

МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ОЦЕНКИ ВОЗДЕЙСТВИЯ ФАКТОРОВ РИСКА

УДК 616-008

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ЗАКОНОМЕРНОСТИ КАСКАДНОГО МЕХАНИЗМА РАЗВИТИЯ ХРОНИЧЕСКИХ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ДЕТЕЙ, ОБУСЛОВЛЕННЫХ ПОТРЕБЛЕНИЕМ ПИТЬЕВОЙ ВОДЫ НЕНАДЛЕЖАЩЕГО КАЧЕСТВА ПО СОДЕРЖАНИЮ ПРОДУКТОВ ГИПЕРХЛОРИРОВАНИЯ И МАРГАНЦА

О.Ю. Устинова^{1,2}, К.П. Лужецкий^{1,2}, О.А. Маклакова^{1,2},
М.А. Землянова^{1,2}, О.В. Долгих^{1,2}, Т.С. Уланова¹

¹ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения», Россия, 614045, г. Пермь, ул. Монастырская, 82

²ФГБОУ ВПО «Пермский государственный национальный исследовательский университет», Россия, 614990, г. Пермь, ул. Букирева, 15

Исследованы патогенетические механизмы развития у детей хронических гастродуоденальных заболеваний, обусловленных потреблением питьевой воды ненадлежащего качества по содержанию продуктов гиперхлорирования (хлороформ) и марганца. Установлено, что клиническая манифестация патологического процесса у детей с повышенным содержанием марганца и хлороформа в крови сопряжена с развитием вегетативных дисфункций по парасимпатическому типу, реактивных изменений ткани печени, билиарной дисфункции по гипомоторному типу, нарушения моторики желудка и двенадцатиперстной кишки по гиперкинетическому варианту. Патогенетические закономерности развития у детей хронических гастродуоденальных заболеваний [Нр], ассоциированных с воздействием продуктов гиперхлорирования (хлороформ) и марганца, предопределяют патоморфоз патологического процесса с развитием атрофических/субатрофических изменений слизистой верхних отделов желудочно-кишечного тракта.

Ключевые слова: хроническая гастродуоденальная патология, дети, качество питьевой воды, продукты гиперхлорирования, марганец.

Загрязнение питьевой воды химическими веществами техногенного происхождения относят к приоритетным факторам, формирующим негативные тенденции распространенности болезней органов пищеварения [5, 7]. Дегенеративные и атрофические процессы в желудке и двенадцатиперстной кишке (ДПК), все чаще диагностируемые в детском возрасте, связывают, в том числе, с неблагоприятным воздействием химических веществ техногенного происхождения [2, 3, 6]. В то же время патогенетические закономерности

© Устинова О.Ю., Лужецкий К.П., Маклакова О.А., Землянова М.А., Долгих О.В., Уланова Т.С., 2014

Устинова Ольга Юрьевна – доктор медицинских наук, заместитель директора по лечебной работе, профессор (e-mail: ustinova@fcrisk.ru; тел. 8 (342) 236-32-64).

Лужецкий Константин Петрович – кандидат медицинских наук, заведующий клиникой экзозависимой и производственно обусловленной патологии, доцент (e-mail: nemo@fcrisk.ru; тел. 8 (342) 236-80-98).

Маклакова Ольга Анатольевна – кандидат медицинских наук, заведующий консультативно-поликлиническим отделением, доцент (e-mail: olga_mcl@fcrisk.ru; тел. 8 (342) 237-27-92).

Землянова Марина Александровна – доктор медицинских наук, заведующая отделом биохимических и цитогенетических методов диагностики, профессор (e-mail: zem@fcrisk.ru, тел. 8 (342) 236-39-30).

Долгих Олег Владимирович – доктор медицинских наук, заведующий отделом иммунобиологических методов, профессор (e-mail: oleg@fcrisk.ru, тел. 8-(342)-236-39-30).

Уланова Татьяна Сергеевна – доктор биологических наук, заведующая отделом химико-аналитических исследований (e-mail: ulanova@fcrisk.ru; тел. 8 (342) 233-10-37).

развития хронической гастродуоденальной патологии, ассоциированной с воздействием химических веществ техногенного происхождения, требуют дальнейшего изучения. Присутствие в питьевой воде остаточных продуктов гиперхлорирования и тяжелых металлов обуславливает возникновение дополнительных случаев гастродуоденальных заболеваний на уровне 18 % в год, способствует увеличению частоты встречаемости тяжелых и осложненных форм с рецидивирующим течением и устойчивостью к консервативной терапии [1, 4, 9].

Целью исследования являлось изучение особенностей патогенеза хронических гастродуоденальных заболеваний [Hr⁻] у детей, обусловленных потреблением питьевой воды ненадлежащего качества по содержанию продуктов гиперхлорирования и марганца.

Материалы и методы. Оценка качества питьевой воды и атмосферного воздуха на территориях проживания детей проводилась на основании данных мониторинговых исследований ФИФ СГМ (согласно Постановлению правительства РФ № 60 от 02.02.2006 г. «Положение о проведении социально-гигиенического мониторинга» с изменениями от 04.09.2012 г.).

Оценка риска для здоровья населения, обусловленного потреблением питьевой воды ненадлежащего качества по содержанию продуктов гиперхлорирования и марганца, осуществлялась по стандартизированной методике в соответствии с «Руководством по оценке риска для здоровья населения при воздействии химических веществ, загрязняющих окружающую среду» (Р 2.1.10.1920-04) [8].

Медико-биологические исследования проводились с соблюдением этических принципов, изложенных в Хельсинкской декларации (1975 г., с дополнениями 1983 г.) и в соответствии с Национальным стандартом РФ ГОСТ-Р 52379-2005 «Надлежащая клиническая практика» (ИСО Е6 GCP) (утвержденным 27.09.2005 г.).

Группу наблюдения составили 116 детей в возрасте 7–10 лет (8,6±1,2 г.) с хрони-

ческой гастродуоденальной патологией [Hr⁻] (МКБ-10: K29.3-29,9), проживавших на территории с неудовлетворительным качеством питьевой воды по санитарно-химическим показателям (продукты гиперхлорирования, марганец). В группу сравнения вошли 56 детей аналогичного возраста (8,4±1,4 г., $p \geq 0,05$) с хронической гастродуоденальной патологией [Hr⁻] (МКБ-10: K29.3-29,9), проживавших на территории, где качество питьевой воды соответствовало гигиеническим нормативам. Группы были сопоставимы по гендерному параметру.

Для подтверждения диагноза использованы данные фиброгастродуоденоскопии с морфогистологическим исследованием биоптатов слизистой оболочки желудка и ДПК (гастрофиброскоп FG-1ZP, Япония), проведенной по стандартной методике; результаты хелик-теста («Хелик-аппарат» компьютеризированный для экспресс-диагностики с индикаторной трубкой для первичной диагностики инфекции *Helicobacter pylori*, регистрационное удостоверение №ФС022a2004/1274-05) и иммуноферментного анализа крови на наличие антител к *H. pylori* (традиционная методика с использованием стандартного тест-набора «Вектор-Бест»).

Химико-аналитическое исследование содержания марганца в крови проводилось методом атомно-абсорбционной спектрофотометрии на спектрофотометре Aanalist фирмы PERKIN-ELMER (США); определение хлороформа – методом газовой хроматографии на хроматографе «Хроматэк-Кристалл-5000» с галогенселективным детектором.

Клинико-функциональное и инструментальное обследование детей включало: медико-социальное анкетирование по специально разработанной анкете, анализ амбулаторных карт развития (форма № 112/у), осмотр педиатра, гастроэнтеролога, невролога. Оценка состояния вегетативной нервной системы осуществлялась с помощью кардиоритмографической программы «Полли-Спектр», основанной на математическом анализе сердечного ритма, на аппа-

ратном кардиоинтервалографе «ВНС-Микро», Нейрософт, Россия (регистрационное удостоверение № 98/219-91). Ультразвуковое сканирование печени, желчного пузыря, желчевыводящих путей, желудка и двенадцатиперстной кишки выполнялось по стандартным методикам на аппарате Toshiba VIAMO (Япония) с использованием конвексного (1,9–6,0 МГц) и линейного (7,0–14,0 МГц) мультислотных датчиков. Исследование параметров биоритмики головного мозга осуществлялось на электроэнцефалографе «Нейрон-Спектр-4/ВПМ» (Россия) по стандартной методике «10–20».

Лабораторное обследование включало: оценку состояния окислительно-антиоксидантных процессов (общая антиоксидантная активность сыворотки крови, содержание малонового диальдегида, Cu/Zn-супероксиддисмутазы, глутатионпероксидазы, глутатион-S-трансферазы, гидроперекисей липидов), факторов неспецифической резистентности (абсолютный фагоцитоз, процент фагоцитоза, индекс фагоцитоза, фагоцитарное число), иммунологического статуса (абсолютное и относительное содержание CD4⁺, CD25⁺, CD95⁺-лимфоцитов), неспецифической сенсбилизации (JgE_{общ}), гормонального статуса (уровень серотонина, дофамина, кортизола), нейромедиаторов, регулирующих процессы возбуждения и торможения (уровень глутамата и гамма-аминомасляной кислоты), содержания в крови пепсиногена 1 и пепсиногена 2, щелочной фосфатазы, аланиновой и аспарагиновой аминотрансфераз. Исследования выполнялись по традиционным методикам с использованием микроскопа Micros MC-200 (Австрия), автоматического биохимического анализатора Kone-lab (Финляндия), иммуноферментного анализатора ELx808 и стандартных тест-наборов. Методами иммуногенетического исследования (ПЦР-диагностика в режиме реального времени) определялась распространенность патологических аллелей генов CROX, CYP1A1 и частота полиморфизма гена сульфотрансферазы.

Полученная информация анализировалась статистическими методами (Statistica

6.0) и с помощью специальных программных продуктов, сопряженных с приложениями MS-Office. Сопоставление качественных бинарных признаков проводили методами непараметрической статистики с построением и анализом двумерных таблиц сопряженности с использованием критерия хи-квадрат (χ^2). Для сравнения групп по количественным признакам использовали двухвыборочный критерий Стьюдента. Оценку зависимостей между признаками осуществляли методом однофакторного дисперсионного анализа (для качественных признаков) и методом корреляционно-регрессионного анализа (для количественных переменных).

Результаты и их обсуждение. Анализ санитарно-гигиенической ситуации по данным мониторинговых исследований показал, что на территории проживания детей группы наблюдения имело место превышение гигиенических нормативов качества питьевой воды по хлороформу – до 2,70 ПДК; хлору остаточному свободному – до 2,20 ПДК; хлору остаточному связанному – до 1,25 ПДК; дихлорметану – до 8,0 ПДК, марганцу – до 3,3 ПДК. На территории сравнения гигиенические нормативы качества питьевой воды по исследуемым ингредиентам не были превышены.

Оценка опасности возникновения нарушений здоровья населения, обусловленных потреблением питьевой воды ненадлежащего качества по содержанию продуктов гиперхлорирования и марганца, выявила наличие неприемлемого риска ($HI = 1,75–2,18$) развития патологии нервной системы и гепатобилиарного тракта.

В ходе анамнестического обследования установлено, что дети, включенные в группы исследования, рождены от 1–3-й беременности, не имели врожденной патологии желудочно-кишечного тракта, были доношенными (95 % – группа наблюдения и 94,1 % – группа сравнения; $p = 0,34$), имели близкие при рождении весоростовые показатели (3241,3±154,6 г и 51,2±0,6 см – группа наблюдения; 3132,4±162,4 г и 50,37±1,56 см – группа сравнения; $p = 0,43–0,48$) и оценку по

шкале Апгар ($8,12 \pm 0,20$ против $8,58 \pm 0,10$ усл. ед. соответственно; $p = 0,20$). Частота регистрации в анамнезе острых кишечных инфекций в сравниваемых группах не имела различий (10,3 и 12,5 % соответственно, $p = 0,67$). В группе наблюдения в 41,7 % случаев ежемесячный доход на одного члена семьи составлял от 4001 до 7000 рублей (в группе сравнения – у 34,5 %, $p = 0,42$), менее 4000 рублей – в 42 % (52,4 % в группе сравнения, $p = 0,08$), более 7000 рублей – в 16,3 % (13,1 % в группе сравнения, $p = 0,08$). Большая часть детей (79,3 и 73,2 % соответственно, $p = 0,37$) проживали в благоустроенном жилье и использовали водопроводную воду без дополнительной очистки (95,0 и 87,5 % соответственно, $p = 0,24$). Нарушения режима питания отмечали 32,8 % родителей детей группы наблюдения и 25,0 % – группы сравнения ($p = 0,29$). Длительность заболевания в исследуемых группах составляла $2,1 \pm 1,1$ г. и $1,9 \pm 1,2$ г. соответственно ($p = 0,72$).

Результаты химико-аналитического исследования показали, что содержание марганца в крови у детей группы наблюдения достигало $0,0283 \pm 0,0042$ мкг/см³ (референтная концентрация – $0,011$ мкг/см³, $p < 0,01$), а хлороформа – $0,019891 \pm 0,006675$ мкг/см³ (референтная концентрация – $0,0$ мкг/см³, $p < 0,01$). В группе сравнения уровень марганца не превышал $0,0110 \pm 0,0004$ мкг/см³ ($p = 0,78$ к референтному), а хлороформа – $0,001801 \pm 0,000001$ мкг/см³ ($p = 0,89$ к референтному). В целом содержание марганца в крови детей группы наблюдения в 2,6 раза превышало показатель группы сравнения ($p < 0,01$), а хлороформа – в 10 раз ($p < 0,001$).

Сравнительный анализ частоты жалоб гастроинтестинального характера выявил, что дети группы наблюдения чаще отмечали снижение аппетита (91,4 и 61,0 % соответственно, $p = 0,04$), отрыжку воздухом (45,5 против 25,4 %, $p = 0,03$), боли в животе (58,6 против 37,2 %, $p = 0,03$), локализующиеся в эпигастрии (58,2 против 23,2 %, $p \leq 0,001$) или правом подреберье (61,2 против 32,1 %, $p \leq 0,001$), нарушение стула (78,5 против 57,1 %; $p = 0,004$). Среди жалоб астеновегетативного характера наиболее часто отмеча-

лись: потливость (37,1 против 10,9 %, $p = 0,02$), быстрая утомляемость (16,4 и 8,6 % соответственно, $p = 0,04$), непереносимость транспорта (6,9 и 5,4 %, $p = 0,82$). У детей группы наблюдения признаки гепатобилиарной дисфункции регистрировались в 1,4 раза чаще, чем в группе сравнения (87,9 и 64,3 % соответственно, $p = 0,001$). Установлена достоверная причинно-следственная связь вероятности развития заболеваний желчевыводящих путей с повышенным содержанием в крови хлороформа ($R^2 = 0,293-0,448$; $F = 15,348 - 36,392$; $p = 0,001$) и болезней нервной системы функционального характера – с увеличенным содержанием марганца и хлороформа ($R^2 = 0,50 - 0,77$; $F = 93,67 - 109,62$; $p = 0,01-0,001$).

Преобладающим типом исходного вегетативного тонуса у детей группы наблюдения являлась эйтония (в 50 % случаев), однако у 37,5 % установлен ваготонический вариант, что в 1,9 раза превышало аналогичные данные группы сравнения (20 %, $p = 0,02$). В группе наблюдения симпатико-тонический тип вегетативной реактивности отмечался лишь в 25 %, что в 1,2 раза реже, чем в группе сравнения (30 %, ОШ = 1,2; ДИ = 1,1 – 1,7), преобладающим же типом являлся гиперсимпатико-тонический (62,5 %); в группе сравнения этот вариант встречался в 1,5 раза реже – 43,3 % (ОШ = 1,45; ДИ = 1,16 – 3,11). Установлены прямые достоверные связи «повышенное содержание в крови марганца – развитие исходной ваготонии и гиперсимпатико-тонического типа вегетативной реактивности» ($R^2 = 0,37 - 0,42$; $F = 87,54 - 118,12$; $p = 0,01$).

При ультразвуковом сканировании гепатобилиарной области реактивные изменения печени в группе наблюдения регистрировались в 7 раз чаще (31,7 против 4,5 %, $p = 0,01$), кроме того, в 1,6–1,7 раза чаще определялась билиарная дисфункция по гипомоторному типу (80,2 против 50,0 %, $p = 0,001$) и увеличение линейных размеров печени (12,2 и 7,0 % соответственно, ОШ = 1,74; ДИ = 1,32–3,76). Установлена достоверная связь между повышенным содержанием в крови детей хлороформа и раз-

витаем реактивных изменений печени ($R^2 = 0,39$; $F = 76,83$; $p = 0,01$); увеличенным содержанием в крови марганца и наличием билиарной дисфункции по гипомоторному типу ($R^2 = 0,41$; $F = 99,23$; $p = 0,01$).

В ходе ультразвукового сканирования гастродуоденальной области умеренное количество жидкости в желудке определялось у детей группы наблюдения в 3 раза чаще, чем в группе сравнения (33 и 11 % соответственно, $p = 0,003$). Физиологический вариант моторной функции желудка и ДПК у детей группы наблюдения встречался в 2 раза реже (14 против 28 %, $p = 0,03$). Дуоденогастральный, дуоденобульбарный, бульбогастральный рефлюксы диагностированы в 1,4–1,5 раза чаще в группе наблюдения (ОШ = 1,41 – 1,52; ДИ = 1,12 – 3,87). Установлена причинно-следственная связь повышенного содержания марганца в крови с нарушениями моторной функции желудка и ДПК ($R^2 = 0,25 - 0,52$; $F = 46,5 - 119,18$; $p = 0,01 - 0,001$).

При проведении эндоскопического исследования частота выявления атрофических и субатрофических изменений слизистой антрального отдела желудка в группе наблюдения была в 3,4 раза выше группы сравнения (18,1 против 5,4 %, $p = 0,01$). Установлена причинно-следственная связь повышенного содержания марганца в крови с наличием атрофических и субатрофических изменений слизистой желудка ($R^2 = 0,21 - 0,36$; $F = 58,11 - 94,32$; $p = 0,01$).

В ходе электроэнцефалографического исследования установлено, что измененный тип параметров биоритмики головного мозга у детей группы наблюдения регистрировался в 2 раза чаще (55,5 %), чем в группе сравнения (27,3 %; $OR = 2,03$; $DI = 1,64 - 3,85$), и имел преимущественно общемозговой, функциональный характер.

При исследовании биохимических показателей у детей группы наблюдения выявлены признаки оксидативного стресса: уровень гидроперекиси липидов в сыворотке крови составил $325,44 \pm 23,72$ мкмоль/дм³, а МДА – $3,54 \pm 0,117$ мкмоль/см³, что в 1,5–1,7 раза выше показателей группы сравнения

($p = 0,000 - 0,001$); частота регистрации проб с повышенным уровнем гидроперекиси липидов составила 28 %, при отсутствии таковых в группе сравнения, МДА – 52 %, что в 5 раз выше аналогичных данных в группе сравнения. Установлена связь повышенного содержания гидроперекиси липидов и МДА – с концентрацией марганца в крови ($OR = 3,1 - 4,2$; $DI = 2,5 - 4,8$; $p = 0,001$). Выявленный оксидативный стресс обусловлен истощением ресурсов антиоксидантной защиты от субклеточного до системного уровня: активность глутатионпероксидазы в сыворотке крови составила $30,95 \pm 3,31$ нг/см³, Cu/Zn-супероксиддисмутаза – $36,45 \pm 2,16$ нг/см³, что в 1,2–1,6 раза ниже таковых в группе сравнения ($p = 0,001 - 0,0001$); кроме того, в 1,2–1,4 раза была снижена активность глутатионпероксидазы, глутатион-S-трансферазы ($p = 0,001$). В целом частота регистрации пониженных уровней данных ферментов (51–55 % случаев) была в 3,8–4,2 раза выше показателей группы сравнения ($p = 0,001$). Общий антиоксидантный статус, как интегральный показатель, у более чем 50 % детей группы наблюдения отражал выраженное снижение активности процессов антиоксидантной защиты ($125,64 \pm 8,38$ мкмоль/дм³, что в 2,2 раза ниже показателя группы сравнения, $p = 0,000$). Установлена связь угнетения антиоксидантных процессов с концентрацией марганца и хлороформа в крови ($OR = 2,6 - 5,1$; $DI = 2,0 - 6,1$; $p = 0,000$). Вклад марганца и хлороформа в развитие дисбаланса окислительно-антиоксидантных процессов составил 41–68 %, ($F = 16,19 - 425,05$; $p = 0,000 - 0,040$). В ходе лабораторного исследования у детей группы наблюдения установлен дисбаланс нейромедиаторов, регулирующих процессы возбуждения и торможения: повышенный в 1,5 раза относительно группы сравнения уровень глутамата ($148,87 \pm 16,76$ мкмоль/дм³, $p = 0,001$) и сниженный в 2 раза уровень гамма-аминомасляной кислоты в сыворотке крови ($0,046 \pm 0,013$ мкмоль/дм³, $p = 0,000$); частота регистрации измененных показателей была в 4,3–5,0 раза выше таковой в группе сравнения. Установлена связь повышения уровня

глутамата и снижения гамма-аминомасляной кислоты с концентрацией марганца в крови ($OR = 3,4 - 6,1$; $DI = 2,2 - 10,5$; $p = 0,000$); вклад марганца в развитие дисбаланса нейромедиаторов составляет 64–79 % ($F = 145,06 - 287,55$, $p = 0,000$). Кроме того, у детей группы наблюдения установлено нарушение синтеза гормонов гипофизарно-надпочечниковой оси (снижение содержания дофамина и кортизола – в 1,3 раза, серотонина – в 2,0 раза относительно таковых группы сравнения), имеющее достоверную связь с повышенным уровнем в крови марганца и хлороформа ($R^2 = 0,36 - 0,77$; $F = 28,74 - 94,62$; $p = 0,01$). Результаты иммунологического обследования свидетельствуют о развитии у детей группы наблюдения транзиторного иммунодефицита (снижение в 1,3–1,6 раза показателей фагоцитоза, сывороточного IgA, активности Т-лимфоцитарного звена иммунного ответа, содержания IgA в слюне и повышение в 1,3 раза сывороточного IgE_{общ} относительно аналогичных сведений группы сравнения), достоверно связанного с повышенным содержанием в крови марганца и хлороформа ($R^2 = 0,33 - 0,63$; $F = 57,41 - 183,11$; $p = 0,01 - 0,001$). Кроме того, у детей группы наблюдения в 1,3–1,6 раза чаще выявлялось повышение содержания щелочной фосфатазы, активности аспарагиновой аминотрансферазы, пепсиногена 2 на фоне угнетения активности пепсиногена 1, достоверно связанных с повышенным содержанием в крови марганца и хлороформа ($R^2 = 0,39 - 0,52$; $F = 33,67 - 121,76$; $p = 0,01 - 0,001$). В ходе иммуногенетического обследования у 10,3 % детей группы наблюдения выявлен полиморфизм гена сульфотрансферазы, отвечающего за детоксикацию органических соединений; у 13,8 % – наличие патологического аллеля CYP1A1 (ген цитохрома), отвечающего за 1-ю фазу детоксикации органических токсикантов; у 14,7 % – патологического аллеля CPOX (копропорфириногенаксидазы), отвечающего за конъюгацию металлопротеинов. Следует подчеркнуть, что у детей, имеющих полиморфизм гена сульфотрансферазы и/или патологические аллели CPOX и CYP1A1, содержание марганца и

хлороформа в крови на 15–25 % превышало среднегрупповые показатели.

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что на территориях с ненадлежащим качеством питьевого водоснабжения (превышение гигиенических нормативов по содержанию продуктов гиперхлорирования и марганца до 2,7–3,3 ПДК) риск развития у населения патологии нервной системы и гепатобилиарного тракта (НП) составляет 1,75–2,18. В крови детей, потребляющих воду с повышенным содержанием марганца и продуктов гиперхлорирования, обнаруживается хлороформ, а содержание марганца в 2,7 раза превышает референтный уровень (маркеры: содержание марганца и хлороформа в крови).

У детей с наследственной предрасположенностью (10–15 % популяции) (маркеры: патологические аллели CPOX, CYP1A1, полиморфность гена сульфотрансферазы, регулирующих процессы детоксикации хлорорганических соединений и металлов) содержание марганца и хлороформа в крови на 15–25 % выше, чем таковое у детей без генетических дефектов.

Повышенное содержание марганца и хлороформа оказывает негативное влияние на центральную и вегетативную нервную системы, что проявляется дисбалансом гомеостаза нейротрансмиттеров и нейромедиаторов (маркеры: снижение уровня серотонина, дофамина, кортизола и гамма-аминомасляной кислоты; повышение содержания глутамата, обусловленное присутствием в крови повышенных концентраций марганца и хлороформа; $R^2 = 0,36 - 0,79$), с развитием в 2 раза чаще астеноневротических и вегетативных расстройств, преимущественно по парасимпатическому типу (маркеры: ваготонический тип исходного вегетативного тонуса с гиперсимпатикотоническим вариантом вегетативной реактивности, нарушение биоритмики головного мозга по данным электроэнцефалографии, связанные с повышенным содержанием марганца; $R^2 = 0,36 - 0,42$) (рисунок). Вегетативные расстройства с преобладанием парасимпатических влияний у детей проявля-

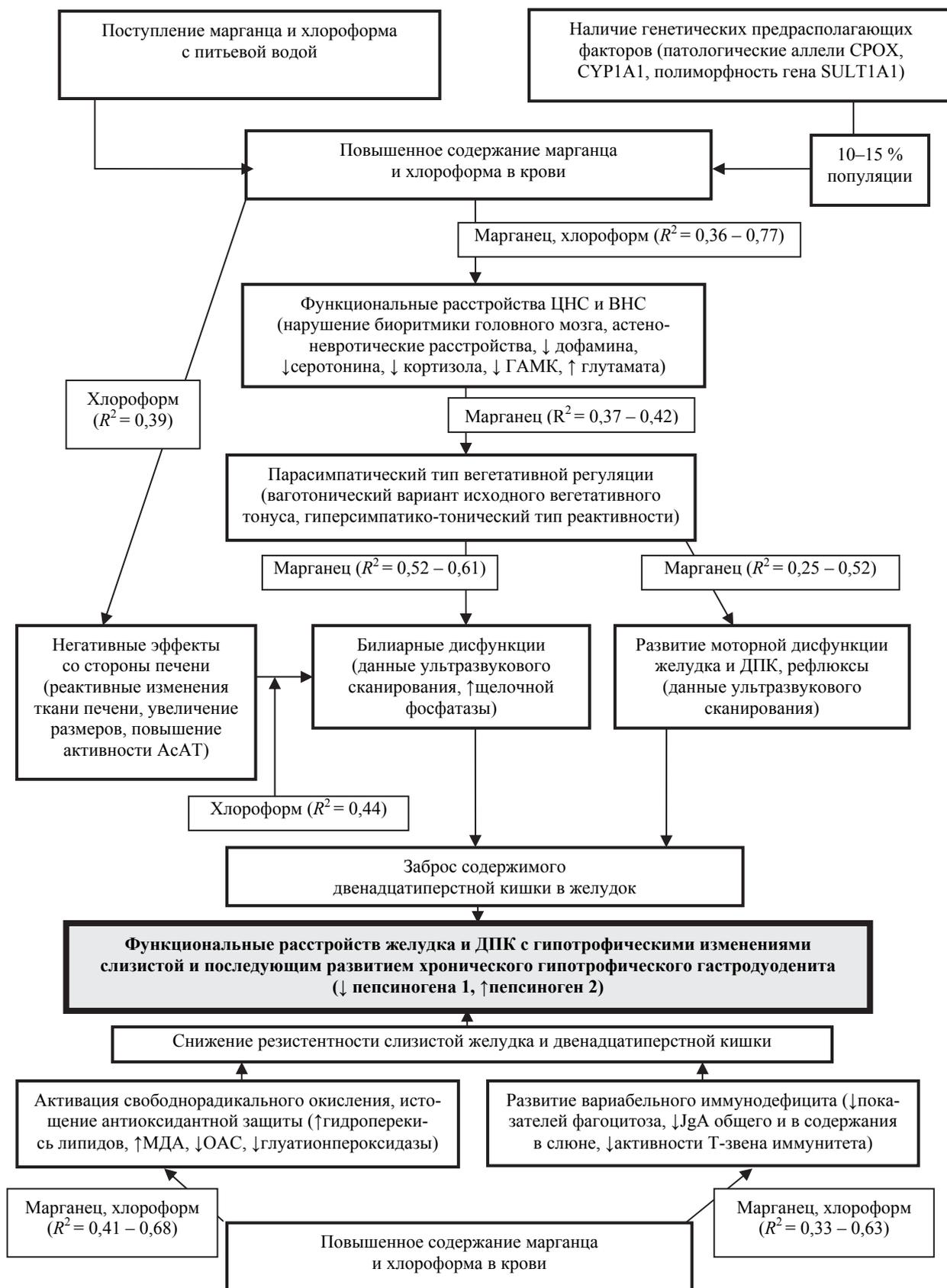


Рис. Патогенетические особенности каскадного механизма развития хронических гастродуоденальных заболеваний, обусловленных воздействием продуктов гиперхлорирования и марганца

ются синдромом билиарной дисфункции и повышением содержания в сыворотке крови щелочной фосфатазы (маркеры: гипотонический тип билиарных дисфункций по данным ультразвукового сканирования и повышение щелочной фосфатазы, связанные с содержанием в крови марганца ($R^2 = 0,52 - 0,61$), течение которой усугубляется прямым воздействием хлороформа на клетки печени с последующим развитием реактивного воспалительного процесса и функциональных расстройств билиарного тракта по гипомоторному типу (маркеры: реактивные изменения и увеличение размеров печени по данным ультразвукового сканирования, повышение активности АсАТ, связанные с увеличенным содержанием в крови хлороформа; $R^2 = 0,39 - 0,44$). Вегетативные расстройства являются причиной нарушения моторной функции желудка и ДПК с развитием рефлюксов и забросом содержимого ДПК в желудок (маркеры: нарушение моторной функции желудка и ДПК, различные типы рефлюксов по данным ультразвукового сканирования, связанные с повышенным содержанием марганца; $R^2 = 0,25 - 0,52$). Воздействие на слизистую желудка желчных кислот приводит к солиubilизации липидных слоев мембран поверхностного эпителия. Согласно данным литературы [2, 3, 6, 9], содержащийся в желчи лецитин под действием фосфолипазы панкреатического сока биотрансформируется в лизолецитин, который при попадании в желудок оказывает выраженное цитотоксическое действие на эпителий с последующим развитием гипотрофического процесса (маркеры: снижение пепсиногена 1, активация пепсиногена 2). Воспалительный процесс в слизистой оболочке желудка и ДПК усугубляется снижением резистентности слизистых к факторам агрессии (желчные кислоты и лизолецитин), вызванной активацией свободнорадикального окисления, снижением активности реак-

ций антиокислительной защиты и нарушениями гомеостаза факторов неспецифической резистентности (маркеры: снижение IgA в слюне, повышение в сыворотке крови гидроперекисей липидов, малонового диальдегида, снижение общей антиоксидантной активности сыворотки крови, глутатинпероксидазы; показателей фагоцитоза, содержания JgA, активности Т-лимфоцитарного звена иммунного ответа, связанные с повышенным содержанием в крови марганца и хлороформа; $R^2 = 0,33 - 0,68$).

Таким образом, патогенетической основой риск-ассоциированной гастродуоденальной патологии у детей, потребляющих питьевую воду ненадлежащего качества по содержанию продуктов гиперхлорирования и марганца, являются морфофункциональные изменения органов-мишеней (центральная и вегетативная нервная система, печень) с последующим развитием вегетативных дисфункций с моторными нарушениями гастродуоденальной и билиарной сферы на фоне оксидативного стресса и снижения неспецифической резистентности слизистых желудочно-кишечного тракта. Патоморфоз клинической манифестации риск-ассоциированной гастродуоденальной патологии заключается в первичном формировании функциональных расстройств желудка и ДПК с изменениями слизистой по гипотрофическому типу и последующим развитием хронической гастродуоденальной патологии по гипотрофическому варианту (МКБ-10: K29.3–29,9).

Установленные патогенетические закономерности развития риск-ассоциированной гастродуоденальной патологии следует учитывать при разработке программ превентивной и вторичной профилактики у детей, потребляющих питьевую воду ненадлежащего качества по содержанию продуктов гиперхлорирования и марганца.

Список литературы

1. Алешко-Ожевский Ю.П. Сезонные колебания макро- и микроэлементов в крови больных с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки // Вопросы питания. – 2005. – № 2. – С. 9–14.
2. Бабак О.А. Атрофический гастрит: прогнозы и перспективы // Здоровье Украины. – 2006. – № 21(1). – С. 1–3.

3. Баранов А.А., Климанская Е.В., Римарчук Г.В. Детская гастроэнтерология. – М., 2002. – 232 с.
4. Баранов А.А., Щербачев П.Л. Актуальные вопросы детской гастроэнтерологии // Вопросы современной педиатрии. – 2002. – № 1. – С. 12–16.
5. Зайцева Н.В., Май И.В., Шур П.З. Анализ риска здоровью населения на современном этапе // Здравоохранение Российской Федерации. – 2013. – № 2. – С. 20–24.
6. Ивашкин В.Т., Трухманов А.С., Маев И.В. Физиологические основы моторно-эвакуаторной функции пищеварительного тракта // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2007. – № 5. – С. 4–10.
7. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2012 году: Государственный доклад. – М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2013. – 176 с.
8. 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, 2004. – 143 с.
9. Рудаева Е.Г., Нейжмак З.Ф., Салманов Ф.Э. Особенности хронического гастроуденита у подростков на современном этапе // Детская гастроэнтерология: материалы XV Международного конгресса детских гастроэнтерологов. – М., 2008. – С. 170–171.

References

1. Aleshko-Ozhevskij, Ju.P. Sezonnnye kolebanija makro- i mikrojelementov v krovi bol'nyh s jazvennoj bolezn'ju zheludka i dvenadcatiperstnoj kishki [Seasonal variation of macro-and micronutrients in the blood of patients with gastric ulcer and duodenal ulcer]. *Voprosy pitaniya*, 2005, no. 2, pp. 9–14.
2. Babak O.A. Atroficheskij gastrit: prognozy i perspektivy [Atrophic gastritis: forecasts and prospects]. *Zdorov'e Ukrainy*, 2006, no. 21(1), pp. 1–3.
3. Baranov A.A., Klimanskaja E.V., Rimarchuk G.V. Detskaja gastrojenterologija [Children's gastroenterology]. Moscow, 2002. 232 p.
4. Baranov A.A., Shherbakov P.L. Aktual'nye voprosy detskoj gastrojenterologii [Pediatric gastroenterology topical issues]. *Voprosy sovremennoj pediatrii*, 2002, no. 1, pp. 12–16.
5. Zajceva N.V., Maj I.V., Shur P.Z. Analiz riska zdorov'ju naselenija na sovremennom jetape [Health risk analysis at the present stage]. *Zdravoohranenija Rossijskoj Federacii*, 2013, no. 2, mart-aprel', pp. 20–24.
6. Ivashkin V.T., Truhmanov A.S., Maev I.V. Fiziologicheskie osnovy motorno-jevakuatornoj funkcii pishhevaritel'nogo trakta [Physiological basis of digestive tract motor-evacuation function]. *Rossijskij zhurnal gastrojenterologii, gepatologii, koloproktologii*, 2007, no. 5, pp. 4–10.
7. O sostojanii sanitarno-jepidemiologicheskogo blagopoluchija naselenija v Rossijskoj Federacii v 2012 godu: Gosudarstvennyj doklad [On the state of public sanitary and epidemiological welfare in the Russian Federation in 2012: State Report]. Moscow: Federal'naja sluzhba po nadzoru v sfere zashhity prav potrebitelej i blagopoluchija cheloveka, 2013. 176 p.
8. Rukovodstvo po ocenke riska dlja zdorov'ja naselenija pri vozdejstvii himicheskikh veshhestv, zagraznjajushhij okruzhajushhiju sredu. Rukovodstvo 2.1.10.1920-04 [Guidelines for estimating health risk when exposed to chemicals polluting the environment. Guide 2.1.10.1920-04]. Moscow: Federal'nyj centr Gossanepidнадзора Minzdrava Rossii, 2004. 143 p.
9. Rudaeva E.G., Nejzhmak Z.F., Salmanov F. Je. Osobennosti hronicheskogo gastroduodenita u podrostkov na sovremennom jetape [Features of chronic gastroduodenitis in teenagers at the present stage]. *Detskaja gastrojenterologija. Materialy XV Mezhdunarodnogo Kongressa detskih gastrojenterologov*, Moscow, 2008, pp. 170–171.

PATHOGENIC PATTERNS IN CASCADE MECHANISM OF GASTRODUODENITIS DISEASES' PROGRESS IN CHILDREN ASSOCIATED WITH DRINKING LOW QUALITY WATER DUE TO HYPERCHLORINATION AND MANGANESE CONTENT

**O.Yu. Ustinova^{1,2}, K.P. Luzhetskiy^{1,2}, O.A. Maklakova^{1,2},
M.A. Zemlyanova^{1,2}, O.V. Dolgikh^{1,2}, T.S. Ulanova¹**

¹FBSI "Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies", Russian Federation, Perm, 82, Monastyrskaya St., 614045
²FSBEI HPE "Perm State National Research University", Russian Federation, Perm, 15, Bukireva St., 614990

We have studied the pathogenic mechanisms of chronic gastroduodenitis diseases in children consuming low quality drinking water with high content of chlorine and manganese.

It was established, that clinic manifestation of pathogenic process is coupled with parasympathetic vegetative dysfunctions reactive changes of hepatic tissues, biliary (hypokinetic) dysfunction, gastric and duodenum motor activity (hyperkinetic) disorder. Pathogenic patterns of chronic gastroduodenal diseases [Hp⁺] in children, associated with products of hypochlorination (chloroform) and manganese exposure, predefine pathomorphism of pathologic process followed by atrophic/preatrophic changes of upper gastrointestinal mucosa.

Key words: chronic gastroduodenitis pathology, children, drinking water quality, products of hyperchlorination, manganese.

© Ustinova O.Yu., Luzhetskiy K.P., Maklakova O.A., Zemlyanova M.A., Dolgikh O.V., Ulanova T.S., 2014

Ustinova Olga Yurievna – MD, Deputy director on clinical care, Professor (e-mail: ustinova@fcrisk.ru; tel. 8 (342) 236-32-64).

Luzhetsky Konstantin Petrovich – Candidate of Medical Sciences, Head of clinic of ecoddependent and industrially conditioned pathology, Associate professor (e-mail: nemo@fcrisk.ru; tel. 8 (342) 236-80-98).

Maklakova Olga Anatolievna – Candidate of Medical Sciences, Head of consulting and polyclinic department, Associate professor (e-mail: olga_mcl@fcrisk.ru; tel. 8 (342) 237-27-92).

Zemlyanova Marina Aleksandrovna – MD, Head of Department of Biochemical and Cytogenetic Diagnostic Methods, Professor (e-mail: zem@fcrisk.ru; tel. 8 (342) 236-39-30).

Dolgikh Oleg Vladimirovich – MD, Head of Department of Immunobiological Diagnostic Methods, Professor (e-mail: oleg@fcrisk.ru; tel. 8 (342) 236-39-30).

Ulanova Tatyana Sergeevna – DSc, Head of Analytical Chemistry Department (e-mail: ula-nova@fcrisk.ru; tel. 8-(342)-233-10-37).