуола) уменьшилась в 1,7 раза ( $p=0,55-0,75$ ), в то время как в группе наблюдения В2 содержание исследуемых химических соединений не изменилось. Сравнительная оценка лабораторных показателей после курса профилактики в группе В1 показала снижение уровня оксидативного стресса (содержание МДА, гидроперекисей липидов) в 1,2–1,3 раза ( $p=0,0001$ ); повышение показателей антиоксидантной защиты (АОА, активность СОД, глутатион-S-трансферазы) – в 1,1–1,6 раз ( $p=0,0001$ ); уменьшение сенсibilизации в 1,2 раза ( $p=0,007-0,0001$ ) в отличие от группы сравнения В2 ( $p=0,12-0,24$ ). После проведенной программы профилактики положительная динамика в группе В1 зафиксирована у 31,4–66,1% детей в виде улучшения носовой проходимости на 15%, увеличения SVC% – на 20%, нормализации показателей спирографии и импульсной осциллометрии ( $p=0,005-0,0001$ ). В группе сравнения В2 частота изменений этих показателей встречалась в 1,2 раза реже. Оценка параметров кардиоинтервалографии в динамике показала у 27,5–35,2% детей в группе В1 восстановление вегетативного баланса в сторону снижения парасимпатических влияний, усиления активности надсегментарных отделов и гуморальных механизмов регуляции ( $p=0,04-0,0001$ ); в группе В2 нормализация исходного вегетативного тонуса и вегетативной реактивности произошла в 11,9–18,9% случаев ( $p=0,25-0,46$ ). Динамика показателей ультразвукового сканирования в 16,4–32,1% случаев выявила снижение реактивных изменений в печени, поджелудочной железе, дисхолии, расхода желчи и сокращения объема желчного пузыря ( $p=0,07-0,01$ ) после проведенной профилактики. В целом, применение профилактических мероприятий позволило снизить частоту и длительность обострений хронических заболеваний органов дыхания у 32,1–71,4% детей, а у 27,5–43,6% детей уменьшить проявления коморбидных состояний.

**Заключение.** Разработанные принципы методологии гигиенического системного анализа (системность, многофакторность, последовательность, репрезентативность, верифицированность, адекватность, воспроизводимость) 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 формировать доказательную базу по установлению причиненного 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 (НІсh 2,0–95,01), заболеваний системы кровообращения (ТНІсh до 1,54–5,11), патологии центральной нервной системы (ТНІсh 1,01–55,74) и нарушений иммунной системы (ТНІсh 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, сенсбилизация, 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% – малыши

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 раз 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 железодефицитного состояния, которые встречались в 1,2–12,2 раза чаще группы сравнения ( $p=0,05-0,0001$ ), и характеризовались 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 раз 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 аритмией, 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, ассоциированные 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<sup>+</sup>-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 ( $R^2=0,42-0,85$ ;  $233,82 \leq F \leq 2294,18$ ;  $p=0,0001$ ); снижение функциональной активности клеточного звена иммунитета (CD25<sup>+</sup>-лимфоциты), связанное с воздействием формальдегида ( $R^2=0,38$ ;  $F=252,54$ ;  $p=0,0001$ ); 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 ( $R^2=0,27-0,78$ ;  $26,71 \leq F \leq 978,16$ ;  $p=0,0001$ ). 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 ( $R^2=0,41-0,47$ ;  $108,64 \leq F \leq 348,03$ ;  $p=0,0001$ ); нарушение клеточного метаболизма и регуляции (ионизированный кальций, креатинфосфокиназа), связанное с концентрацией в крови толуола, фенола, формальдегида, ванадия, марганца ( $R^2=0,26-0,69$ ;  $86,87 \leq F \leq 1028,48$ ;  $p=0,0001$ ), повышение вегетативной реактивности (ИН2/ИН1), связанное с воздействием бензола, фенола, формальдегида, ванадия и взвешенных веществ ( $R^2=0,42-0,65$ ;  $233,82 \leq F \leq 840,51$ ;  $p=0,0001$ ), повышение давления в малом круге кровообращения, обусловленное воздействием фенола, взвешенных веществ и диоксида азота ( $R^2=0,25-0,83$ ;  $42,13 \leq F \leq 793,33$ ;  $p=0,0001$ ). 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), связанное с воздействием бензола, фенола, формальдегида, взвешенных веществ и диоксида азота ( $R^2=0,21-0,69$ ;  $43,10 \leq F \leq 291,03$ ;  $p=0,0001$ ); снижение поступления кислорода (SVC%), обусловленное аэрогенным воздействием диоксида азота, ванадия, метилового спирта ( $R^2=0,41-0,47$ ;  $108,64 \leq F \leq 348,03$ ;  $p=0,0001$ ); 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 химических веществ, формирующих риски развития коморбидных состояний, таких 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.

б. 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: модернизации системы государственного надзора, контроля и регулирования в сфере установления причинения вреда здоровью и возникновения массовых неинфекционных заболеваний; оптимизации 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 РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

*Статьи, опубликованные в ведущих рецензируемых журналах, рекомендуемых ВАК при Минобрнауки России*

1. **Маклакова, О.А.** Роль здорового образа жизни и социальных факторов в формировании здоровья дошкольников / О.А. Маклакова, Н.А. Лебедева-Несевря, А.И. Аминова // *Здравоохранение Российской Федерации.* – 2011. – № 5. – С. 22.
2. Особенности соматической патологии детей, проживающих на территориях с развитой нефтеперерабатывающей промышленностью / О.Ю. Устинова, А.И. Аминова, **О.А. Маклакова** [и др.] // *Здоровье населения и среда обитания.* – 2011. – № 10 (223). – С. 25–28.
3. Особенности вегетативных дисфункций у детей, проживающих в условиях загрязнения атмосферного воздуха фенолом и крезоломи / **О.А. Маклакова**, О.Ю. Устинова, А.И. Аминова, А.Н. Румянцева // *Известия Самарского научного центра Российской Академии Наук.* – 2012. – Т. 14, № 5 (2). – С. 384–388.
4. Оценка клинической эффективности лечения гепатобилиарных нарушений у детей в условиях воздействия негативных факторов среды обитания / Е.С. Голованова, О.Г. Толмачева, **О.А. Маклакова** [и др.] // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* – 2012. – № 6. – С.35–39.
5. Особенности церебральной гемодинамики и нарушений когнитивных функций у детей дошкольного возраста с вегето-сосудистой дистонией, ассоциированной с воздействием одноатомных фенолов / А.И. Аминова, М.А. Землянова, О.В. Возгомент, **О.А. Маклакова** [и др.] // *Фундаментальные исследования.* – 2012. – № 12-1. – С. 16–22.
6. Особенности вегетативных нарушений у детей, проживающих в условиях загрязнения атмосферного воздуха бензолом и толуолом / А.С. Байдина, **О.А. Маклакова** [и др.] // *Фундаментальные исследования.* – 2013. – № 11. – С. 74–78.

7. Научно-методические подходы к обоснованию и организации профилактической помощи детям с заболеваниями органов дыхания, ассоциированными с воздействием химических факторов среды обитания / Н.В. Зайцева, О.Ю. Устинова, М.А. Землянова, **О.А. Маклакова** // Гигиена и санитария. – 2014. – Т. 93, № 6. – С. 104–107.
8. **Маклакова, О.А.** Особенности неконтролируемых форм бронхиальной астмы у детей, проживающих в условиях аэрогенного воздействия соединений металлов (марганец, ванадий) / О.А. Маклакова, О.Ю. Устинова, С.Л. Валина // Фундаментальные исследования. – 2014. – № 7 (4). – С. 739–742.
9. **Маклакова, О.А.** Особенности кардиореспираторной патологии, ассоциированной с хроническим аэрогенным воздействием фенола и формальдегида, у детей с генотоксическими нарушениями / О.А. Маклакова, О.Ю. Устинова // Здоровье населения и среда обитания. – 2015. – № 12 (273). – С.52–56.
10. **Маклакова, О.А.** Кардиореспираторные нарушения у детей дошкольного возраста, ассоциированные с аэрогенным воздействием бензола, фенола и формальдегида / О.А. Маклакова, С.Л. Валина // Гигиена и санитария. – 2016. – Том 95, № 1. – с. 70–74.
11. Особенности кардиальных нарушений 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. 42–48.
12. **Маклакова, О.А.** Возрастная структура и динамика заболеваемости болезнями органов дыхания и вегетативной нервной системы у детей, проживающих в условиях комбинированного аэрогенного воздействия химических факторов техногенного происхождения / О.А. Маклакова, О.Ю. Устинова, А.В. Алексеева // Гигиена и санитария. – 2017. – Том 97, № 1. – С. 75–78.
13. Риск-ассоциированные нарушения здоровья учащихся начальных классов школьных образовательных организаций с повышенным уровнем интенсивности и напряженности учебно-воспитательного процесса / Н.В. Зайцева, О.Ю. Устинова, К.П. Лужецкий, **О.А. Маклакова** [и др.] // Анализ риска здоровью. – 2017. – № 1. – С. 66–83.
14. **Маклакова, О.А.** Оценка здоровья населения, проживающего в зоне влияния завода по переработке феррованадиевых сплавов / О.А. Маклакова, Н.В. Зайцева, О.Ю. Устинова // Гигиена и санитария. – 2018. – Том 97, № 1. – С. 21–24.
15. **Маклакова, О.А.** Особенности дыхательной патологии у детей, проживающих в условиях аэрогенного воздействия акролеина и формальдегида / О.А. Маклакова, И.П. Коротаева, О.Ю. Устинова // Здоровье населения и среда обитания. – 2018. – № 6. – С. 27–30.

*Патенты на изобретение*

16. Способ вторичной профилактики гепатобилиарных дисфункций у детей в условиях повышенной контаминации биосред фенолом, формальдегидом, метанолом: пат. 2478395 Рос. Федерация: МПК А61К А61Р / Н.В. Зайцева, О.Ю. Устинова, А.И. Аминова, К.П. Лужецкий, **О.А. Маклакова**; заявитель и патентообладатель ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения». – № 2012111402; заявл. 23.03.2012; опубл. 10.04.2013, Бюл. № 10. – 13 с.
17. Способ диагностики у детей от 5 до 10 лет когнитивных нарушений, ассоциированных с внешнесредовым воздействием марганца техногенного происхождения: пат. 2546528 Рос. Федерация, МПК G01N33/50 / О.Ю. Устинова, К.П. Лужецкий, **О.А. Маклакова**, Ю.В. Шмырина, Д.А. Кирьянов; заявитель и патентообладатель ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения». – № 2014107649; заявл. 27.02.2014; опубл. 10.04.2015, Бюл. № 10. – 15 с.
18. Способ профилактики у детей старше 5 лет формирования частично контролируемой бронхиальной астмы, обусловленной воздействием марганца и ванадия: пат. 2546525

- Рос. Федерация, МПК G01N31/122 / Н.В. Зайцева, О.Ю. Устинова, К.П. Лужецкий, **О.А. Маклакова**, О.В. Долгих, Л.В. Ошева, Ю.А. Ивашова; заявитель и патентообладатель ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения». – № 2014118308; заявл. 06.05.2014; опубл. 10.04.2015, Бюл. № 10. – 16 с.
19. Способ лечения и профилактики у детей от 5 до 10 лет когнитивных нарушений, ассоциированных с внешнесредовым воздействием марганца техногенного происхождения: пат. 2546523 Рос. Федерация, МПК А61К 31/122 / О.Ю. Устинова, К.П. Лужецкий, **О.А. Маклакова**, Ю.В. Шмырина, Д.А. Кирьянов; заявитель и патентообладатель ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения». – № 2014110146; заявл. 17.03.2014; опубл. 10.04.2015, Бюл. № 10. – 20 с.
20. Способ профилактики развития у детей старше 5 лет неконтролируемых форм бронхиальной астмы, обусловленных воздействием марганца и ванадия: пат. 2555341 Рос. Федерация, МПК А61Р11/00 / Н.В. Зайцева, О.Ю. Устинова, К.П. Лужецкий, **О.А. Маклакова**, О.В. Долгих, Л.В. Ошева, Ю.А. Ивашова; заявитель и патентообладатель ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения». – № 2014102793; заявл. 28.01.2014; опубл. 10.07.2015, Бюл. № 19. – 17 с.
21. Способ диагностики у детей возраста 4-12 лет хронических воспалительных заболеваний носоглотки, ассоциированных с ингаляционной экспозицией бензола и формальдегида: пат. 2619873 Рос. Федерация, МПК G01N33/53 / Н.В. Зайцева, О.Ю. Устинова, К.П. Лужецкий, **О.А. Маклакова**, В.Г. Макарова, Е.В. Кочина, Ю.А. Ивашова; заявитель и патентообладатель ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения». – № 2016110658; заявл. 22.03.2016; опубл. 18.05.2017, Бюл. № 14. – 21 с.
22. Способ диагностики морфо-функциональных нарушений миокарда у детей старше 5 лет с бронхолегочными заболеваниями, ассоциированными с воздействием бензола, толуола, фенола и формальдегида: пат. 2612861 Российская Федерация, МПК С12Q1/68, С12N15/11 / Н.В.Зайцева, О.Ю. Устинова, **О.А. Маклакова**, Ю.А. Ивашова; заявитель и патентообладатель ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения». – № 2016110493; заявл. 22.03.2016; опубл. 13.03.2017, Бюл. № 8. – 22 с.
23. Способ лечения и профилактики хронических воспалительных заболеваний носоглотки у детей, ассоциированных с ингаляционной экспозицией бензола и формальдегида: пат. 2618469 Рос. Федерация, МПК А61К36/185, А61К31/375, А61К31/07, А61К31/59, А61К31/215, А61К31/4965, А61N2/04, А61Р11/00, А61Р37/04, А61Р37/08 / Н.В. Зайцева, О.Ю. Устинова, К.П. Лужецкий, **О.А. Маклакова**, В.Г. Макарова, Е.В. Кочина, Ю.А. Ивашова; заявитель и патентообладатель ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения». – № 2016110549; заявл. 22.03.2016; опубл. 03.05.2017, Бюл. № 13. – 24 с.
24. Способ диагностики аллергического ринита у детей, ассоциированного с токсическим действием формальдегида техногенного происхождения: пат. 2616530 Рос. Федерация, МПК G01N33/50 / Н.В. Зайцева, О.Ю. Устинова, **О.А. Маклакова**, К.П. Лужецкий, А.А. Щербаков; заявитель и патентообладатель ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения». – № 2016125036; заявл. 22.06.2016; опубл. 17.04.2017, Бюл. № 11. – 18 с.
25. Способ диагностики у детей рецидивирующего бронхита, ассоциированного с воздействием мелкодисперсной пыли: пат. 2674234 Российская Федерация, МПК G01N 33/50, А61В 5/00 / Н.В. Зайцева, **О.А. Маклакова**, О.Ю. Устинова, К.П. Лужецкий, С.Л. Валина, Я.В. Селиванова; заявитель и патентообладатель ФБУН «Федеральный

научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения». – № 2018108726; заявл.12.03.2018; опубл. 05.12.2018, Бюл. № 34. – 22 с.

26. Способ лечения и профилактики у детей рецидивирующего бронхита, ассоциированного с воздействием мелкодисперсной пыли: пат. 2682116 Рос. Федерация, МПК А61N1/44 (2006.01), А61N2/08 (2006.01), А61G10/02 (2006.01), А61K31/065 (2006.01), А61K31/10 (2006.01), А61K35/74 (2015.01), А61K36/25 (2006.01), А61K36/53 (2006.01), А61P11/10 (2006.01), А61P11/12 (2006.01) / Н.В. Зайцева, **О.А. Маклакова**, О.Ю. Устинова, К.П. Лужецкий, С.Л. Валина; заявитель и патентообладатель ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения». – № 2018110977; заявл. 27.03.2018; опубл. 27.03.2019, Бюл. № 8. – 25 с.

*Статьи, опубликованные в других изданиях*

27. Технологии профилактики экообусловленных аллергических заболеваний органов дыхания у детей в детских дошкольных учреждениях / А.И. Аминова, О.Ю. Устинова, К.П. Лужецкий, **О.А. Маклакова** // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2011. – № 5. – С. 86–87.
28. Структура соматической патологии у детей, проживающих в условиях аэрогенной химической нагрузки органическими соединениями / К.П. Лужецкий, О.Ю. Устинова, А.И. Аминова, **О.А. Маклакова** [и др.] // Вестник Пермского университета. Биология. – Пермь, 2011. – № 2. – С. 61–65.
29. Клинико-лабораторные особенности заболеваний органов дыхания у детей в условиях воздействия фенолов и формальдегида / **О.А. Маклакова**, О.Ю. Устинова, А.И. Аминова, К.П. Лужецкий // Вестник Пермского Университета. – 2012. – № 2. – С. 79–84.
30. Алгоритм профилактики аллергических заболеваний органов дыхания у детей, проживающих в условиях воздействия химических загрязнителей среды обитания / К.П. Лужецкий, О.Ю. Устинова, **О.А. Маклакова**, А.И. Аминова // Вестник Уральской государственной медицинской академии. – 2012. – № 24. – С. 94–95.
31. Оптимизация лечебно-профилактической помощи детям дошкольного возраста длительно и часто болеющих респираторными заболеваниями, проживающим на территории санитарно-гигиенического неблагополучия / **О.А. Маклакова**, О.Ю. Устинова, А.И. Аминова, О.А. Кобякова // Вестник Уральской государственной медицинской академии. – 2012. – № 24. – С. 99–100.
32. Аминова, А.И. Метаболические нарушения печени у детей, проживающих в условиях неблагоприятного воздействия химических факторов техногенного происхождения / А.И. Аминова, О.Ю. Устинова, **О.А. Маклакова** // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2012. – Т. XXII, № 2. – С.34.
33. Толмачева, О.Г. Анализ токсикантов в биосредах организма у детей с гепатобилиарными нарушениями в условиях негативного воздействия внешней среды / О.Г. Толмачева, Е.С. Голованова, **О.А. Маклакова** // Пермский медицинский журнал. – 2012. – Т. 29, № 6. – С.64–68.
34. Лечение вегетативных дисфункций у детей с гепатобилиарными нарушениями, проживающих в условиях высокой антропогенной нагрузки / О.Г. Толмачева, Е.С. Голованова, А.И. Аминова, **О.А. Маклакова** [и др.] // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. – 2013. – № 2. – С. М29–М30.
35. Особенности нарушения слуховой функции у детей с вегетативной дистонией в условиях комплексного воздействия шумового и химических факторов / К.П. Лужецкий, О.Ю. Устинова, **О.А. Маклакова** [и др.] // Здоровье семьи – 21 век. – 2013. – № 4. – С. 74–85.
36. Оценка риска формирования нарушений психофизического развития и соматического здоровья детей в дошкольных образовательных организациях с различной

наполняемостью групп / О.Ю. Устинова, А.В. Алексеева, К.П. Лужецкий, **О.А. Маклакова** [и др.] // Анализ риска здоровью. – 2015. – № 1. – С. 37–48.

37. Сравнительная оценка функционального состояния сердечно-сосудистой и вегетативной нервной системы у детей дошкольных образовательных организаций общеразвивающей направленности с различной наполняемостью групп / С.Л. Валина, О.Ю. Устинова, **О.А. Маклакова**, Ю.А. Ивашова // Фундаментальные исследования. – 2015. – № 1. – С.1334–1338.
38. Особенности кардиореспираторной системы у детей, проживающих в условиях загрязнения атмосферного воздуха металлами (ванадий, марганец) / **О.А. Маклакова**, О.Ю. Устинова, Ю.А. Ивашова // Вестник Пермского университета. Серия: Биология. – 2017. – № 4. – С. 427–435.

*Научные монографии, главы в монографиях*

39. Зайцева, Н.В. Гигиенические аспекты нарушения здоровья детей при воздействии химических факторов среды обитания: руководство: монография / Н.В. Зайцева, О.Ю. Устинова, А.И. Аминова, **О.А. Маклакова** [и др.]; под ред. Н.В. Зайцевой. – Пермь: Книжный формат, 2011. – 489 с.
40. Онищенко, Г.Г. Анализ риска здоровью в стратегии государственного социально-экономического развития: монография / Г.Г. Онищенко, Н.В. Зайцева, И.В. Май, ... **О.А. Маклакова** [и др.]; под общ. ред. Г.Г. Онищенко, Н.В. Зайцевой. – М.; Пермь: Изд-во Перм. нац. исслед. политехн. ун-та, 2014. – 738 с.

*Материалы научных конференций*

41. Влияние неблагоприятных факторов окружающей среды на морфофункциональное состояние детского организма / **О.А. Маклакова**, И.А. Пермяков, О.Ю. Устинова, А.И. Аминова // Состояние окружающей среды и здоровье населения: Материалы III Международной научно-практической конференции (5–6 апреля 2011 г.). – Курган, 2011. – С. 108–109.
42. Обоснование необходимости расширения объемов лечебно-профилактической помощи детям, проживающим на территориях с развитой металлургической промышленностью / О.Ю. Устинова, А.И. Аминова, **О.А. Маклакова**, Н.В. Зайцева // Family health in the XXI century: Proceedings of the XV International Scientific Conference. Part I. – Torremolinos – Perm, 2011. – P. 193–195.
43. Состояние иммунологической реактивности у детей с бронхиальной астмой, проживающих на территориях с развитой металлургической промышленностью / Н.В. Зайцева, О.Ю. Устинова, А.И. Аминова, **О.А. Маклакова** [и др.] // Аллергология и иммунология: Материалы VI Всемирного конгресса по иммунопатологии и респираторной аллергии; VIII съезда аллергологов и иммунологов СНГ; V съезда иммунологов России (15–18 сентября 2011 г.). – М., 2011. – Т. 12, № 2. – С. 225.
44. Innovations for bronchial asthma prevention in children with elevated blood levels of heavy metals / A. Akatova, A. Aminova, O. Ustinova, **O. Maklakova** // Acta Paediatrica. – 2011. – Vol. 100 (Suppl. 463). – P.82–83.
45. Физическое развитие и соматическое здоровье детей, проживающих в условиях хронического аэрогенного воздействия химических факторов среды обитания / О.Ю. Устинова, М.А. Землянова, А.И. Аминова, К.П. Лужецкий, **О.А. Маклакова** [и др.] // Материалы XI Всероссийского съезда гигиенистов и санитарных врачей (29–30 марта 2012 г.). – М., 2012. – Т. 3. – С. 523–526.
46. **Маклакова, О.А.** Особенности течения респираторной патологии у детей, проживающих в зоне влияния предприятий нефтеперерабатывающего профиля // Актуальные проблемы педиатрии: Материалы XVI конгресса педиатров России с международным участием (24–27 февраля 2012 г.). – М., 2012 – С. 432.

47. Вторичная профилактика бронхиальной астмы у детей с рецидивирующими бронхитами и контаминацией биосред тяжелыми металлами и альдегидами / А.А. Акатова, И.А. Аминова, **О.А. Маклакова**, С.А. Валина // Ребенок и общество: проблемы здоровья, развития и питания: Материалы IV конгресса педиатров стран СНГ (25–26 апреля 2012 г.). – Львов, Украина, 2012. – С. 25.
48. Состояние здоровья детского населения, проживающего в условиях комплексного воздействия шумового и химических факторов авиационного узла / К.П. Лужецкий, О.Ю. Устинова, А.И. Аминова, **О.А. Маклакова** // Актуальные направления развития социально-гигиенического мониторинга и анализа риска здоровью: Материалы IV Всероссийской научно-практической конференции с международным участием (15–17 мая 2013 г.). – Пермь, 2013. – С. 231–236.
49. **Маклакова, О.А.** Программа оздоровления в летних школьных лагерях дневного пребывания детей, проживающих в условиях загрязнения атмосферного воздуха ароматическими углеводородами / О.А. Маклакова, А.И. Аминова, О.Ю. Устинова // Актуальные направления развития социально-гигиенического мониторинга и анализа риска здоровью: Материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием (15–17 мая 2013 г.). – Пермь, 2013. – С. 504–509.
50. **Маклакова, О.А.** Особенности кардиореспираторных нарушений у детей, проживающих в крупном промышленном городе / О.А. Маклакова, О.Ю. Устинова, Я.В. Орехова // Актуальные проблемы безопасности и оценки риска здоровью населения при воздействии факторов среды обитания: Материалы V Всероссийской научно-практической конференции с международным участием (21–23 мая 2014 г.). – Пермь, 2014. – Т. 2. – С. 636–640.
51. Health status characteristics of children living in the conditions of formaldehyde indoor air pollution / N.V. Zaitseva, O.U. Ustinova, K.P. Luzhetsky, **O.A. Maklakova** // Indoor Air 2014: Mat. The 13<sup>th</sup> International Conference on Indoor Air Quality and Climate (July 7-12, 2014). – Hong Kong, 2014. – P. 859–865.
52. **Маклакова, О.А.** Кардиореспираторные нарушения у детей, проживающих в условиях аэрогенного воздействия промышленных химических факторов / О.А. Маклакова, О.Ю. Устинова, Я.В. Селиванова // Общие закономерности формирования профессиональных и экологически обусловленных заболеваний: патогенез, диагностика, профилактика: Материалы Всероссийской конференции (1–2 октября 2014 г.). – Иркутск: РИО ГБОУ ДПО ИГМАПО, 2014. – С.111–114.
53. Рязанова, Е.А. Особенности состояния здоровья детей в условиях сочетанного влияния внешнесредовых и поведенческих факторов риска / Е.А. Рязанова, **О.А. Маклакова** // Дети и общество: социальная реальность и новации: сборник докладов на Всероссийской научно-практической конференции с международным участием (23–24 октября 2014 г.). – Москва: РОС, 2014. – С.823–830.
54. **Маклакова, О.А.** Состояние кардиореспираторной системы у детей, проживающих в условиях загрязнения воздуха бензолом, фенолом и формальдегидом / О.А. Маклакова, О.Ю. Устинова, Ю.А. Ивашова // Актуальные проблемы безопасности и анализа риска здоровью населения при воздействии факторов среды обитания: Материалы VI VI Всероссийской научно-практической конференции с международным участием (13–15 мая 2015 г.). – Пермь, 2015. – С. 433–438.
55. **Маклакова, О.А.** Состояние адаптационных механизмов у детей с хроническими заболеваниями органов дыхания в условиях загрязнения воздуха химическими соединениями техногенного происхождения / О.А. Маклакова, О.Ю. Устинова, А.С. Яковлева // Актуальные проблемы безопасности и оценки риска здоровью населения при воздействии факторов среды обитания: Материалы VII Всероссийской научно-практической конференции с международным участием (11–13 мая 2016 г.). – Пермь, 2016. – С 314–319.

56. **Маклакова, О.А.** Заболеваемость респираторной патологией детей, проживающих вблизи транспортной магистрали: тезисы доклада научной конференции / **О.А. Маклакова, С.Л. Валина, Я.В. Селиванова** // Актуальные вопросы педиатрии: Материалы научно-практической краевой конференции, посвященной 95-летию Городской детской клинической больницы № 3 (14 апреля 2018 г.). – Пермь, 2018. – С. 112–116.
57. **Маклакова, О.А.** Особенности соматической патологии у детей, проживающих на территории аэрогенного загрязнения атмосферного воздуха / **О.А. Маклакова, О.Ю. Устинова** // Актуальные вопросы медицины и Спутниковый форум по общественному здоровью и политике здравоохранения: Материалы VII Ежегодной международной научно-практической конференции (2–3 мая 2018 г.). – Баку, 2018. – С.41–42.
58. **Маклакова, О.А.** Коморбидная патология у детей с хроническими заболеваниями органов дыхания в условиях аэрогенного воздействия химических веществ техногенного происхождения / **О.А. Маклакова, Н.В. Зайцева, О.Ю. Устинова** // Актуальные вопросы риска при обеспечении санитарно-гигиенического благополучия населения и защиты прав потребителей: Материалы VIII Всероссийской научно-практической конференции с международным участием (16–18 мая 2018 г.). – Пермь, 2018. – С 365–369.
59. Билиарные дисфункции у детей в условиях аэрогенного воздействия алифатических альдегидов / **О.Г. Толмачева, О.Ю. Устинова, О.А. Маклакова, Ю.А. Ивашова** // Актуальные вопросы риска при обеспечении санитарно-гигиенического благополучия населения и защиты прав потребителей: Материалы VIII Всероссийской научно-практической конференции с международным участием (16–18 мая 2018 г.). – Пермь, 2018. – С 397–402.
60. **Маклакова, О.А.** Особенности формирования сочетанной патологии у детей в условиях аэрогенного воздействия техногенных химических факторов / **О.А. Маклакова, Н.В. Зайцева, О.Ю. Устинова** // Актуальные вопросы анализа риска при обеспечении санитарно-гигиенического благополучия населения и защиты прав потребителей: Материалы IX Всероссийской научно-практической конференции с международным участием (16–17 мая 2019 г.). – Пермь, 2019. – С. 423–428.

### СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АКТГ – адренкортикотропный гормон	СОД – супероксиддисмутаза
АОА – общая антиоксидантная активность	СОП – суммарный объемный поток
ВИДС – вторичное иммунодефицитное состояние	цАМФ – циклический аденозинмонофосфат
ВСД – вегето-сосудистая дистония	цГМФ – циклический гуанозинмонофосфат
Дх – вариационный размах	CD – кластер дифференцировки антигенов лейкоцитов
ИА – индекс аллергизации	CR – канцерогенный риск
ИН – индекс напряжения	HI – индекс неканцерогенной опасности
ИСЛМ – индекс соотношения лимфоцитов и моноцитов	HF – мощность волн высокой частоты в диапазоне 0,15–0,4 Гц
КФК – креатинфосфокиназа	HQ – коэффициент неканцерогенной опасности
МДА – малоновый диальдегид	LF – мощность волн низкой частоты в диапазоне 0,04–0,15 Гц
Мо – мода	МСНС – средняя концентрация гемоглобина в эритроците
НЖСС – ненасыщенная железосвязывающая способность	PM – твердые частицы
ОЖСС – общая железосвязывающая способность	RDWc – анизоцитоз эритроцитов
ПДК – предельно допустимая концентрация	SVC – жизненная емкость легких
СДЛА – систолическое давление в легочной артерии	VLF – мощность волн очень низкой частоты в диапазоне 0,003–0,04 Гц

*Научное издание*

**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

**АВТОРЕФЕРАТ**  
диссертации на соискание ученой степени  
доктора медицинских наук

---

Подписано в печать 18.06.2019. Формат 60×90/16.  
Усл. печ. л. 2,0. Тираж 100 экз. Заказ № 76/2019.

---

Отпечатано в типографии издательства «Книжный формат»  
Адрес: 614000, г. Пермь, ул. Пушкина, 80.