

УДК 616.361-053.2-02:613.32:546.175

DOI: 10.17816/pmj36565-70

## ОСОБЕННОСТИ ФОРМИРОВАНИЯ БИЛИАРНЫХ ДИСФУНКЦИЙ У ДЕТЕЙ, ПОТРЕБЛЯЮЩИХ ПИТЬЕВУЮ ВОДУ С ПОВЫШЕННЫМ СОДЕРЖАНИЕМ НИТРАТОВ

*О.Г. Толмачева<sup>1\*</sup>, О.Ю. Устинова<sup>1,2</sup>, О.А. Маклакова<sup>1,2</sup>,**Ю.А. Ивашова<sup>1</sup>, А.Ю. Вандышева<sup>1</sup>**<sup>1</sup>Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения, г. Пермь,**<sup>2</sup>Пермский государственный национальный исследовательский университет, Россия*

## CHARACTERISTIC FEATURES OF FORMING BILIARY DYSFUNCTIONS IN CHILDREN, USING DRINKING WATER WITH ELEVATED NITRATE CONTENT

*O.G. Tolmacheva<sup>1\*</sup>, O.Yu. Ustinova<sup>1,2</sup>, O.A. Maklakova<sup>1,2</sup>,**Yu.A. Ivashova<sup>1</sup>, A.Yu. Vandysheva<sup>1</sup>**<sup>1</sup>Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies, Perm,**<sup>2</sup>Perm State National Research University, Russian Federation*

**Цель.** Изучить особенности формирования билиарных дисфункций у детей при употреблении питьевой воды с повышенным содержанием нитратов.

**Материалы и методы.** Обследовано 124 ребенка школьного возраста, которые потребляют питьевую воду с повышенным содержанием нитратов (1,3 ПДК). В группу сравнения входили 52 ребенка, проживающих на территориях, где уровень нитратов в питьевой воде был ниже в 4,7 раза.

**Результаты.** У детей группы наблюдения концентрация N-нитрозодиметиламина в крови превышала показатель группы сравнения в 3,3 раза, а концентрация нитратов в моче – в 1,8 раза.

**Выводы.** У каждого второго ребенка с патологией желудочно-кишечного тракта, потребляющего питьевую воду с повышенным содержанием нитратов, диагностировалась билиарная дисфункция, проявляющаяся гепатоцеллюлярной дисфункцией (повышение активности аспартатаминотрансферазы) и нарушением моторно-тонической функции желчного пузыря по гиперкинетическому типу на фоне гемолиза эритроцитов (повышение общего билирубина) при стабильном уровне гемоглобина.

**Ключевые слова.** Питьевая вода, билиарные дисфункции, дети, нитраты, N-нитрозодиметиламины.

© Толмачева О.Г., Устинова О.Ю., Маклакова О.А., Ивашова Ю.А., Вандышева А.Ю., 2019

тел. +7 (342) 237 30 70

e-mail: 70tol@mail.ru

[Толмачева О.Г. (\*контактное лицо) – кандидат медицинских наук, врач-гастроэнтеролог консультативно-поликлинического отделения; Устинова О.Ю. – доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по лечебной работе, заведующий кафедрой экологии человека и безопасности жизнедеятельности; Маклакова О.А. – кандидат медицинских наук, заведующий консультативно-поликлиническим отделением, доцент кафедры экологии человека и безопасности жизнедеятельности; Ивашова Ю.А. – заведующий отделением лучевой диагностики; Вандышева А.Ю. – заведующий физиотерапевтическим отделением].

**Aim.** To study the features of forming biliary dysfunctions in children, who use drinking water with elevated nitrate content.

**Materials and methods.** One hundred and twenty four schoolchildren, who use drinking water with elevated nitrate content were examined. The group of comparison included 52 children, living in the territories, where the level of nitrates in drinking water was 4.7 times lower.

**Results.** Among children of the group of observation, blood N-nitrosodimethylamine concentration exceeded the same index in the comparison group by 3.3 times but urinary nitrate concentration – by 1.8 times.

**Conclusions.** Every second child with gastrointestinal pathology, who used drinking water with elevated nitrate content, was diagnosed biliary dysfunction, manifested by hepatocellular dysfunction (elevated AST activity) and disturbance of motor-tonic function of the gallbladder by hypokinetic type against the background of hemolysis of erythrocytes (elevated total bilirubin) with stable level of hemoglobin.

**Key words.** Drinking water, biliary dysfunction, children, nitrates, N-nitrosodimethylamines.

## ВВЕДЕНИЕ

В России с 2012 г. снизились показатели детской общей и впервые выявленной заболеваемости на 7 % и составили в 2017 г. 221 104,6 и 175 817,4 на 100 тыс. детского населения [1]. Среди всей патологии лидирующие позиции занимают болезни органов пищеварения в детском возрасте, распространенность которых в 2017 г. составила 12 396,4 на 100 тыс. детского населения. При этом в общей структуре неинфекционных заболеваний желудочно-кишечного у детей 30–50 % приходится на функциональную патологию билиарного тракта [1].

Установлено, что в этиологию дисфункций желудочно-кишечного тракта вклад химических техногенных факторов может достигать 35 % [9]. Алиментарный путь поступления токсикантов в организм в ряде случаев является приоритетным и составляет 80 %, опережая даже аэрогенный путь [3]. Основными загрязнителями окружающей среды являются тяжелые металлы (марганец, хром, свинец, никель), ароматические углеводороды, алифатические спирты. В последние годы обсуждается вопрос о глобальном распространении нитратов в воде, почве и продуктах питания [2].

В Пермском крае, имеющем богатую сырьевую базу, работает завод по производству азотосодержащих удобрений, что создает реальные возможности их использования в достаточном количестве для орошения сельскохозяйственных посевов [5]. Источники загрязнения грунтовых вод многообразны, к ним относятся промышленные предприятия (заводы минеральных удобрений, склады химических удобрений), сельскохозяйственные объекты (внесение азотных удобрений, животноводческие комплексы) и свалки твердых бытовых отходов, содержащих химические компоненты различных классов опасности [4].

По данным ряда авторов, активно исследуется процесс применения различных микроорганизмов для селективной очистки почв и сточных вод от техногенных химических веществ [5]. Однако эти методы требуют детального исследования, так как во многих случаях температурный режим препятствует процессу очистки. Эффективность таких методов снижается на практике в результате влияния многих факторов, в первую очередь температурно-влажностного режима [5].

Нитраты в пищеварительном тракте могут частично восстанавливаться до нитритов,

которые обладают токсичностью, до 20 раз превышающую исходную. Нитраты вызывают метгемоглобинемию, накапливаясь в организме человека, что приводит к кислородному голоданию клеток в первую очередь нервной, сердечно-сосудистой систем и желудочно-кишечного тракта [6]. Нитраты, поступаая с питьевой водой, оказывают негативное влияние на обменные процессы, окислительно-восстановительные реакции, ферментные системы печени, обуславливая развитие дистрофических процессов в гепатоцитах. Кроме того, из нитратов могут образоваться N-нитрозамины, обладающие тератогенной, мутагенной и канцерогенной активностью [3, 7]. Нитраты способствуют также развитию патогенной кишечной микрофлоры и выделению токсинов, вызывающих интоксикацию всего организма [6].

В настоящее время недостаточно научно обоснованных данных о механизмах развития патологии печени и желчного пузыря у детей, потребляющих питьевую воду с повышенным содержанием нитратов. Следовательно, выявление особенностей формирования гепатобилиарных нарушений у детей при воздействии техногенного загрязнения питьевой воды нитратами является актуальной задачей, решение которой позволит разработать в дальнейшем патогенетически обоснованные мероприятия по вторичной профилактике данной патологии.

*Цель исследования* – изучить особенности формирования билиарных дисфункций у детей при употреблении питьевой воды с повышенным содержанием нитратов.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Объектом исследования являлись дети от 7 до 15 лет. Критерии включения пациентов в выборку: отсутствие органической патологии, вирусных гепатитов, гельминтоза, протозооза. Группу наблюдения составили 124 школьника, постоянно проживающих на территории с загрязнением питьевой воды нитратами на уровне 1,3 ПДК. В группу сравнения вышли 52 ребенка, проживающих на территории, где качество питьевой воды соответствовало требованиям гигиенических нормативов.

Медико-биологические исследования выполнялись с соблюдением этических принципов, изложенных в Хельсинкской декларации ВМА (1975 г. с дополнениями 1983 г.) и Национальном стандарте РФ ГОСТ-Р 52379-2005 «Надлежащая клиническая практика» (Good Clinical Practice). Перед исследованием от законных представителей детей получено информированное добровольное письменное согласие.

Предметом исследований являлись данные клинического обследования (осмотр педиатра), медико-социального анкетирования (социальный статус семьи, уровень дохода, жилищные условия семьи, вредные привычки родителей, хронические заболевания родственников), первичная медицинская документация (форма № 112/у), биосубстраты (пробы крови, мочи), лабораторные показатели и результаты функциональных исследований (ультразвуковое исследование).

Лабораторная диагностика выполнялась с помощью автоматического гематологического анализатора А<sup>Т</sup>5diff AL (США), Baskman Coulter Inc (Франция); иммуноферментного анали-

затора Infinite F50, Tecan (Австрия); биохимического анализатора Konelab 20, ThermoFisher (Финляндия); светового микроскопа AXIO Scope.A1 – Германия, Karl Zeiss; проточного цитометра FACSCalibur фирмы Becton Dickinson с использованием универсальной программы CellQuestPro.

Клинико-лабораторное обследование включало исследование общеклинических, биохимических и показателей антиоксидантной системы по стандартным методикам. Активность окислительных процессов и антиоксидантной системы определяли по уровню общей антиоксидантной активности (АОА) сыворотки крови и содержания малонового диальдегида в плазме крови. Ферментативную функцию печени оценивали по активности трансаминаз – аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы (АЛТ, АСТ), содержанию общего, прямого билирубина в сыворотке крови и щелочной фосфатазы; белоксинтезирующую функцию – по уровню общего белка и альбумина в сыворотке крови.

В качестве критериев оценки отклонений изучаемых гематологических и биохимических показателей использованы возрастные физиологические нормативы лабораторных показателей детей группы сравнения [8].

Оценка качества питьевой воды на содержание N-нитрозаминов (N-нитрозодиметиламина) проведена методом капиллярной газовой хроматографии «Хроматэк-Кристалл-5000» в соответствии с МУК 4.1.1871-04. ПДК нитратов в питьевой воде – 45 мг/л [10].

Ультразвуковое исследование гепатобилиарной системы проводилось на аппарате Toshiba Aplio XG (Япония) с использованием конвекс-

ного мультисигментного датчика 2,0–6,0 МГц и оценкой моторно-эвакуаторной функции желчного пузыря по методике М.И. Пыкова.

Химико-аналитическое исследование включало определение в крови и моче N-нитрозодиметиламина методом хромато-масс-спектрометрии с масс-селективным детектором в соответствии с МУК М17-2015. Уровни содержания исследуемых компонентов в крови практически здоровых детей Пермского края, которые проживают в условиях относительно благополучной санитарно-гигиенической ситуации, использовали в качестве критериев оценки контаминации биосред.

Статистический анализ полученной информации осуществлялся с помощью пакета Statistica 6.0 и специально разработанных программных продуктов, сопряженных с приложениями MS-Office. Различия считали статистически значимыми при  $p \leq 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В результате исследований, проведенных отделом химико-аналитических методов анализа (заведующий – доктор биологических наук Т.С. Уланова), установлено, что содержание нитратов в питьевой воде на территории наблюдения составляло 1,3 ПДК, что в 4,7 раза выше показателя на территории сравнения ( $51,7 \pm 12,92$  и  $10,9 \pm 2,71$  мг/дм<sup>3</sup> соответственно,  $p = 0,0001$ ).

У детей группы наблюдения заболевания пищеварительной системы диагностировались в 2,6 раза чаще, чем у детей группы сравнения (38,4 и 15 % соответственно,  $p = 0,001$ ). При этом патология желудочно-

кишечного тракта встречалась у детей группы наблюдения в 2,2 раза чаще (48,5 %), чем в группе сравнения (21,0 %,  $p = 0,001$ ), и была представлена преимущественно билиарной дисфункцией (МКБ10 K82.8).

При проведении химико-аналитических исследований биосред установлено, что средний уровень N-нитрозодиметиламина в крови у детей группы наблюдения составил  $0,0036 \pm 0,0002$  мг/дм<sup>3</sup>, превышая показатель группы сравнения в 3,3 раза ( $0,0011 \pm 0,0006$  мг/дм<sup>3</sup>,  $p = 0,001$ ). При этом концентрация нитратов в моче у детей группы наблюдения в 1,8 раза статистически значимо превышала показатели сравниваемой группы ( $56,82 \pm 9,95$  и  $30,25 \pm 3,81$  мг/дм<sup>3</sup> соответственно,  $p = 0,001$ ).

У детей группы наблюдения, в отличие от группы сравнения, отмечались более выраженные отклонения гомеостатических показателей в виде гепатоцеллюлярной дисфункции. Так, у 20 % детей, потребляющих питьевую воду с повышенным содержанием нитратов, активность АСТ в сыворотке крови составила  $48,14 \pm 6,18$  Е/дм<sup>3</sup>, что превышало физиологические значения в 1,3 раза. При этом высокая активность АСТ зарегистрирована лишь у 11,6 % детей группы сравнения ( $p = 0,05$ ). У 25 % детей группы наблюдения выявлена тенденция к развитию гемолиза, что проявляется повышением уровня общего билирубина в сыворотке крови за счет непрямой фракции в 2,8 раза в отличие от детей группы сравнения ( $26,76 \pm 4,9$  и  $9,13 \pm 0,16$  ммоль/л,  $p = 0,0001$ ). Однако в общем анализе крови уровень гемоглобина в пределах физиологической нормы ( $131,661 \pm$

$\pm 1,598$  г/л). Это свидетельствует о том, что преждевременное разрушение эритроцитов вызывает компенсаторную реакцию, сохраняя стабильным уровень гемоглобина. Установлена достоверная зависимость повышения активности АСТ ( $R^2 = 0,42$ ;  $b_0 = -2,12$ ;  $b_1 = 75,39$ ;  $F = 80,41$ ;  $p = 0,0001$ ) и общего билирубина ( $R^2 = 0,16$ ;  $b_0 = -1,97$ ;  $b_1 = 69,80$ ;  $F = 19,73$ ;  $p = 0,0001$ ) от уровня содержания N-нитрозодиметиламина в крови. Выявлена достоверная причинно-следственная связь повышения активности АСТ от содержания нитратов в моче ( $R^2 = 0,59$ ;  $b_0 = -3,75$ ;  $b_1 = 0,016$ ;  $F = 119,99$ ;  $p = 0,0001$ ).

Отклонения биохимических показателей у детей группы наблюдения сочетаются с признаками напряжения антиоксидантных процессов. Так, уровень общей антиоксидантной активности плазмы крови составил  $38,90 \pm 1,0$  %, что в 1,2 раза выше показателя в группе сравнения ( $32,04 \pm 0,4$  %,  $p = 0,0001$ ). Установлена достоверная причинно-следственная связь между повышением уровня общей АОА в сыворотке крови при увеличении содержания N-нитрозодиметиламина в крови ( $R^2 = 0,69$ ;  $b_0 = -2,56$ ;  $b_1 = 344,16$ ;  $F = 296,62$ ;  $p = 0,0001$ ).

По данным динамического ультразвукового исследования с пробным желчегонным завтраком у детей группы наблюдения выявлены билиарные нарушения преимущественно по гиперкинетическому типу, проявляющиеся увеличением в 1,6 раза объема выделенной желчи в ответ на стимуляцию ( $0,25 \pm 0,09$  и  $0,15 \pm 0,06$  мл/мин,  $p = 0,05$ ) и снижением более чем в 2 раза времени максимального сокращения желчного пузы-

ря на пищевой раздражитель ( $8,00 \pm 2,31$  и  $17,70 \pm 4,65$  мин,  $p = 0,05$ ) относительно показателя группы сравнения. Установлена достоверная зависимость развития билиарной дисфункции по гиперкинетическому типу от уровня нитратов в моче ( $R^2 = 0,19$ ;  $b_0 = -1,16$ ;  $b_1 = 0,017$ ;  $F = 6,91$ ;  $p = 0,016$ ).

### ВЫВОДЫ

Таким образом, у детей при пероральном поступлении нитратов с питьевой водой на уровне 1,3 ПДК повышается содержание N-нитрозодиметиламина в крови и нитратов в моче. У детей с контаминацией биосред нитратами формируется оксидативный стресс (повышение уровня АОА), что приводит к развитию гепатоцеллюлярной дисфункции (повышение активности АСТ) и нарушению моторно-эвакуаторной функции желчного пузыря по гиперкинетическому типу на фоне гемолиза эритроцитов (повышение общего билирубина) при стабильном уровне гемоглобина.

### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Альбицкий В.Ю., Терлецкая Р.Н. Состояние здоровья детей современной России. Социальная педиатрия 2018; 20: 120.
2. Бастраков С.И., Николаев А.П. Оценка риска качества питьевой воды для здоровья населения. Санитарный врач 2013; 3: 9–10.
3. Иванов А.В., Рылова Н.В., Хафизова Г.Н. Роль факторов окружающей среды в формировании патологии пищеварительного тракта у детей. Казанский медицинский журнал 2009; 90 (4): 590.
4. Клецкина О.В., Минькевич И.И. Азотное загрязнение подземных вод и управление их качеством в промышленных районах. Вестник Пермского университета 2013; 4: 8–14.
5. Кротких Т.А., Михайлова Л.А. Эколого-агрохимические основы применения удобрений в Предуралье: учеб. пособие. Пермь: Изд-во Перм. гос. сельхоз. акад. 2013; 335.
6. Крехалева С.И., Черепанова П.В. Содержание нитратов в растительных продуктах и их влияние на здоровье человека. Вестник Приамурского государственного университета им. Шолом-Алейхема 2016; 3: 29–30.
7. Салдан И.П. Оценка уровней рисков при воздействии на организм человека нитратного компонента пищевого рациона. Анализ риска здоровью 2018; 4: 82.
8. Сыромятников Д.Б. Биохимические нормы в педиатрии: практ. справочник. СПб.: Сомис 1994; 88.
9. 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: 8.
10. Уланова Т.С., Нурисламова Т.В., Мальцева О.А. Газохроматографическое определение высокотоксичных N-нитрозаминов в моче и идентификация методом хромато-масс-спектрометрии. Здоровье населения и среда обитания 2014; 12: 22–24.

Материал поступил в редакцию 25.07.2019