



Научная статья

ОЦЕНКА РИСКА РАЗВИТИЯ ГЕПАТОБИЛИАРНЫХ НАРУШЕНИЙ У ДЕТЕЙ В УСЛОВИЯХ СОЧЕТАННОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ ПЕРСИСТИРУЮЩЕЙ ГЕРПЕТИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИИ И ТЕХНОГЕННЫХ ХИМИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ

О.А. Маклакова^{1,2}, С.Л. Валина¹, И.Е. Штина¹, О.Ю. Устинова¹

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

²Пермский государственный национальный исследовательский университет, Россия, 614990, Пермь, ул. Букирева, 15

Хроническая персистирующая вирусная инфекция приводит к развитию иммунодефицитов и может вызывать поражение многих органов, в том числе гепатобилиарной системы, что в условиях воздействия техногенных химических веществ, особенно обладающих гепатотоксичностью, может способствовать формированию болезней пищеварительной системы.

Изучены особенности риска развития гепатобилиарных нарушений у детей в условиях сочетанного воздействия персистирующей герпетической инфекции и техногенных химических веществ.

Проведено клиническое обследование 324 детей в возрасте 6–17 лет, проживающих на территории промышленного города и на территории относительного санитарно-гигиенического благополучия, включающее: клинический осмотр, лабораторную диагностику с выявлением маркеров герпесвирусных инфекций, химико-аналитическое исследование на содержание техногенных химических веществ в крови, ультразвуковое сканирование органов гепатобилиарной области.

Выявлено, что в условиях аэрогенного воздействия техногенных химических веществ у 64,9–97,6 % детей отмечается повышенное содержание в крови ароматических углеводородов, формальдегида, в 20,8–34,6 % случаев – уровня марганца и хрома. У 75 % экспонированных детей регистрируются маркеры цитомегаловируса, вируса Эпштейна – Барр, у каждого второго ребенка – вируса простого герпеса 1-го, 2-го типов, у каждого третьего – вируса герпеса 6-го типа. В условиях сочетанного воздействия персистирующей герпетической инфекции и техногенных химических веществ гепатобилиарные нарушения характеризуются у 30,8 % детей структурными изменениями печени, в 15,7–48,8 % случаев – аномалией формы и реактивными изменениями стенки желчного пузыря, дисхолией, сопровождаются повышением уровня прямого билирубина, активности АЛАТ на фоне дисбаланса оксидантной и антиоксидантной систем организма и проявляются в 69,5 % патологией желчевыводящих путей. У экспонированных детей с персистирующей герпетической инфекцией вероятность формирования структурных изменений печени и патологии желчного пузыря выше в 1,2–2,3 раза, а риск развития билиарных дисфункций и хронического гастродуоденита у них выше до 4,3 раза.

Ключевые слова: дети, гепатобилиарные нарушения, относительный риск, персистирующая герпетическая инфекция, техногенные химические вещества, вирус простого герпеса, цитомегаловирус, вирус Эпштейна – Барр, гепатотоксичность.

На современном этапе распространенность болезни органов пищеварения среди детского населения остается высокой не только в России, но и в мире [1–7]. Начинаясь в дошкольном возрасте, функциональные расстройства желудочно-кишечного

тракта, имея непрерывно рецидивирующее течение, могут приводить в подростковом возрасте к развитию хронической гастродуоденальной и гепатобилиарной патологии, что способствует ухудшению качества жизни детей и подростков [1, 8–11].

© Маклакова О.А., Валина С.Л., Штина И.Е., Устинова О.Ю., 2023

Маклакова Ольга Анатольевна – доктор медицинских наук, заведующий консультативно-поликлиническим отделением; доцент кафедры микробиологии и иммунологии (e-mail: olga_mcl@fcrisk.ru; тел.: 8 (342) 219-87-23; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9574-9353>).

Валина Светлана Леонидовна – кандидат медицинских наук, заведующий отделом гигиены детей и подростков (e-mail: valina@fcrisk.ru; тел.: 8 (342) 237-27-92; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1719-1598>).

Штина Ирина Евгеньевна – кандидат медицинских наук, заведующий лабораторией комплексных проблем здоровья детей с клинической группой медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения (e-mail: shtina_irina@mail.ru; тел.: 8 (342) 237-27-92; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5017-8232>).

Устинова Ольга Юрьевна – доктор медицинских наук, заместитель директора по клинической работе (e-mail: ustinova@fcrisk.ru; тел.: 8 (342) 237-25-34; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9916-5491>).

В настоящее время развитая транспортная инфраструктура и увеличение объемов промышленного производства ведут к интенсивному загрязнению окружающей среды различными химическими соединениями [12, 13]. Согласно данным ВОЗ, загрязнение атмосферного воздуха относится ко второму по значимости фактору риска развития неинфекционных заболеваний [14]. В промышленно развитых регионах Российской Федерации, согласно данным многочисленных эпидемиологических исследований, уровень заболеваемости населения выше, в том числе болезнями пищеварительной системы [15–17].

Антропогенные химические факторы окружающей среды, поступая в организм преимущественно аэрогенно и / или перорально, подвергаются процессам детоксикации, преимущественно в печени, повреждение которой может быть связано не только с гепатотоксичностью ксенобиотиков, но и с продуктами их биотрансформации [15, 16, 18, 19]. Техногенные химические вещества помимо непосредственного воздействия на органы-мишени также могут приводить к нарушению процессов нейроэндокринной регуляции, истощению энергетических и пластических резервов органов и систем организма и, как следствие, формированию различной патологии [19–21].

В настоящее время герпесвирусная инфекция имеет высокую распространенность среди всех групп населения, что обусловлено персистенцией и длительной бессимптомной циркуляцией вируса в организме человека, начиная с детского возраста [22–25]. Известно, что герпесвирусы приводят к функциональной иммунной недостаточности, способствуя развитию хронического воспаления, а также обладают тропностью к клеткам лимфоидной ткани и печени, вызывая в ней дистрофические изменения гепатоцитов и явления холестаза [24–29].

В современных условиях, по данным ряда исследователей, происходят изменения течения инфекционного эпидемического процесса. Показано, что на территориях с загрязнением окружающей среды техногенными веществами выше уровень инфекционной патологии, которая чаще имеет хроническое течение [30, 31]. Однако представлено мало работ, посвященных изучению особенностей течения герпетической инфекции в условиях воздействия антропогенных факторов среды обитания.

Таким образом, одним из актуальных вопросов является изучение особенностей развития гепатобилиарных нарушений у детей с герпетической инфекцией в условиях аэрогенного воздействия техногенных химических факторов.

Цель исследования – изучение особенностей риска развития гепатобилиарных нарушений у детей

в условиях сочетанного воздействия персистирующей герпетической инфекции и техногенных химических веществ.

Материалы и методы. Для изучения особенностей развития гепатобилиарных нарушений методом случайной выборки проведено клиническое обследование 213 детей (46,9 % мальчиков и 53,1 % девочек, средний возраст – $9,84 \pm 0,21$ г.), проживающих на территории промышленного города Пермского края, где в атмосферном воздухе присутствовали ароматические углеводороды (бензол, ксилолы). Среднесуточные концентрации формальдегида в 1,7 раза, содержания марганца – в 4,8 раза превышали референтные концентрации при хроническом ингаляционном воздействии (RfC_{xp}) ($p < 0,05$). Среднесуточные концентрации хрома были в 2,6 раза выше, чем на территории сравнения ($p < 0,05$). Группа сравнения включала 111 детей (54,1 % мальчиков и 45,9 % девочек, средний возраст – $9,49 \pm 0,29$ г.), проживающих на территории относительного санитарного благополучия. Группы сопоставимы по социальным показателям и половому составу ($p = 0,219–0,339$). Критерием исключения из исследования являлось наличие у ребенка острого респираторного заболевания, обострения хронической соматической патологии или органической патологии нервной системы на момент осмотра.

Проведенное клиническое обследование отвечало этическим принципам Хельсинкской декларации (с изменениями и дополнениями 2008 г.) и Национальному стандарту РФ ГОСТ Р 52379-2005 «Надлежащая клиническая практика» (ICH E6 GCP)¹ и было одобрено этическим комитетом ФБУН «ФНЦ медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения» (протокол № 8 от 2021 г.). Перед началом исследования у законных представителей детей было получено добровольное информированное согласие на медицинское вмешательство.

Клиническое обследование детей включало медико-социальное анкетирование, осмотр врачами-специалистами (педиатр, гастроэнтеролог) с анализом медицинской карты ребенка (форма № 112/у и форма № 026/у-2000), лабораторную диагностику (общеклинический и биохимический анализы крови, иммуноферментный анализ крови на содержание титров IgG к вирусу простого герпеса 1, 2-го типов (HSV1,2), цитомегаловирусу (CMV), NA-антигенам вируса Эпштейна – Барр (EBV-NA), полимеразную цепную реакцию мазков буккального эпителия для выявления ДНК простого герпеса 6-го типа (HHV6), цитомегаловируса (CMV), вируса Эпштейна – Барр (EBV)) и химико-аналитическое исследование крови. Лабораторная диагностика выполнена по стан-

¹ ГОСТ Р 52379-2005. Надлежащая клиническая практика: национальный стандарт РФ / утв. Приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 27 сентября 2005 г. № 232-ст [Электронный ресурс] // КОДЕКС: электронный фонд правовых и нормативно-технических документов. – URL: <https://docs.cntd.ru/document/1200041147> (дата обращения: 10.06.2023).

дартным методикам, изменения исследуемых показателей оценивались по возрастным физиологическим нормативам.

Химическо-аналитическое исследование содержания техногенных химических веществ в биосредах (крови) проводили в соответствии с методическими указаниями МУК 4.1.765-99 «Газохроматографический метод количественного определения ароматических углеводородов (бензол, толуол, этилбензол, о-, м-, п-ксилол) в биосредах (кровь)», МУК 4.1.2108-06 «Определение массовой концентрации фенола в биосредах (кровь) газохроматографическим методом», МУК 4.1.2111-06 «Измерение массовой концентрации формальдегида, ацетальдегида, пропионового альдегида, масляного альдегида и ацетона в пробах крови методом высокоэффективной жидкостной хроматографии», МУК 4.1.3230-14 «Измерение массовых концентраций химических элементов в биосредах (кровь, моча) методом масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой»². Концентрации химических соединений в биосредах обследованных детей оценивали относительно региональных фоновых уровней содержания анализируемых соединений в крови детского населения, проживающего на экологически благополучных территориях Пермского края.

Для оценки размеров, состояния и структурных особенностей органов гепатобилиарной зоны проведено ультразвуковое исследование печени, желчного пузыря, внепеченочных желчных протоков и висцеральных лимфоузлов брюшной полости по стандартной методике на аппарате экспертного класса Vividq (GE Vingmed Ultrasound AS, Норвегия) с использованием конвексного (1,8–6,0 МГц) и линейного датчиков (4,0–13,0 МГц). Линейные размеры органов оценивались по нормативам, предложенным И.В. Дворяковским с соавт.³

Анализ полученных результатов осуществлялся стандартными методами описательной статистики. Проведен расчет отношения шансов (*OR*) и относительного риска (*RR*) формирования гепатобилиарной патологии и их 95%-ных доверительных интервалов (*CI*), достоверность нижней границы которых была выше 1,0. Наличие причинно-следственных связей установлено путем математического моделирования методом однофакторного дисперсионного анализа, оценивались критерий Фишера (*F*), коэффициент детерминации (*R*²) и *t*-критерий Стьюдента при уровне статистической значимости $p \leq 0,05$ ⁴.

Результаты и их обсуждение. Оценка результатов химико-аналитического исследования биосред показала присутствие в крови обследованных детей ароматических углеводородов ($p < 0,05$). Среднее содержание бензола, толуола, п-, м-ксилола было в 1,2–4,25 раза выше у детей группы наблюдения ($p = 0,013–0,00009$), при этом у 2/3 детей регистрировались пробы с повышенной концентрацией бензола и п-, м-ксилола, в 92,1 % случаев – толуола, в группе сравнения таких детей было в 1,2–1,8 раза меньше ($p = 0,004–0,0001$) (табл. 1).

У 19,4–26,3 % обследованных детей отмечалась контаминация биосред фенолом ($p = 0,157$). Средняя концентрация формальдегида в крови практически у всех детей (95,8–97,6 %) значимо превышала фоновые значения ($p < 0,05$) и была в 1,2 раза выше в группе наблюдения ($p = 0,019$).

Уровни металлов в крови обследованных находились в пределах фоновых уровней, однако в группе наблюдения их содержание было в 1,2 раза выше ($p = 0,033–0,0001$). В группе наблюдения в 2,2 раза чаще встречались повышенное содержание марганца в крови (20,8 против 9,6 % в группе сравнения, $p = 0,015$) и в 1,4 раза – хрома (34,6 против 24,3 %, $p = 0,077$).

² МУК 4.1.765-99. Газохроматографический метод количественного определения ароматических углеводородов (бензол, толуол, этилбензол, о-, м-, п-ксилол) в биосредах (кровь): методические указания / утв. Главным государственным санитарным врачом РФ Г.Г. Онищенко 6 июля 1999 г. [Электронный ресурс] // КОДЕКС: электронный фонд правовых и нормативно-технических документов. – URL: <https://docs.cntd.ru/document/1200039012> (дата обращения: 06.05.2023); МУК 4.1.2108-06. Определение массовой концентрации фенола в биосредах (кровь) газохроматографическим методом / утв. Руководителем Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Главным государственным санитарным врачом РФ Г.Г. Онищенко 9 августа 2006 г. [Электронный ресурс] // КОДЕКС: электронный фонд правовых и нормативно-технических документов. – URL: <https://docs.cntd.ru/document/1200065240> (дата обращения: 06.05.2023); МУК 4.1.2111-06. Измерение массовой концентрации формальдегида, ацетальдегида, пропионового альдегида, масляного альдегида и ацетона в пробах крови методом высокоэффективной жидкостной хроматографии / утв. Руководителем Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Главным государственным санитарным врачом РФ Г.Г. Онищенко 9 августа 2006 г. [Электронный ресурс] // КОДЕКС: электронный фонд правовых и нормативно-технических документов. – URL: <https://docs.cntd.ru/document/1200065243> (дата обращения: 06.05.2023); МУК 4.1.3230-14. Измерение массовых концентраций химических элементов в биосредах (кровь, моча) методом масс-спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой / утв. Руководителем Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Главным государственным санитарным врачом РФ А.Ю. Поповой 19 декабря 2014 г. [Электронный ресурс] // КОДЕКС: электронный фонд правовых и нормативно-технических документов. – URL: <https://docs.cntd.ru/document/495856222> (дата обращения: 06.05.2023).

³ Ультразвуковая анатомия здорового ребенка: практическое руководство / под ред. И.В. Дворяковского. – 1-е изд. – М.: ООО «Фирма-СТРОМ», 2009. – 384 с.

⁴ Четыркин Е.М. Статистические методы прогнозирования. – М.: Статистика, 1977. – 356 с.

Таблица 1

Среднее содержание техногенных химических веществ в крови обследованных детей, мг/дм³

Химическое вещество	Фоновый уровень	Группа наблюдения	Группа сравнения	Достоверность различий между группами (<i>p</i>)
Бензол	0	0,0034 ± 0,00019*	0,0008 ± 0,0001*	0,00009
Толуол	0	0,0023 ± 0,00021*	0,0019 ± 0,00014*	0,0019
о-ксилол	0	0,0032 ± 0,0003*	0,0043 ± 0,0005*	0,032
п-, м-ксилол	0	0,0036 ± 0,0003*	0,0026 ± 0,0004*	0,013
Фенол	0,0037–0,01	0,0059 ± 0,001	0,0057 ± 0,001	0,703
Формальдегид	0,005–0,0076	0,041 ± 0,002*	0,033 ± 0,001*	0,019
Марганец	0,009–0,017	0,014 ± 0,0004	0,012 ± 0,0004	0,033
Хром	0,0007–0,0047	0,0047 ± 0,0003	0,0039 ± 0,0002	0,0001

Примечание: * – достоверность различий с фоновым уровнем (*p* < 0,05).

Таблица 2

Средние концентрации IgG-антител к антигенам герпесвирусов в сыворотке крови обследованных детей, Me [25; 75], усл. ед.

Маркер герпесвирусов	Группа наблюдения	Группа сравнения	Достоверность различий между группами (<i>p</i>)
HSV1,2 IgG, усл. ед.	0,68 [0,45; 5,39]	0,45 [0,25; 5,13]	0,00004
CMV IgG, усл. ед.	2,06 [1,09; 3,00]	2,26 [0,73; 4,37]	0,304
EBV-NA IgG, усл. ед.	72,21 [16,07; 111,48]	67,74 [0,87; 144,38]	0,771

При исследовании мазков из ротоглотки методом полимеразной цепной реакции практически у каждого третьего обследованного ребенка выявлено наличие вируса герпеса 6 типа, у каждого третьего – вируса Эпштейна – Барр, в единичных случаях – цитомегаловируса (*p* = 0,466–0,804), при этом величина вирусной нагрузки ДНК HHV6, EBV, CMV не имела значимых различий между группами (*p* = 0,107–0,862).

У 3/4 детей в группе наблюдения и 2/3 детей в группе сравнения определялись IgG-антитела к антигенам CMV и ядерному антигену EBV-NA (*p* = 0,251–0,291). Количество детей с IgG-антителами к антигенам HSV1,2 было в 1,2 раза больше в группе наблюдения (*p* = 0,421), при этом содержание HSV1,2 IgG в сыворотке крови было в 1,5 раза выше, чем у детей группы сравнения (*p* = 0,00004) (табл. 2).

Установлено, что каждый второй обследованный ребенок имел маркеры нескольких герпесвирусов (*p* = 0,632).

По данным клинического обследования, у 84,5–81,1 % детей выявлена патология пищеварительной системы (*p* = 0,436), в структуре которой в группе наблюдения в 69,5 % случаев встречались болезни желчевыводящих путей, что было в 1,2 раза чаще, чем в группе сравнения (57,7 %, *p* = 0,034). Хронические заболевания желудочно-кишечного тракта в 4,3 раза преобладали в группе наблюдения (15,5 против 3,6 % в группе сравнения, *p* = 0,001). Реактивный гепатит диагностирован у 17 детей группы наблюдения (7,9 против 3,6 % в группе сравнения, *p* = 0,126). Установлено наличие достоверной причинно-следственной связи развития па-

тологии печени при повышении содержания в крови марганца, хрома, п-м-ксилола, толуола и фенола ($R^2 = 0,127–0,794$; $32,70 \leq F \leq 418,34$; *p* = 0,0001) и уровня HSV1,2 IgG, CMV IgG, EBV-NA IgG в крови ($R^2 = 0,151–0,709$; $34,66 \leq F \leq 507,29$; *p* = 0,0001). Вероятность возникновения билиарной дисфункции в 1,2 раза (*RR* = 1,205; *DI*: 1,004–1,447), а хронического гастродуоденита – в 4,3 раза была выше у детей в условиях сочетанного воздействия персистирующей герпетической инфекции и техногенных химических веществ (*RR* = 4,299; *DI*: 1,563–11,828).

Жалобы диспепсического характера в 1,5 раза чаще представляли дети группы наблюдения (83,1 против 54,5 % в группе сравнения, *p* = 0,0001), при этом практически у каждого второго ребенка отмечались боли в животе (54,1 %) и нарушения аппетита (56,8 %), в группе сравнения таких детей было в 1,5–3,6 раза меньше (14,9 и 38,6 % соответственно, *p* = 0,005–0,0001). Установлено, что вероятность появления диспепсических жалоб у детей в условиях сочетанного воздействия персистирующей герпетической инфекции и техногенных химических веществ в 4,1 раза выше (*OR* = 4,115; *DI*: 2,300–7,361).

Результаты ультразвукового сканирования гепатобилиарной области показали отсутствие патологии органов гепатобилиарной области у 5,7 % детей группы наблюдения, что было в 3,2 раза реже, чем в группе сравнения (*p* = 0,001) (табл. 3). Установлено, что вероятность возникновения гепатобилиарных нарушений в 1,15 раза выше у детей в условиях сочетанного воздействия персистирующей герпетической инфекции и техногенных химических веществ (*RR* = 1,148; *DI*: 1,034–1,275).

Результаты ультразвукового сканирования печени и желчного пузыря у обследованных детей, %

Показатель	Группа наблюдения	Группа сравнения	Достоверность различий между группами (<i>p</i>)
Ультразвуковая норма органов гепатобилиарной области	5,7	18,5	0,001
Патологические изменения печени	61,0	51,1	0,121
Увеличение линейных размеров	41,3	41,3	1,0
Изменение структуры печени, в том числе:	30,8	16,3	0,01
–реактивные изменения	19,2	10,9	0,082
–диффузные изменения	10,5	5,4	0,162
–очаговые изменения	1,2	–	–
Патологические изменения желчного пузыря, в том числе:	83,7	68,5	0,004
–аномалии формы желчного пузыря	48,8	33,7	0,018
–увеличение объема желчного пузыря	45,4	45,7	1,0
–реактивные изменения стенки желчного пузыря	15,7	6,5	0,031
–наличие признаков дисхолии	41,9	30,4	0,066

Патологические изменения печени в 1,2 раза чаще отмечались у детей группы наблюдения, при этом увеличение линейных размеров печени встречалось у 41,3 % обследованных детей в обеих группах. Выявлено, что изменения структуры печени регистрировались в 1,9 раза чаще у детей в группе наблюдения (30,8 против 16,3 % в группе сравнения, $p = 0,01$), преимущественно в виде наличия реактивных изменений в 19,2 % случаев (в группе сравнения – 10,9 %, $p = 0,082$), при этом вероятность структурных изменений печени у детей группы наблюдения была в 2,3 раза выше ($OR = 2,286$; $DI: 1,204-4,340$). Установлено наличие достоверной причинно-следственной связи развития изменений структуры печени при повышении содержания в крови марганца и толуола ($R^2 = 0,359-0,743$; $143,55 \leq F \leq 529,85$; $p = 0,0001$) и уровня HSV1,2 IgG и CMV IgG в крови ($R^2 = 0,743-0,794$; $515,58 \leq F \leq 780,66$; $p = 0,0001$).

Патология желчного пузыря встречалась в 1,2 раза чаще у детей группы наблюдения ($p = 0,004$) (см. табл. 3), при этом у каждого второго ребенка диагностировались аномалии формы желчного пузыря (фиксированный перегиб, перегородка, перетяжка), а в 41,9 % случаев – нарушение реологии желчи с наличием осадка (дисхолия), что было в 1,4 раза чаще, чем в сравниваемой группе (33,7 и 30,4 % соответственно, $p = 0,018-0,066$). Кроме того, у 15,7 % экспонированных детей с персистирующей герпетической инфекцией отмечались реактивные изменения стенки желчного пузыря (в группе сравнения – 6,5 %, $p = 0,031$). Выявлено, что вероятность формирования патологии желчного пузыря в 1,2 раза выше у детей в условиях сочетанного воздействия персистирующей герпетической инфекции и техногенных химических веществ ($RR = 1,223$; $DI: 1,049-1,425$). Установлено наличие достоверной причинно-следственной связи развития аномалий формы желчного пузыря, дисхолии при повышении содержания в крови марганца, толуола и п-, м-ксилола ($R^2 = 0,278-0,729$; $80,16 \leq F \leq 525,89$; $p = 0,0001$) и реак-

тивных изменений стенки желчного пузыря и уровня HSV1,2 IgG и CMV IgG в крови ($R^2 = 0,145-0,609$; $28,27 \leq F \leq 325,78$; $p = 0,0001$).

Реактивная гиперплазия лимфоузлов в брюшной полости в 1,2 раза чаще регистрировалась у детей группы сравнения (67,4 против 54,1 % в группе наблюдения, $p = 0,037$), при этом наиболее часто встречалась реакция лимфатических узлов гепатобилиарной зоны (в 41,9 % случаев в группе наблюдения и в 56,5 % – в группе сравнения, $p = 0,024$). Установлено наличие достоверной причинно-следственной связи развития гиперплазии лимфоузлов гепатобилиарной области уровня HSV1,2 IgG в крови, величины вирусной нагрузки ДНК HHV6, EBV ($R^2 = 0,519-0,898$; $181,97 \leq F \leq 1641,69$; $p = 0,0001$).

По данным лабораторного исследования средние показатели у обследованных детей находились в пределах нормативных значений, при этом содержание прямого билирубина, С-реактивного протеина и уровень активности АЛАТ были достоверно выше у детей группы наблюдения ($p = 0,032-0,003$), что может свидетельствовать о тенденции к развитию гепатоцеллюлярной дисфункции (табл. 4). Отмечено, что повышенные показатели прямого билирубина встречались в 1,5 раза чаще в группе наблюдения (15,1 против 10,0 % в группе сравнения, $p = 0,211$). Установлено наличие достоверной причинно-следственной связи повышения уровня прямого билирубина при увеличении содержания в крови марганца и фенола ($R^2 = 0,176-0,295$; $54,59 \leq F \leq 102,65$; $p = 0,0001$).

Наличие дисбаланса оксидантной и антиоксидантной систем организма отмечено у детей обеих групп. Так, содержание малонового диальдегида (МДА) в плазме крови у детей группы наблюдения было выше физиологического уровня ($p < 0,05$), но достоверно ниже показателя группы сравнения ($p = 0,008$). Повышенные значения МДА регистрировались у 53,0–60,9 % обследованных ($p = 0,180$). Установлено наличие зависимости между вероятностью

Лабораторные показатели у обследованных детей, *Me* [25; 75]

Показатель	Нормативные значения	Группа наблюдения	Группа сравнения	Достоверность различий между группами (<i>p</i>)
Общий белок, г/дм ³	60–80	74,0 [71,0; 77,0]	73,0 [70,0; 75,0]	0,013
Альбумины, г/дм ³	35–50	44,0 [42,0; 46,0]	43,0 [41,0; 44,0]	0,039
Общий билирубин, мкмоль/дм ³	0–18,8	10,0 [8,2; 13,4]	9,5 [7,9; 12,1]	0,333
Прямой билирубин, мкмоль/дм ³	0–4,3	2,8 [1,9; 3,6]	2,3 [1,7; 3,1]	0,032
АСАТ, Е/дм ³	6–37	26,0 [22,0; 30,0]	27,0 [23,0; 31,0]	0,410
АЛАТ, Е/дм ³	5–42	15,0 [12,0; 18,0]	13,0 [11,0; 16,0]	0,003
Щелочная фосфатаза, Е/дм ³	71–645	341,0 [249,0; 475,0]	447,5 [356,0; 564,0]	0,0001
Триглицериды, ммоль/дм ³	0,3–1,7	0,7 [0,57; 0,97]	0,79 [0,57; 1,01]	0,316
Общий холестерин, ммоль/дм ³	3,11–5,44	4,08 [3,58; 4,53]	4,07 [3,67; 4,64]	0,306
СРБ, мг/дм ³	0–12	0,45 [0,03; 12,0]	0,3 [0,01; 0,4]	0,024
Малоновый диальдегид, мкмоль/см ³	1,8–2,5	2,6 [2,18; 2,96]*	2,81 [2,34; 3,12]*	0,008
Антиоксидантная активность плазмы крови, %	36,2–38,6	33,82 [29,1; 37,5]*	32,0 [28,7; 36,2]*	0,142

Примечание: * – достоверность различий с нормативным уровнем ($p < 0,05$).

увеличения содержания МДА в крови и повышенной концентрации формальдегида в крови ($R^2 = 0,388$; $F = 161,45$; $p = 0,0001$) и уровня EBV-NA IgG в крови ($R^2 = 0,446$; $F = 238,72$; $p = 0,0001$). Выявлено снижение общей антиоксидантной активности (АОА) плазмы крови у обследованных детей относительно физиологической нормы ($p = 0,0001$). Пробы с пониженным уровнем АОА встречались в 68,9–75,5 % случаев ($p = 0,218$). Установлено наличие обратной зависимости снижения активности АОА от уровня марганца в крови ($R^2 = 0,209$; $F = 90,91$; $p = 0,0001$) и уровня HSV1,2 IgG в крови ($R^2 = 0,415$; $F = 168,94$; $p = 0,0001$).

Выводы:

1. В условиях аэрогенного воздействия техногенных химических веществ в концентрациях до 4,8 RfC_{xp} , у 64,9–97,6 % детей отмечается повышенное содержание в крови ароматических углеводородов, формальдегида, в 20,8–34,6 % случаев – уровня марганца и хрома.

2. У 74,5–77,0 % экспонированных детей выявлены маркеры цитомегаловируса, вируса Эпштейна – Барр, у 46,5 % – вируса простого герпеса 1, 2-го типов, у 31,3 % – вируса герпеса 6-го типа.

3. Установлено, что вероятность структурных изменений печени и формирования патологии желчного пузыря выше в 1,2–2,3 раза у экспонированных детей с персистирующей герпетической инфекцией. При этом гепатобилиарные нарушения у них проявляются диспепсическими жалобами (нарушение аппетита, боли в животе) в 83,1 % случаев, характеризуются структурными изменениями печени, аномалией формы и реактивными изменениями стенки желчного пузыря, дисхолией до 48,8 % случаев и сопровождаются повышением уровня прямого билирубина и активности АЛАТ на фоне дисбаланса оксидантной и антиоксидантной систем организма.

4. В условиях сочетанного воздействия персистирующей герпетической инфекции и техногенных химических веществ относительный риск формирования билиарных дисфункций и хронической патологии у детей составляет 1,2–4,3.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы сообщают об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы

1. Радченко О.Р., Уразманов А.Р., Валиев Р.И. Научное обоснование медико-гигиенических мероприятий по снижению заболеваемости болезнями органов пищеварения у подростков // Вестник современной клинической медицины. – 2022. – Т. 15, Вып. 3. – С. 80–86. DOI: 10.20969/VSKM.2022.15 (3).80-86
2. Лазарева Л.А., Гордеева Е.В. Анализ заболеваемости детей и подростков болезнями органов пищеварения // Международный научно-исследовательский журнал. – 2017. – № 1–1 (55). – С. 133–135. DOI: 10.23670/IRJ.2017.55.104
3. Основные тенденции заболеваемости среди детского населения / А.А. Антонова, Г.А. Яманова, В.Ф. Боговденнова, Д.Н. Умарова // Международный научно-исследовательский журнал. – 2021. – № 1–3 (103). – С. 6–9. DOI: 10.23670/IRJ.2021.103.1.054
4. Gastro-intestinal symptoms in children: Primary care and specialist interface / V. Dipasquale, D. Corica, S.M.C. Gramaglia, S. Valenti, C. Romano // Int. J. Clin. Pract. – 2018. – Vol. 72, № 6. – P. 13093. DOI: 10.1111/ijcp.13093
5. An observational study of headaches in children and adolescents with functional abdominal pain: Relationship to mucosal inflammation and gastrointestinal and somatic symptoms / C. Friesen, M. Singh, V. Singh, J.V. Schurman // Medicine (Baltimore). – 2018. – Vol. 97, № 30. – P. e11395. DOI: 10.1097/MD.00000000000011395
6. Miller J., Khlevner J., Rodriguez L. Upper Gastrointestinal Functional and Motility Disorders in Children // Pediatr. Clin. North. Am. – 2021. – Vol. 68, № 6. – P. 1237–1253. DOI: 10.1016/j.pcl.2021.07.009

7. Ермолицкая М.З. Прогнозирование заболеваемости болезней органов пищеварения на территории Российской Федерации // *Здоровье населения и среда обитания* – 3НиСО. – 2023. – Т. 31, № 6. – С. 20–26. DOI: 10.35627/2219-5238/2023-31-6-20-26
8. Тенденции заболеваемости и динамика хронизации патологии у детей 0–14 лет в Российской Федерации / М.Н. Бантиева, Е.М. Маношкина, Т.А. Соколовская, Э.Н. Матвеев // *Социальные аспекты здоровья населения: электронный научный журнал*. – 2019. – Т. 65, № 5. – С. 10. DOI: 10.21045/2071-5021-2019-65-5-10
9. О состоянии здоровья детей города Екатеринбурга по результатам профилактических осмотров / Л.В. Рожкова, С.А. Царькова, Е.В. Савельева, М.М. Архипова, О.Ю. Севостьянова, Л.Р. Закирова // *Российский педиатрический журнал*. – 2020. – Т. 1, № 2. – С. 25–30. DOI: 10.15690/trj.v1i2.2090
10. Рапорт И.К., Сухарева Л.М. Особенности формирования нарушений системы пищеварения и обмена веществ у московских учащихся в процессе обучения в школе // *Здоровье населения и среда обитания* – 3НиСО. – 2018. – № 8 (305). – С. 11–16. DOI: 10.35627/2219-5238/2018-305-8-11-16
11. Баранов А.А., Альбицкий В.Ю. Состояние здоровья детей России, приоритеты его сохранения и укрепления // *Казанский медицинский журнал*. – 2018. – Т. 99, № 4. – С. 698–705. DOI: 10.17816/KMJ2018-698
12. Юркова А.А. Химическое загрязнение окружающей среды // *Colloquium-journal*. – 2021. – № 18 (105). – С. 9–12.
13. Череватенко А.А. Экологические факторы риска для здоровья населения // *Журнал фундаментальной медицины и биологии*. – 2018. – № 3. – С. 39–45.
14. Загрязнение атмосферного воздуха (воздуха вне помещений): Информационный бюллетень ВОЗ [Электронный ресурс] // ВОЗ. – 19 декабря 2022. – URL: [https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/ambient-\(outdoor\)-air-quality-and-health](https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/ambient-(outdoor)-air-quality-and-health) (дата обращения: 28.07.2023).
15. Капранов С.В., Капранова Т.С. Влияние техногенных факторов среды жизнедеятельности на возникновение заболеваний органов пищеварения у детей и подростков // *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета*. – 2017. – № 3 (63). – С. 52–55. DOI: 10.19163/1994-9480-2017-3 (63) -52-55
16. Сакиев К.З., Батырбекова Л.С. Влияние факторов окружающей среды на состояние гепатобилиарной системы населения, проживающего в экологически неблагоприятных регионах // *Медицина и экология*. – 2015. – № 4. – С. 8–15.
17. Шашель В.А. Эпидемиология заболеваний органов пищеварения у детей и подростков Краснодарского края // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. – 2018. – Т. 63, № 3. – С. 70–75. DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-3-70-75
18. Клинические особенности и характер течения дисфункциональных расстройств билиарного тракта у детей, проживающих на экологически неблагоприятных территориях Краснодарского края / В.А. Шашель, В.Г. Назаретян, Г.В. Науменко, В.Н. Фирсова, С.Ю. Маталаева, Л.И. Мазуренко, Т.О. Чёрная // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. – 2023. – Т. 1, № 1. – С. 73–81. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-209-1-73-81
19. Шеенкова М.В., Рушкевич О.П., Яцына И.В. Особенности метаболической патологии печени в условиях воздействия промышленных аэрозолей // *Гигиена и санитария*. – 2021. – Т. 100, № 9. – С. 943–946. DOI: 10.47470/0016-9900-2021-100-9-943-946
20. Кольдибекова Ю.В., Землянова М.А., Цинкер М.Ю. Оценка вероятности развития коморбидности заболеваний нервной системы и органов пищеварения у детей при сочетанном воздействии химических факторов и факторов образовательного процесса // *Анализ риска здоровью*. – 2020. – № 3. – С. 100–108. DOI: 10.21668/health.risk/2020.3.12
21. Зайцева Н.В., Землянова М.А. Гигиеническая индикация последствий для здоровья при внешнесредовой экспозиции химических факторов: монография / под ред. Г.Г. Онищенко. – Пермь: Книжный формат, 2011. – 532 с.
22. Соломай Т.В., Семенов Т.А., Блох А.И. Распространённость антител к вирусу Эпштейна – Барр в разных возрастных группах населения Европы и Азии: систематический обзор и метаанализ // *Здравоохранение Российской Федерации*. – 2021. – Т. 65, № 3. – С. 276–286. DOI: 10.47470/0044-197X-2021-65-3-276-286
23. Распространённость у детей заболеваний органов дыхания, сопряженных с герпетической инфекцией, в условиях аэрогенного воздействия химических веществ / О.Ю. Устинова, Н.В. Зайцева, О.А. Маклакова, С.Л. Валина // *Здравоохранение Российской Федерации*. – 2022. – Т. 66, № 6. – С. 505–512. DOI: 10.47470/0044-197X-2022-66-6-505-512
24. Значение герпесвирусов в этиологии ряда инфекционных и соматических заболеваний детей / Т.Н. Рыбалкина, Н.В. Каражас, П.А. Савинков, Р.Е. Бошняк, М.Ю. Лысенкова, М.Н. Корниенко, П.А. Веселовский, Е.М. Бурмистров [и др.] // *Детские инфекции*. – 2017. – Т. 16, № 3. – С. 10–19.
25. Результаты многолетнего изучения герпесвирусной инфекции на кафедре инфекционных болезней у детей РНИМУ / О.В. Шамшева, Ф.С. Харламова, Н.Ю. Егорова, О.В. Молочкова, Е.В. Новосад, Е.В. Симонова, Т.М. Лебедева, Н.А. Гусева // *Детские инфекции*. – 2017. – Т. 16, № 2. – С. 5–12. DOI: 10.22627/2072-8107-2017-16-2-5-12
26. Смирнов А.В., Чуелов С.Б., Россина А.Л. Современное представление о гепатитах, вызванных вирусами семейства герпесов // *Детские инфекции*. – 2008. – Т. 7, № 3. – С. 3–15.
27. Влияние вирусов герпеса на течение хронических заболеваний печени / Г.Г. Тотолян, Л.Ю. Ильченко, И.Г. Федоров, Т.В. Кожанова, В.А. Морозов, К.К. Кюрегян, Г.В. Сторожаков, М.И. Михайлов // *Архив внутренней медицины*. – 2013. – № 6 (14). – С. 18–24.
28. Hepatitis caused by herpes viruses: a review / A. Noor, A. Panwala, F. Forouhar, G.Y. Wu // *J. Dig. Dis.* – 2018. – Vol. 19, № 8. – P. 446–455. DOI: 10.1111/1751-2980.12640
29. Цитомегаловирусный гепатит у детей: современное состояние проблемы / Г.С. Карпович, А.Е. Шестаков, М.А. Михайленко, Ю.С. Серова // *Лечащий врач*. – 2022. – № 1 (25). – С. 25–29. DOI: 10.51793/OS.2022.25.1.004
30. Савилов Е.Д., Ильина С.В. Особенности инфекционной патологии детского населения в условиях техногенного загрязнения окружающей среды // *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. – 2012. – № 1 (62). – С. 58–63.
31. Популяционные аспекты эпидемиологии герпесвирусных инфекций в крупном промышленном городе / Т.А. Агламова, И.М. Хаертынова, Р.Т. Нугманов, О.Ю. Князева // *Практическая медицина*. – 2017. – № 4 (105). – С. 56–62.

Оценка риска развития гепатобилиарных нарушений у детей в условиях сочетанного воздействия персистирующей герпетической инфекции и техногенных химических веществ / О.А. Маклакова, С.Л. Валина, И.Е. Штина, О.Ю. Устинова // Анализ риска здоровью. – 2023. – № 3. – С. 76–84. DOI: 10.21668/health.risk/2023.3.07

UDC 613.95: 616.2

DOI: 10.21668/health.risk/2023.3.07.eng



Research article

ASSESSING RISKS OF HEPATOBILIARY DISORDERS IN CHILDREN UNDER COMBINED EXPOSURE TO PERSISTING HERPES AND TECHNOGENIC CHEMICALS

O.A. Maklakova^{1,2}, S.L. Valina¹, I.E. Shtina¹, O.Yu. Ustinova¹

¹Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies, 82 Monastyrskaya St., Perm, 614045, Russian Federation

²Perm State University, 15 Bukireva St., Perm, 614068, Russian Federation

Chronic persistent viral infection leads to developing immune deficiency and may induce lesions in many organs, the hepatobiliary system included. This, in its turn, may facilitate the onset of diseases of the digestive system under exposure to technogenic chemicals, especially those able to produce hepatotoxic effects.

In this study, our aim was to examine risks of developing hepatobiliary disorders in children under combined exposure to persisting herpes infection and technogenic chemicals.

We conducted a clinical examination of 324 children aged between 6 and 17 years living either in a large industrial city or on a territory where the sanitary-hygienic situation was favorable. The examination included a clinical checkup, laboratory diagnostic tests identifying herpes markers, chemical analyses aimed at establishing levels of technogenic chemicals in blood, and ultrasound scanning of hepatobiliary organs.

We established that exposure to airborne technogenic chemicals created elevated levels of aromatic hydrocarbons and formaldehyde in 64.9–97.6 % of the exposed children; elevated manganese and chromium levels, in 20.8–34.6 % of them. Markers of cytomegalovirus (CMV) and Epstein Barr virus (EBV) were detected in 75 % of the exposed children; each second child had HSV-1 or HSV-2; each third child had human herpesvirus 6. Hepatobiliary disorders occurring under combined exposure to persistent herpes and technogenic chemicals were represented by structural liver changes in 30.8 % of the examined children; abnormally shaped gallbladder or reactive changes in its walls and dyscholia, in 15.7–48.8 %. These disorders entail elevated levels of direct bilirubin and greater ALT against imbalance of oxidant and antioxidant systems and manifest themselves as biliary pathology in 69.5 % of cases. Exposed children with persistent herpes infection have 1.2–2.3 times higher likelihood of developing structural changes in the liver and gallbladder pathology and up to 4.3 times higher risks of biliary dysfunction and chronic gastroenteritis.

Keywords: children, hepatobiliary disorders, relative risk, persistent herpes, technogenic chemicals, HSV (herpes simplex virus), cytomegalovirus, Epstein Barr virus, hepatotoxicity.

References

1. Radchenko O.R., Urazmanov A.R., Valiev R.I. Scientific substantiation of medico-hygienic measures to reduce the incidence of digestive system diseases in adolescents. *Vestnik sovremennoi klinicheskoi meditsiny*, 2022, vol. 15, iss. 3, pp. 80–86. DOI: 10.20969/VSKM.2022.15(3).80-86 (in Russian).
2. Lazareva L.A., Gordeeva E.V. Analysis of digestive apparatus disease incidence among children and adolescents. *Mezhdunarodnyi nauchno-issledovatel'skii zhurnal*, 2017, no. 1–1 (55), pp. 133–135. DOI: 10.23670/IRJ.2017.55.104 (in Russian).
3. Antonova A.A., Yamanova G.A., Bogovdenova V.F., Umarova D.N. Main trends in morbidity among child population. *Mezhdunarodnyi nauchno-issledovatel'skii zhurnal*, 2021, no. 1–3 (103), pp. 6–9. DOI: 10.23670/IRJ.2021.103.1.054 (in Russian).
4. Dipasquale V., Corica D., Gramaglia S.M.C., Valenti S., Romano C. Gastro-intestinal symptoms in children: Primary care and specialist interface. *Int. J. Clin. Pract.*, 2018, vol. 72, no. 6, pp. 13093. DOI: 10.1111/ijcp.13093
5. Friesen C., Singh M., Singh V., Schurman J.V. An observational study of headaches in children and adolescents with functional abdominal pain: Relationship to mucosal inflammation and gastrointestinal and somatic symptoms. *Medicine (Baltimore)*, 2018, vol. 97, no. 30, pp. 11395. DOI: 10.1097/MD.00000000000011395

© Maklakova O.A., Valina S.L., Shtina I.E., Ustinova O.Yu., 2023

Olga A. Maklakova – Doctor of Medical Sciences, Head of the Consulting and Polyclinic Department; Associate Professor at the Department for Human Ecology and Life Safety (e-mail: olga_mcl@fcrisk.ru; tel.: +7 (342) 236-80-98; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9574-9353>).

Svetlana L. Valina – Candidate of Medical Sciences, Head of the Department for Children and Teenagers Hygiene (e-mail: valina@fcrisk.ru; tel.: +7 (342) 237-27-92; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1719-1598>).

Irina E. Shtina – Candidate of Medical Sciences, Head of the Laboratory for Complex Issues of Children's Health with a Clinical Group dealing with Medical and Preventive Health Risk Management Technologies (e-mail: shtina_irina@mail.ru; tel.: +7 (342) 237-27-92; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5017-8232>).

Olga Yu. Ustinova – Doctor of Medical Sciences, Deputy Director responsible for Clinical Work (e-mail: ustinova@fcrisk.ru; tel.: +7 (342) 236-32-64; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9916-5491>).

6. Miller J., Khlevner J., Rodriguez L. Upper Gastrointestinal Functional and Motility Disorders in Children. *Pediatr. Clin. North. Am.*, 2021, vol. 68, no. 6, pp. 1237–1253. DOI: 10.1016/j.pcl.2021.07.009
7. Ermolitskaya M.Z. Time Series Forecasting of the Incidence of Digestive Diseases in the Russian Federation. *ZNiSO*, 2023, vol. 31, no. 6, pp. 20–26. DOI: 10.35627/2219-5238/2023-31-6-20-26 (in Russian).
8. Banteva M.N., Manoshkina E.M., Sokolovskaya T.A., Matveev E.N. Trends in incidence and dynamics of chronic pathology in children aged 0–14 in the Russian Federation. *Sotsial'nye aspekty zdorov'ya naseleniya*, 2019, vol. 65, no. 5, pp. 10. DOI: 10.21045/2071-5021-2019-65-5-10 (in Russian).
9. Rozhkova L.V., Tsarkova S.A., Savelyeva E.V., Arkhipova M.M., Sevostianova O.U., Zakirova L.R. On the state of child health in Ekaterinburg based on results of prophylactic medical examinations. *Rossiiskii pediatricheskii zhurnal*, 2020, vol. 1, no. 2, pp. 25–30. DOI: 10.15690/rpj.v1i2.2090 (in Russian).
10. Rapoport I.K., Suhareva L.M. Characteristics of disorders in the digestive and metabolism systems of Moscow schoolchildren in the learning process. *ZNiSO*, 2018, no. 8 (305), pp. 11–16. DOI: 10.35627/2219-5238/2018-305-8-11-16 (in Russian).
11. Baranov A.A., Albitskiy V.Yu. State of health of children in Russia, priorities of its preservation and improving. *Kazanskiy meditsinskii zhurnal*, 2018, vol. 99, no. 4, pp. 698–705. DOI: 10.17816/kmj2018-698 (in Russian).
12. Yurkova A.A. Chemical environmental pollution. *Colloquium-journal*, 2021, no. 18 (105), pp. 9–12 (in Russian).
13. Cherevatenko A.A. Environmental risk factors for public health. *Zhurnal fundamental'noi meditsiny i biologii*, 2018, no. 3, pp. 39–45 (in Russian).
14. Ambient (outdoor) air pollution. *WHO*, December 19, 2022. Available at: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/ambient-\(outdoor\)-air-quality-and-health](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/ambient-(outdoor)-air-quality-and-health) (July 28, 2023).
15. Kapranov S.V., Kapranova T.S. Influence of environmental technogenic factors on the development of digestive diseases in children and adolescents. *Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta*, 2017, no. 3 (63), pp. 52–55. DOI: 10.19163/1994-9480-2017-3(63)-52-55 (in Russian).
16. Sakiyev K.Z., Batyrbekova L.S. Influence of environmental factors on the hepatobiliary system condition of people living in the ecologically unfavorable regions. *Meditsina i ekologiya*, 2015, no. 4, pp. 8–15 (in Russian).
17. Shashel V.A. Epidemiology of diseases of the digestive system in children and adolescents of the Krasnodar territory. *Rossiiskii vestnik perinatologii i pediatrii*, 2018, vol. 63, no. 3, pp. 70–75. DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-3-70-75 (in Russian).
18. Shashel V.A., Nazaretyan V.G., Naumenko G.V., Firsova V.N., Matalaeva S.Yu., Mazurenko L.I., Chernaya T.O. Clinical features and nature of the course of dysfunctional disorders of the biliar tract for children living in environmentally adverse areas of Krasnodar region. *Ekspiermental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya*, 2023, vol. 1, no. 1, pp. 73–81. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-209-1-73-81 (in Russian).
19. Sheenkova M.V., Rushkevich O.P., Yatsyna I.V. Features of metabolic pathology of the liver under the influence of industrial aerosols. *Gigiena i sanitariya*, 2021, vol. 100, no. 9, pp. 943–946. DOI: 10.47470/0016-9900-2021-100-9-943-946 (in Russian).
20. Kol'dibekova Yu.V., Zemlyanova M.A., Tsinker M.Yu. Combined exposure to chemical factors and factors related to educational process. *Health Risk Analysis*, 2020, no. 3, pp. 100–108. DOI: 10.21668/health.risk/2020.3.12.eng
21. Zaitseva N.V., Zemlyanova M.A. Identification of health effects caused by environmental chemical exposure. In: G.G. Onishchenko ed. *Perm. Knizhnyi format Publ.*, 2011, 532 p. (in Russian).
22. Solomay T.V., Semenenko T.A., Blokh A.I. Prevalence of Epstein–Barr virus antibodies in different age groups in Europe and Asia: a systematic review and meta-analysis. *Zdravookhranenie Rossiiskoi Federatsii*, 2021, vol. 65, no. 3, pp. 276–286. DOI: 10.47470/0044-197X-2021-65-3-276-286 (in Russian).
23. Ustinova O.Yu., Zaitseva N.V., Maklakova O.A., Valina S.L. The prevalence of respiratory diseases associated with herpes infection under conditions of aerotechnogenic exposure to chemicals in children. *Zdravookhranenie Rossiiskoi Federatsii*, 2022, vol. 66, no. 6, pp. 505–512. DOI: 10.47470/0044-197X-2022-66-6-505-512 (in Russian).
24. Rybalkina T.N., Karazhas N.V., Savinkov P.A., Boshyan R.E., Lysenkova M.Y., Kornienko M.N., Veselovsky P.A., Burmistrov E.M. [et al.]. The importance of herpesviruses in the etiology of a number of infectious and somatic diseases of children. *Detskie infektsii*, 2017, vol. 16, no. 3, pp. 10–19 (in Russian).
25. Shamsheva O.V., Kharlamova F.S., Egorova N.Yu., Molochkova O.V., Novosad E.V., Simonova E.V., Lebedeva T.M., Guseva N.A. The results of long-term study of herpesvirus infection at the department of infectious diseases in children of Russian National Research Medical University. *Detskie infektsii*, 2017, vol. 16, no. 2, pp. 5–12. DOI: 10.22627/2072-8107-2017-16-2-5-12 (in Russian).
26. Smirnov A.V., Tchelov S.B., Rossina A.L. Modern overview of hepatitis caused by viruses of herpes family. *Detskie infektsii*, 2008, vol. 7, no. 3, pp. 3–15 (in Russian).
27. Totolyan G.G., Il'chenko L.Yu., Fedorov I.G., Kozhanova T.V., Morozov V.A., Kyuregyan K.K., Storozhakov G.V., Mikhailov M.I. Vliyanie virusov gerpesa na techenie khronicheskikh zabolevanii pecheni [The influence of herpes viruses on the course of chronic liver diseases]. *Arkhiv vnutrennei meditsiny*, 2013, no. 6 (14), pp. 18–24 (in Russian).
28. Noor A., Panwala A., Forouhar F., Wu G.Y. Hepatitis caused by herpes viruses: a review. *J. Dig. Dis.*, 2018, vol. 19, no. 8, pp. 446–455. DOI: 10.1111/1751-2980.12640
29. Karpovich G.S., Shestakov A.E., Mikhailenko M.A., Serova Yu.S. Cytomegaloviral hepatitis in children: current state of the problem. *Lechashchii vrach*, 2022, no. 1 (25), pp. 25–29. DOI: 10.51793/OS.2022.25.1.004 (in Russian).
30. Savilov E.D., Ilyina S.V. Features of infectious pathology in the child population in the conditions of technogenic pollution of the environment. *Epidemiologiya i vaksinoprofilaktika*, 2012, no. 1 (62), pp. 58–63 (in Russian).
31. Aglyamova T.A., Khaertynova I.M., Nugmanov R.T., Knyazeva O.Yu. Population aspects of the epidemiology of herpes viral infections in a large industrial city. *Prakticheskaya meditsina*, 2017, no. 4 (105), pp. 56–62 (in Russian).

Maklakova O.A., Valina S.L., Shtina I.E., Ustinova O.Yu. Assessing risks of hepatobiliary disorders in children under combined exposure to persisting herpes and technogenic chemicals. Health Risk Analysis, 2023, no. 3, pp. 76–84. DOI: 10.21668/health.risk/2023.3.07.eng

Получена: 27.05.2023

Одобрена: 12.09.2023

Принята к публикации: 22.09.2023