

Анохина Л.А., Ковтун О.П., Плотникова И.А., Малых О.Л.

Подходы к диагностике заболеваний у детей раннего возраста с доказанной внутриутробной экспозицией свинца

ГБОУ здравоохранения Свердловской области детская специализированная больница восстановительного лечения «Научно-практический центр детской дерматологии и аллергологии», ГБОУВПО Уральская государственная медицинская академия, Управление Роспотребнадзора по Свердловской области, г. Екатеринбург

Anokhina L.A., Kovtun O.P., Plotnikova I.A., Malykh O.L.

Approaches to prenatal diagnosis in infants with evidence of intrauterine exposure of lead

Резюме

С целью выявления связи нарушений здоровья детей с содержанием свинца в крови в различные периоды развития ребенка, обследовано 502 пациента в возрасте от 5 месяцев до 3 лет, рожденных от матерей, проживающих на экологически неблагоприятных территориях Свердловской области, с установленной свинцовой нагрузкой в период беременности. Обнаружены связи уровней эритроцитов, гемоглобина, AST, ALT, общего и нейроспецифического белка S100 в крови детей с концентрацией свинца в крови матерей во время беременности.

Ключевые слова: свинец, беременность, дети

Summary

In order to identify communication impairments of children with blood lead levels in different periods of development of the child, examined 502 patients aged 5 months to 3 years old, born to mothers living in ecologically unfavorable territories of Sverdlovsk region, with an established load of lead during pregnancy. The relation between the levels of red blood cells, hemoglobin, AST, ALT, total protein and neurospecific S100 in the blood of children with blood lead concentrations of mothers during pregnancy are detected.

Key words: lead, pregnancy, children

Введение

Для экологической ситуации промышленных городов Свердловской области характерно загрязнение среды обитания комбинациями токсичных металлов (свинец, марганец, мышьяк, ванадий, хром, никель, кадмий и др.) в различных соотношениях, а также рядом органических токсикантов (фенол, нафталин, формальдегид, бензо(а)пирен и др.), создаваемое предприятиями цветной и черной металлургии, машиностроения, горнорудной, угольной, химической промышленности, а также автотранспортом. Это создает риск для здоровья населения, в первую очередь, беременных женщин, новорожденных и детей. На разных территориях количественное соотношение между этими загрязнителями неодинаково. Из всех перечисленных выше токсикантов наиболее опасным для женского и детского населения следует признать свинец [1-3]. В ряде исследований имеются указания на эмбриотоксические эффекты и значительные нарушения репродуктивной функции женщин, проживающих в зонах внешнего воздействия свинца. Наличие его соединений

в пуповинной крови и организме новорожденных указывает на то, что свинец обладает способностью проникать через плаценту [2].

Реакции детского организма на загрязняющие вещества, даже в субпороговых концентрациях, отличаются от таковых у взрослых, и тем более выражены, чем меньше возраст ребенка. Это объясняется существованием критических периодов в развитии нервной, иммунной, репродуктивной систем, незрелостью процессов метаболизма и неполноценностью ферментативных функций печени и почек, отвечающих за детоксикацию и удаление ксенобиотиков. Кожные и респираторные проявления иммунных нарушений, патология желудочно-кишечного тракта и мочевыделительной системы отнесены к экологически детерминированным заболеваниям [4-7].

Наиболее высока чувствительность к неблагоприятным факторам внешней среды у плода, детей в период новорожденности и раннем возрасте, когда органом-мишенью, в особенности для соединений тяжелых металлов, становится развивающаяся нервная система.

Проблемы здоровья детского населения промышленных регионов усложняются отсутствием общепринятых величин нормального или допустимого содержания металлов в организме человека, даже для наиболее изученного элемента – свинца (Pb). Так, предложенный американскими Centers for Disease Control and Prevention, уровень «озабоченности» для свинца в крови (PbB) детей, составляющий более 10 мкг/дл, ошибочно принимают за норму. Однако превышение этого уровня концентрации свинца предполагает снижение коэффициента интеллектуального развития, способности детей к обучению, нарастание девиаций в поведении. Результаты исследований L. Sovickova [8] обширных групп детей в Словении показали, что при $PbB \geq 4$ мкг/дл, наблюдается ухудшение результатов выполнения психологических тестов по сравнению с ровесниками, у которых содержание данного металла в крови ниже этого порога. Другие авторы утверждают, что уже при концентрации $PbB = 2,5$ мкг/дл, у детей начинаются когнитивные нарушения и стойкие аномалии в поведении. Для новорожденных уровень $PbB \geq 1$ мкг/дл, считается фактором риска нарушений со стороны нервной системы [2]. Таким образом, 1 мкг/дл крови – это минимальная концентрация свинца, упоминаемая в научной литературе, с которой исследователи связывают отклонения в состоянии здоровья детей. Вот почему определение четких диагностических критериев патологического воздействия свинца на организм детей, начиная с перинатального периода, необходимо для выработки тактики дальнейшего наблюдения и коррекции выявленных нарушений здоровья.

Цель работы: оценить состояние здоровья детей раннего возраста, рожденных от матерей с установленной свинцовой нагрузкой на организм в период беременности, и определить взаимосвязь выявленных нарушений с динамичной концентрацией свинца в венозной и пуповинной крови в различные периоды развития ребенка.

Материалы и методы

В группу риска развития экологически обусловленной патологии, в связи с токсической нагрузкой, включены беременные, проживающие в санитарно-защитных зонах промышленных предприятий 13 городов, а также работающие на этих предприятиях.

Обследовано 502 ребенка из экологически неблагоприятных городов Свердловской области (Екатеринбург, Кировоград, Рева, Первоуральск, Красноуральск, Каменск-Уральский, Серов, Нижний Тагил, Верхняя Пышма, Краснотурьинск). В указанных городах проведена гигиеническая диагностика и оценка риска для здоровья населения, что позволило выбрать наиболее неблагоприятные районы по качеству среды обитания [3]. Когорты женщин, поставленных на учёт на 20-22-й неделе беременности, формировались специалистами женских консультаций в указанных городах при научно-методическом сопровождении ученых ФБУН ЕМНЦ ПОЗРП в 2002-03 и в 2006-07 гг.

Анализ жалоб, анамнестических данных, систематизированных в унифицированной анкете и карте обще-

го осмотра, был проведен 202 детям в грудном периоде (средний возраст $7,5 \pm 0,26$ месяцев), и 300 – в раннем возрасте ($33,7 \pm 0,15$ месяцев).

Методы обследования детей включали общеклинические, биохимические, иммунологические, функциональные, ультразвуковые исследования, консультации врачей семи специальностей, биомониторинг свинца в крови. При оценке содержания свинца в капиллярной крови использовался электрохимический метод тест-системы Blood Test Kit, ESA на приборе Lead Care. Содержание свинца в венозной крови определялось методом масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой (МУК 4.1.1482 - 4.1.1483-03 «Определение химических элементов в биологических средах и препаратах методами атомно-эмиссионной спектрометрии с индуктивно связанной плазмой и масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой»).

Статистические и математические методы обработки полученных результатов включали: выборочное среднее, медиану, максимальное и минимальное значения выборки, стандартное отклонение, выборочный коэффициент корреляции Пирсона, Спирмена, простую линейную регрессию; t-критерий Стьюдента; множественный линейный регрессионный анализ; проверку на однородность выборок (величина z в тесте Колмогорова-Смирнова для теста Манна-Уитни и Вилкоксона), сравнение двух средних значений (распределение t, количество степеней свободы df), метод χ^2 .

Результаты и обсуждение

Анализ анкет показал высокую частоту наследственной предрасположенности детей к развитию различных заболеваний, наряду с нарушениями репродуктивного здоровья матерей (до 60%) и признаками воздействия внешнесредовых экотоксических факторов, совокупность которых повлияла на формирование перинатальной патологии.

Сенсибилизация ребенка к химическим агентам нередко начинается уже в антенатальном периоде. Каждая четвертая мама (24%) до рождения ребенка подвергалась воздействию факторов производственной среды. До 7% матерей курили во время беременности и кормления грудью своего ребенка. Курение родителей, особенно в присутствии ребенка, является одним из факторов риска, способствующего снижению иммунологической реактивности и повышению риска развития экологически обусловленных заболеваний у детей. Табачный дым содержит соединения кадмия, свинца и мышьяка, вызывая гиперреактивность бронхов, что приводит к заболеваниям дыхательных путей.

Отягощенную наследственность по аллергическим заболеваниям имели до 27,7% обследованных детей, по нефрологической патологии – до 17,7%. В младенческом возрасте наиболее часто отмечались аллергические проявления на коже, которые появлялись в 38,7% случаев в первом полугодии жизни. Удельный вес детей, у которых регистрировались острые инфекционные заболевания в грудном возрасте, достигал 42,7%. Данные состояния

Таблица . Концентрация Pb В беременных, пуповинной и капиллярной крови у осмотренных в 2007-08 гг. детей

	Количество проб	Среднее	Стандартная ошибка среднего	Стандартное отклонение
Уровень свинца у матери	293	3,11	0,13	2,22
Уровень свинца в пуповинной крови	149	1,48	0,08	1,04
Уровень свинца в крови детей при осмотре	220	4,24	0,28	4,21

являются предикторами дальнейшего формирования хронических заболеваний на фоне нарушений развивающейся иммунной системы, а также свидетельствуют о влиянии токсической нагрузки.

При обследовании неврологического статуса было проведено ультразвуковое исследование головного мозга. У 21,7% пациентов обнаружено нарушение ликворной резорбции, у 12,3% – дилатация желудочков. В 8% случаев обнаружены признаки перивентрикулярной ишемии, свидетельствующей о перинатальном поражении головного мозга травматического и гипоксического генеза. При постановке диагноза «перинатальная энцефалопатия» врачом-неврологом дополнительно были выделены синдромы: двигательных нарушений (29,5%), вегето-висцеральных дисфункций (18,6%), пирамидной недостаточности (11,6%).

У четверти обследованных детей обнаружены изменения на ЭКГ, свидетельствующие о нарушениях нервно-регуляторных механизмов (1,2%), обменных процессов (4,7%), сердечного ритма (23,8%).

В структуре основного диагноза ведущее место занимают аллергические заболевания кожи (37,3%) и отклонения со стороны нервной системы (38,7%). На остальные нозологические группы (анемия, нарушения обмена и др.) приходилось 24% случаев.

Для изучения здоровья, как интегрированного показателя, отражающего состояние экологических и медико-биологических процессов, очень важен выбор маркерных клинико-лабораторных данных, характеризующих взаимосвязь качества окружающей среды с состоянием здоровья населения. Анализ лабораторных исследований выявил отклонения от нормальных значений параметров периферической крови, как в сторону увеличения, так и уменьшения количества форменных элементов у осмотренных детей.

Сниженный уровень гемоглобина выявлен у 24,1% пациентов, анемия носила гипохромный характер. Снижение уровня сывороточного железа обнаружено у 29,5% детей, ретикулоцитоз наблюдался в 31,2% случаев.

Повышение уровня кальция в сыворотке крови ($2,47 \pm 0,02$) обнаружено у 27,5% детей, а уровня фосфора ($1,6 \pm 0,03$) – у 24,8%.

Одним из ранних признаков негативного влияния техногенных факторов на организм человека является снижение естественной резистентности, что подтверждается результатами наших исследований. У детей из всех городов отмечается снижение IgA ($9,9 \pm 1,05$ г/л), ответственного за местную защиту слизистых оболочек, по сравнению с нормативными значениями (36-165 г/л).

Количество детей с повышенным содержанием общего IgE в крови превышает удельный вес пациентов с признаками аллергического характера кожных изменений, что иллюстрирует общий уровень сенсибилизации при отсутствии конкретных клинических проявлений.

Почки являются основным органом, элиминирующим эндо- и экзотоксины. Токсической характеристикой поражения проксимальных канальцев при воздействии солей тяжелых металлов является уровень β_2 -микроглобулина мочи [1]. Данный показатель оказался повышенным у 11,7% ($n=102$) детей.

Средние значения свинца в крови беременных, в пуповинной и капиллярной крови детей, представлены в таблице. Из таблицы видно, что средний уровень свинца в пуповинной крови в 2,1 раза ниже такового в крови матери. В тоже время у детей на первом году жизни определяется возрастание средней концентрации свинца в крови.

Чувствительность организма к токсическим воздействиям повышается в период внутриутробного формирования и перинатального развития. В наших исследованиях большинство детей имели концентрацию PbB >1 мкг/дл, превышающую условную границу для грудного возраста, после которой возрастает вероятность развития нарушений высших психических и других функций организма.

Анализ результатов исследований детей проводился в зависимости от уровня его содержания в крови женщин во время беременности. Были получены 3 группы сравнения: 1-я – со средней концентрацией PbB матери $0,47 \pm 0,06$ мкг/дл, 2-я – $1,81 \pm 0,05$ мкг/дл, 3-я – $4,49 \pm 0,17$ мкг/дл. Более половины женщин (53,9%) были отнесены по уровню PbB к 3 группе сравнения.

Уровень свинца в капиллярной крови детей 1 группы составил $2,55 \pm 0,3$ мкг/дл, 2 группы – $3,83 \pm 0,4$ мкг/дл, 3 группы – $4,8 \pm 0,43$ мкг/дл (95%, ДИ $-4,20 - -0,30$). Полученные результаты свидетельствуют о продолжающейся экспозиции Pb на первом году жизни, заставляя предполагать его поступление с грудным молоком, либо «почвенно-пылевым путем».

Повышенные концентрации свинца в крови беременных имели те же тенденции и у рожденных ими детей, как на первом году, так и в возрасте 2,8-3 лет жизни. При этом ряд существенных показателей состояния здоровья детей в группах сравнения также имели статистически значимые различия. Это касается уровня эритроцитов в периферической крови, который у детей из 3 группы значимо выше ($4,45 \pm 0,09 \times 10^{12}/л$), чем 1-й ($4,10 \pm 0,08 \times 10^{12}/л$) и 2-й ($4,08 \pm 0,10 \times 10^{12}/л$) по уровню PbB беременной ($p=0,013$).

Найдена положительная ранговая корреляция ($p < 0,01$) между PbB беременной и частотой выявленной анемии у детей как в грудном, так и в возрасте 2,8-3 лет.

По результатам дисперсионного анализа в группах сравнения по содержанию свинца в пуповинной крови отмечаются значимые различия ($p = 0,03$) в уровне лейкоцитов в сторону их увеличения в 3-й ($10,54 \pm 0,25 \times 10^9/\text{л}$) группе по сравнению со 2-й ($9,66 \pm 0,35 \times 10^9/\text{л}$) и 1-й ($9,93 \pm 0,51 \times 10^9/\text{л}$), а также в уровнях белка крови ($p < 0,05$; 95% ДИ $-6,91 - -0,58$) у грудных детей из 1 и 3 групп сравнения ($69,58 \pm 1,59$ и $67,01 \pm 0,51$ г/л, соответственно). Можно предположить участие высоких доз свинца в активации неспецифических факторов защиты и угнетении белково-синтетической функции печени.

Для изучения повреждающего действия свинца на развивающуюся нервную систему детей нами проведено исследование уровня нейроспецифического белка S100 в крови ($n = 69$), который относится к ранним маркерам патологического процесса в ткани головного мозга при гипоксических поражениях в неонатальном периоде. Некоторые авторы связывают появление этого белка в сыворотке крови главным образом с нарушением гематоэнцефалического барьера при повреждении ткани мозга [9]. Принимая участие в трансдукции сигнала и в регуляции энергетического метаболизма клеток ЦНС, белок S100 моделирует пролиферацию нейронов глии, определяя некоторые иммунологические функции ЦНС [10]. Секретируемый белок S100 может оказывать как нейропротективный (в наномолярных концентрациях), так и нейродегенеративный или проапоптотический эффект (в микромолярных концентрациях) [10].

Средний уровень белка S100 в 3-й группе ($435,72 \pm 34,22$) достоверно выше ($p < 0,01$) чем в 1-й ($207,55 \pm 70,45$) и 2-й ($241,74 \pm 27,71$) группах сравнения. Согласно критерию Манна-Уитни, статистически значимые различия по уровню белка S100 также наблюдаются между группами 2 и 3. Т.е., отмечается достоверное увеличение белка S100 в крови детей на первом году жизни при нарастании уровня свинца в крови их матерей на фоне беременности ($r = 0,339$, $p < 0,01$). Можно предположить увеличение степени разрушения миелина в ответ на увеличение концентрации свинца в период внутриутробного развития плода.

У каждого третьего ребенка 1 группы и каждого второго из 2 группы сравнения по содержанию PbB матери отмечается тромбоцитоз (до 409×10^9), который, наряду с лейкоцитозом, может свидетельствовать о протекающих воспалительных процессах. Однако дисперсионный анализ обнаружил значимые различия уровня лейкоцитов в крови, показав увеличение этого показателя у детей 2 и 3 групп по сравнению детьми из 1 группы и положительную зависимость уровня лейкоцитов от концентрации свинца в пуповинной крови (95% ДИ $-2,452 - -0,004$ и $-4,305 - -0,443$).

Хотя значимых различий содержания общего IgE в группах сравнения не найдено, отмечается тенденция к снижению его уровня у детей 3 группы. Уровень общего IgE у детей 1 группы выше нормативных значений

($53,43 \text{ ME} \pm 42,99$), во 2-й группе – $31,05 \pm 6,17$ и в 3-й – $21,79 \pm 3,39$. Можно предположить более выраженный сенсибилизирующий эффект при снижении содержания свинца.

Отклонения, выявленные врачами специалистами при осмотре детей и лабораторно-инструментальных исследованиях, были сгруппированы в патологические синдромы, характеризующие поражения органов и систем. Удельный вес детей с различными синдромами, в порядке убывания, располагается следующим образом: синдром пирамидной недостаточности, двигательных нарушений, нарушения сердечного ритма, миотонический синдром, вегетативной дисфункции, гипертензионно-гидроцефальный, повышенной нервно-рефлекторной возбудимости, анемия.

Однако при проведении анализа статистически значимая зависимость выявлена только между уровнем PbB матери в группах сравнения и синдромом вегетовисцеральной дисфункции у детей ($r = 0,21$, $p < 0,01$).

Синдром цитолита ($p = 0,05$) у детей первого года жизни также имеет взаимосвязь с внутриутробной экспозицией свинца.

Аналогичный анализ результатов исследования детей 2,8-3 лет показал, что внутриутробная экспозиция свинца имеет последствия и в более отдаленные сроки развития ребенка. Прежде всего, это касается показателей красной крови. На участие свинца в формировании анемии указывает отрицательная связь ($r = -0,3$, $p < 0,01$) сниженного уровня гемоглобина (менее 110 г/л), и положительная корреляция количества ретикулоцитов ($r = 0,165$, $p < 0,05$) в крови детей раннего возраста, с концентрацией свинца в пуповинной крови.

К этому возрасту выявлена также связь нарушений сердечной деятельности, по данным электрокардиографии, с пренатальной экспозицией к свинцу. Средняя концентрация свинца в пуповинной крови была выше у детей при наличии метаболических нарушений, проводимости, ритма и возбудимости, чем при отсутствии соответствующего признака. Так, у детей без ЭКГ-признаков нарушений ритма средняя концентрация свинца в пуповинной крови равнялась $1,95 \pm 0,35$ мкг/дл, а с нарушениями ритма – $3,38 \pm 0,30$ мкг/дл ($p < 0,01$). Результаты бинарной логистической регрессии показали, что при концентрации Pb в пуповинной крови > 1 мкг/дл высока вероятность нарушений со стороны нескольких систем детского организма: сердечно-сосудистой (99%), нервной (39% – для гипертензионно-гидроцефального синдрома, 65% – для синдрома вегето-висцеральных дисфункций, 91% – для синдрома тонических нарушений), гепатобилиарной (72%) систем. Рассчитанная вероятность возникновения лимфопролиферативного синдрома составила 69%.

Выводы

1. Полученные результаты указывают на взаимосвязь следующих клиничко-лабораторных отклонений у детей на первом году жизни и концентрации свинца в крови матери во 2-ом триместре беременности: повышение уровня общего IgE и угнетение секреции IgA, что

свидетельствует о высоком уровне сенсибилизации и недостаточности факторов местного иммунитета. Найденные отклонения имеют клинические проявления в виде ранней реализации аллергического синдрома и низкой сопротивляемости инфекциям.

2. Отмечается взаимосвязь распространенности синдрома цитолита ($p=0,05$) у детей раннего возраста с внутриутробной экспозицией свинца.

3. Высока вероятность формирования у детей анемии, нарушений сердечно-сосудистой, гепатобилиарной, иммунной систем, обусловленных воздействием свинца на этапе внутриутробного развития.

4. Достоверная прямая зависимость повышения концентрации белка S100 в крови детей на первом году жизни от увеличения концентрации свинца в крови матери во 2-м триместре беременности указывает на специфичность внутриутробного повреждения структур ЦНС с дальнейшим формированием в грудном периоде синдрома вегето-висцеральной дисфункции ($r=0,19$, $p<0,01$).

5. Необходима разработка и проведение профилактических и корректирующих мероприятий, включающих назначение специальных комплексов, направленных на дальнейшее снижение свинцовой нагрузки на организм беременной женщины, кормящей матери и ребенка с первого года жизни. ■

*Анохина Л.А. – к.м.н., Ковтун О.П. – д.м.н.,
Плотникова И.А. – д.м.н., Малых О.Л. – к.м.н.,
Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Свердловской области детская специализированная больница восстановительного лечения «Научно-практический центр детской дерматологии и аллергологии», ГБОУ ВПО Уральская государственная медицинская академия, Управление Роспотребнадзора по Свердловской области, г. Екатеринбург; Автор, ответственный за ведение переписки – Плотникова Инга Альбертовна, 620137, г. Екатеринбург, ул. Июльская, 39а, ekdda@mail.ru*

Литература:

1. Гигиеническая диагностика и индивидуальная профилактика экологически обусловленного свинцово-кадмиевого поражения почек у детей: Пособие для врачей. Утверждено директором ФГУН ЕМНЦ ПОЗРПП С.В.Кузьминым 15.05.2006, протокол № 5.
2. Кацнельсон Б.А., Кузьмин С.В., Малых О.Л. Анализ индивидуальных и экологических факторов риска для течения беременности и родов, состояния новорожденных, а также здоровья и развития детей первого года жизни. Вестник уральской медицинской академической науки 2007; 2: 18-26.
3. Малых О.Л. Применение биомониторинга в системе социально-гигиенического мониторинга для оценки токсической нагрузки населения Свердловской области. Гигиена и эпидемиология 2008: 88-93.
4. Крамарь В.О. Эколого-гигиенические аспекты бактерионосительства стафилококков у детей, проживающих в районах крупного промышленного города с различной антропогенной нагрузкой: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Волгоград, 2008.
5. Молодцова И.А. Факторы риска формирования хронической аденоtonsиллярной патологии у дошкольников, проживающих на урбанизированных территориях (эколого-гигиенический аспект): автореф. дис. канд. мед. наук. Волгоград, 2009.
6. Сливина Л.П. Особенности иммунологического статуса у дошкольников с аденоtonsиллярной патологией в зависимости от территории проживания. Гигиена детей и подростков: история и современность (проблемы и пути решения): мат. Всерос. науч.-практ. конф. М., 2009. 419-420.
7. Сливина Л.П. Способ донозологической диагностики патологии лимфоидной ткани верхних дыхательных путей у детей. Современные здоровьесберегающие технологии в обеспечении здоровья населения Волгоградской области: мат. науч.-практ. конф. Волгоград, 2008. 268-271.
8. Rural-urban neuropsychic and blood lead differences in Slovak children. E. Sovcikova, L. W. Solova, V. Hladikova, V. Cvikova. Epidemiology 1998; 9: 139.
9. Bottiger BW, Mobes S, Glatzer R, Bauer H, Gries A, Bartsch P, Motsch J, Martin E. Astroglial protein S-100 is an early and sensitive marker of hypoxic brain damage and outcome after cardiac arrest in humans. Circulation 2001; Jun 5; 103(22): 2694-8.
10. Hetzel G, Moeller O, Evers S, Erfurth A, Ponath G, Arolt V, Rothermundt M: The astroglial protein S100B and visually evoked event-related potentials before and after antidepressant treatment. Science 2003; 301: 805-809.