

Клинические маркеры отклонений в состоянии здоровья детей, обусловленные воздействием свинца

И.А.Плотникова

Clinical markers of deviations in a state of health of children, caused by lead influence

I.A.Plotnikova

Резюме

Представлены результаты обследования 2096 детей из экологически неблагоприятных территорий Свердловской области территориях, у которых преобладали болезни кожи и подкожной клетчатки, а также болезни органов дыхания. Результаты клинико-лабораторных исследований сопоставлялись с данными анализов крови на определение концентрации тяжелых металлов. Для анализа взаимосвязей параметров гомеостаза в группах сравнения был применен метод с использованием F-критерия связи. Повышение абсолютного числа эритроцитов, ретикулоцитов, тромбоцитов, снижение уровня щелочной фосфатазы, повышение содержания АЛТ, изменения концентрации глюкозы, белка, кальция, фосфора, могут быть приняты как вероятные маркеры неблагоприятного действия свинца на организм детей, проживающих на территориях техногенного загрязнения. Большинство токсических эффектов появляются при концентрации свинца равной 4,003мкг/дл. После курса терапии в крови детей достоверно снизились концентрация свинца, кадмия, меди, цинка, хрома и никеля. Исчезновение достоверной взаимосвязи свинца с цинком, медью и мышьяком было расценено как уменьшение комплексного токсического влияния этих металлов.

Ключевые слова: свинец, параметры гомеостаза, маркеры неблагоприятного действия, дети.

Summary

In Sverdlovsk area is realised the program of rehabilitation of children living in areas of ecological trouble of Sverdlovsk area. The work purpose was: to reveal laws of pathogenic influence of some heavy metals on a state of health of 2095 children living in ecologically adverse 10 cities of Sverdlovsk area, to develop system of diagnostics, rehabilitation and preventive maintenance clinic-laboratory inspection and treatment of children was spent after socially-hygienic monitoring, screening researches of urine of children on the maintenance of heavy metals, selection for hospitalisation taking into account a total rank on toxic loading, clinical indications. An estimation of efficiency of therapeutic actions it was spent on the special unified algorithm, and necessarily included dynamics of the heavy metals carried to priority pollutant of an inhabitancy of patients and defined by a method atomic-sorption spectrophotometry in blood of children before course of treatment. For the analysis of toxic influence of lead methods of taking the logarithm of natural numbers, Kolmogorov-Smirnova's Test, correlation, regression analysis, a method of construction of a tree of classifications in which for reception of optimum division the F-criterion of communication is used were used. The diagnostic criteria have been as a result allocated, allowing to ascertain presence of ecologically determined pathology at children living in areas of ecological trouble of Sverdlovsk area.

Key words: heavy metals, toxic loading, clinical markers

Введение

Свердловская область относится к регионам со значительным удельным весом промышленных предприятий черной и цветной металлургии. Большое количество источников экспозиции токсичных веществ, связанных с выбросами в атмосферу городов Среднего Урала, приводит к загрязнению всех объектов окружающей среды, включая водные ресурсы, почву и продукты сельского хозяйства[1].

По данным Государственных докладов ТУ Роспотребнадзора, комплексная химическая нагрузка служит причиной возникновения 680 дополнительных случаев заболеваний на 1000 детского населения Свердловской области. По результатам проведенной многосредовой оценки риска, города Ревда, Нижний Тагил, Каменск-Уральский, Краснотурьинск, Кировград, Первоуральск, Серов, Екатеринбург, Красноуральск, Верхняя Пышма были отнесены к районам экологического неблагополучия.

Численность экспонированного населения, проживающего на данных территориях, составляет 1740128 человек, в том числе 255493 ребенка [2]. С помощью проведенной популяционной диагностики, к группам риска по возникновению экологически детерминированной патологии были отнесены женщины фертильного возраста и беременные, а также дети раннего, дошкольного и младшего школьного возраста [3]. К экологически детерминированным заболеваниям были причислены следующие: патология кожи и респираторного тракта аллергического генеза, иммунные нарушения, проявляющиеся частыми и длительными заболеваниями, патология желудочно-кишечного тракта и мочевыводящей системы [4]. По результатам обследования, в стационарном лечении ежегодно нуждаются 2000 детей [2]. Начиная с 2001 года, на междисциплинарном уровне – эпидемиологии, социальной гигиены и педиатрии, отрабатывается модель оздоровления детей, проживающих в 10 городах Свердлов-

ской области, подверженных техногенной нагрузке.

В процессе реализации программы оздоровления детей у врачей и исследователей возникли трудности с интерпретацией результатов исследования крови и мочи на содержание тяжелых металлов. На сегодняшний день отсутствуют нормативные показатели содержания большинства промышленных веществ в организме человека. Всемирная Организация Здравоохранения и многие исследователи предлагают так называемые «уровни озабоченности», связанные с предельно допустимым содержанием тяжелых металлов в крови детей [5]. В научной литературе опубликованы средние значения экотоксикантов, полученные путем проведения популяционных исследований среди населения различных регионов Московской, Пермской, Новосибирской областей, Республики Мордовия и других [6]. Проблема заключается еще и в том, что приоритетные внешние загрязнители городов Свердловской области, а именно: медь, цинк, селен, хром, никель являются эссенциальными микроэлементами. Являясь структурным элементом металлоферментных систем организма, они могут вызывать выраженные биологические и физиологические эффекты в чрезвычайно низких концентрациях [7]. Свойство металлов I класса токсичности (свинец, мышьяк, кадмий, ртуть) к кумуляции и образованию «медленных» обменных пулов в костной, жировой, нервной ткани и в волосах людей наряду со способностью замещения одновалентных металлов в сложных металлоферментных системах многократно усложняют выявление причинно-следственных связей между концентрацией металлов и вызываемых ими клиническими отклонениями. Последние обстоятельства составляют проблему выбора детей контрольной группы. Так, формирование групп детей для контрольных исследований по принципу проживания в экологически «благоприятных» территориях и обследование их на содержа-

ние металлов в биосредах порой приносили диаметрально противоположные ожидаемым результаты.

Цель работы заключалась в определении связей между содержанием тяжелых металлов и состоянием здоровья 2095 детей, проживающих в 10 экологически неблагоприятных городах Свердловской области с разработкой системы диагностики, реабилитации и профилактики.

Материалы и методы исследования

Клинико-лабораторное обследование и лечение детей проводилось после социально-гигиенического мониторинга, скрининговых исследований мочи детей на содержание тяжелых металлов [8], отбора для стационарного лечения с учетом суммарного ранга по токсической нагрузке, клинических показаний. Оценка эффективности терапевтических мероприятий проводилась по специальному унифицированному алгоритму с обязательной оценкой концентрации тяжелых металлов, отнесенных к приоритетным загрязнителям среды обитания пациентов и определяемых методом атомно-сорбционной спектроскопии в крови детей до и после курса лечения.

Для объективного анализа полученных результатов все показатели, занесенные из специально разработанных форм (анкета, карта объективного статуса и выписной эпикриз), были объединены в единую базу данных.

Для определения закономерностей влияния свинца на параметры гомеостаза использовался тест Колмогорова-Смирнова, который проводился после натурального логарифмирования, позволяющего получить нормальное распределение числовых значений свинца (табл. 1).

1. Разделение выборки на группы сравнения в зависимости от значений логарифма свинца производилось на основе данных о среднем значении и стандартном от-

Таблица 1. Описательная статистика для ln Pb

	Число детей	Среднее значение	Ошибка среднего	Стандартное отклонение
свинец	1803	3,582	0,067	2,823
lnPb	1803	1,062	0,015	0,651

Таблица 2. Распределение выборки по ln Pb относительно среднего значения и стандартного отклонения от среднего и соответствующие средние показатели Pb и ln Pb в каждой группе.

Группа	Число детей	% детей от общего числа в выборке	Среднее значение ln Pb	Среднее значение Pb
4	281	15,6%	2,047	8,243
3	622	34,5%	1,368	4,003
2	625	34,7%	0,744	2,139
1	275	15,3%	0,083	1,145

клонении от среднего [9,10]. В результате вся выборка была разбита на четыре группы (табл.2):

Для анализа взаимосвязей параметров гомеостаза в группах сравнения был применен метод «Decision tree», или CHAID (Chi-square Automatic Interaction Detection) – метод построения дерева классификаций, при котором используется F-критерий связи. Полученные терминальные узлы (Node) дерева классификаций будут включать статистически различные между собой данные.

В качестве предикторных переменных были взяты группы сравнения, а в качестве зависимых переменных – лабораторные показатели (гематологические, биохимические, иммунологические).

Также использовался корреляционный и регрессионный анализ.

Результаты и обсуждение

В соответствии с методикой отбора в структуре основного диагноза у обследуемых детей группы преобладают болезни кожи и подкожной клетчатки, а также болезни органов дыхания (49,91 и 26,49%, соответственно). На втором месте стоит группа заболеваний крови и отдельные нарушения, вовлекающие иммунный механизм (15,04 и 6,05%). На другие классы заболеваний приходится 2,5%.

В результате проведенного исследования можно выделить основные факторы анамнеза, которые способны обусловить риск возникновения экологически обусловленной патологии:

а) проживание на территориях риска, по данным социально-гигиенического мониторинга, в городах Ревда, Нижний Тагил, Каменск-Уральский, Краснотурьинск, Кировград, Первоуральск, Серов, Екатеринбург, Красноуральск, Верхняя Пышма;

б) проживание 2-3 поколений пробанда на территориях повышенного риска;

в) работа родителей в условиях воздействия профессиональных вредностей;

г) курение отца или матери, достоверно повышающее уровень свинца в крови ребенка ($p=0,004$, $p=0,026$, соответственно).

Проживание в Нижнем Тагиле, Ревде, Первоуральске и Вехней Пышме достоверно увеличивает риск развития патологии мочевыводящей системы, репродуктивной сферы у матерей (нарушение менструального цикла, бесплодие), патологическое течение беременности (гестоз, нефропатия, железодефицитная анемия, угроза прерывания беременности, инфекционные заболевания), а также риск возникновения желтухи у новорожденных. Суммарный ранг города при оценке каждого из факторов по 1 баллу расположился в следующем порядке: Нижний Тагил – 5 баллов, Ревда – 4 балла, Первоуральск и Верхняя Пышма – по 2 балла;

Проживание детей в городах Нижний Тагил, Первоуральск, Серов, Каменск-Уральский и Верхняя Пышма достоверно чаще приводит к появлению признаков иммунодефицитных состояний и тяжести течения аллергической патологии (симптомы аллергического поражения со

стороны нескольких органов, указание на лекарственную аллергию, частота обострений, кратность ОРВИ более 4 раз в год). Суммарный ранг располагает города в следующем порядке: Нижний Тагил и Первоуральск – по 3 балла, Каменск-Уральский, Верхняя Пышма и Серов – по 1 баллу. У детей из Екатеринбурга в анамнезе достоверно реже встречаются неблагоприятные факторы перинатального анамнеза и тяжелого течения аллергической патологии, а у их матерей – отклонения в биологическом анамнезе и репродуктивной сфере.

Наряду с основной патологией у детей выявлены сопутствующие заболевания нескольких органов и систем организма. На первое место среди них выступают отклонения со стороны желудочно-кишечного тракта (78,3%), второе место занимают болезни нервной системы (62,8%) и болезни органов дыхания (61,9%). Треть детей страдает сопутствующей патологией крови (преимущественно анемия) и нарушениями иммунного статуса (часто и длительно болеющие дети). Четверть детей имеет нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы, подтвержденные инструментальными методами. Патологические отклонения со стороны эндокринной, костно-мышечной системы были выявлены приблизительно у одной пятой части детей. Наконец, у 6% детей обнаружены врожденные аномалии, большей частью, со стороны сердца и почек.

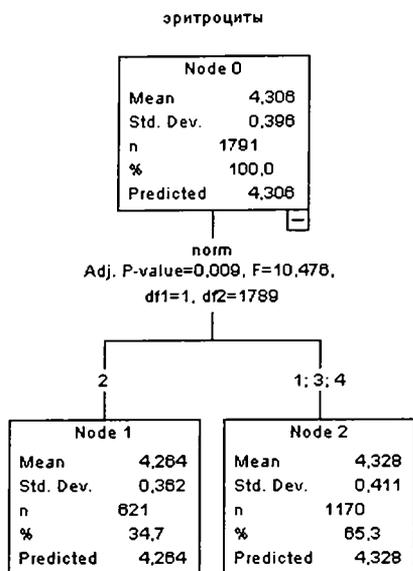
При исследовании параметров гомеостаза у детей сначала анализировались те показатели, с которыми выявлены достоверные коэффициенты корреляции для выявления линейных зависимостей между переменными: эритроциты (0,051), щелочная фосфатаза (-0,146), фосфор (-0,127), сахар (0,115), АЛТ (0,133). Затем проводился анализ показателей, которые принимают участие в токсикокинетике свинца: кальций, белок, железо. В результате стало возможным определить концентрации свинца, при которых начинаются токсические эффекты.

Процент детей с эритроцитозом достаточно высок во всех группах сравнения (28,2%-38,9%), поэтому можно сделать вывод о том, что уже при концентрации свинца в крови, соответствующей 1,1448 мкг/дл, происходит увеличение числа эритроцитов приблизительно у одной трети детей. При концентрации свинца, равной 2,1385 мкг/дл, наблюдается достоверное снижение числа эритроцитов по сравнению с тремя другими контрольными группами (рис. 1).

Суммарный процент детей с повышением или снижением глюкозы в крови находится в пределах 10%. Начиная с концентраций свинца, равных 2,139 мкг/дл и 4,0029 мкг/дл происходит достоверное повышение концентрации глюкозы.

Применение линейной регрессионной модели косвенно подтверждает выводы из приведенных выше расчетов, а именно: повышение уровня глюкозы может быть обусловлено увеличением концентрации свинца в крови у 1,6% детей, проживающих в районах техногенного загрязнения. In Pb объясняет 1,6% изменений показателя

Рисунок 1. Применение метода CHAID построения «дерева классификаций» для абсолютного значения эритроцитов.



глюкозы и при увеличении ln Pb на 1 ед. сахар будет увеличиваться на 0,146 ед. Уравнение регрессии при этом будет иметь следующий вид:

$$\text{Сахар} = 4,339 + 0,146 \cdot \ln \text{Pb}$$

В группах детей с крайними значениями свинца (1, 3, 4 группы по показателю lnPb) обнаружен сходный эффект по отношению к содержанию кальция в крови. Дети со средним содержанием сывороточного кальция, равным 2,298 ммоль/л, относятся к 1 группе сравнения с самой низкой концентрацией свинца (1,145 мкг/дл). Вероятно, здесь имеет место механизм торможения всасывания свинца в кишечнике. При дальнейшем нарастании свинца в крови детей, у них соответственно снижается уровень кальция, что также может объясняться механизмами антагонизма этих металлов на стадии кишечного пищеварения. Увеличение уровня кальция при концентрациях свинца, равных 4,003 и 8,243 мкг/дл, возможно, происходит за счет мобилизации его из костной ткани при замещении свинцом, т.е. в данном случае можно сделать предположение о токсических эффектах свинца, связанных с его депонированием в костной ткани.

По мере увеличения концентрации свинца в 1, 2 и 3 группах сравнения происходит снижение удельной доли детей с повышенным содержанием фосфора в сыворотке крови. При дальнейшем нарастании концентрации свинца в 4 группе сравнения процент таких пациентов вновь повышается. Можно выдвинуть предположение, что при концентрации свинца, равной 8,243 мкг/дл, проявляются токсические свойства свинца, выражающиеся в появлении конкурентных отношений свинца и фосфора, когда концентрация фосфора в кро-

ви у большей части детей увеличивается за счет вытеснения его из тканей в кровь в процессе депонирования свинца.

Применение линейной регрессионной модели даёт следующие результаты: фосфор объясняет 1,2 % изменений концентрации Pb, то есть при увеличении фосфора на 1 ед. ln Pb уменьшается на 0,212 ед. Соответствующее уравнение имеет вид:

$$\ln \text{Pb} = 1,350 - 0,212 \cdot \text{фосфор.}$$

Применение линейной регрессионной модели к Pb и фосфору результатов не дало.

Более чем у половины детей отмечается достоверное снижение щелочной фосфатазы, и это дети из 3 и 4 контрольной группы, что соответствует концентрации свинца, равной 4,003 и 8,243 мкг/дл.

Применение линейной регрессии в данной модели объясняет 2,1 % изменений показателя щелочной фосфатазы и при увеличении Pb на 1 ед. щелочная фосфатаза будет уменьшаться на 5,392 ед. Уравнение регрессии в данном случае выглядит следующим образом:

$$\text{Щелочная фосфатаза} = 218,302 - 5,392 \cdot \text{Pb}$$

Нелинейная регрессия показывает, что процесс взаимодействия щелочной фосфатазы укладывается в более сложную модель. Согласно данной модели Pb объясняет 77% изменений показателя щелочной фосфатазы. Уравнение регрессии при этом имеет вид:

$$\text{Щелочная фосфатаза} = 111,564 \cdot \text{Pb} - 5,535 \cdot \text{Pb}^2 + 0,543 \cdot \text{Pb}^3$$

Можно отметить тенденцию к увеличению процента детей с повышением уровня АЛТ по мере увеличения концентрации свинца в крови детей. Токсический эффект свинца по отношению к данному ферменту начинается с 4,0029 мкг/дл. Применение линейной регрессионной модели к АЛТ и Pb не дало результатов.

Применение нелинейной модели говорит о сложном характере влияния свинца на данный фермент. Pb объясняет 83,3 % изменения АЛТ. Уравнение регрессионной кривой имеет следующий вид:

$$\text{АЛТ} = 17,183 \cdot \text{Pb} - 2,813 \cdot \text{Pb}^2 + 0,120 \cdot \text{Pb}^3$$

Несмотря на обнаруженную тенденцию к снижению концентрации железа и сывороточного белка по мере увеличения содержания свинца в крови детей, отсутствие достоверных взаимосвязей и малый процент колебаний сывороточного железа по отношению к нормальным значениям, дает основание для предположения, что в данных концентрациях свинец мало влияет на обмен железа.

Значительные нарушения в системе клеточного, гуморального иммунитета и системы фагоцитоза являются основой формирования полиорганной патологии у детей из экологически неблагоприятных территорий. В сравнении с нормативными показателями для данной возрастной группы, у детей из экологически неблагоприятных районов отмечается снижение CD3, CD4, CD8, и CD20-субпопуляций лимфоцитов наряду со значительным повышением уровня иммуноглобулинов класса M и E, показателей фагоцитоза и циркулирующих иммунных комплексов.

Доказательная база участия металлов в возникно-

вении симптомов иммунной недостаточности построена при помощи уже описанных методов статистической и математической обработки. В результате применения теста Колмогорова-Смирнова, построения деревьев классификации для логарифмов натуральных значений свинца, мышьяка, никеля и хрома, были выделены по четыре контрольных группы для каждого из этих металлов в зависимости от среднего значения и колебания от среднего. Метод построения деревьев классификаций применялся по отношению к контрольным группам исследуемых металлов и показателей иммунограммы, которые являлись зависимыми переменными.

Анализ показал достоверное повышение абсолютного числа CD3-клеток, CD8+ — Т-лимфоцитов, уровня циркулирующих иммунных комплексов, подавление фагоцитарной активности нейтрофилов у детей 3 группы сравнения по показателю In Pb, что соответствует концентрациям этого металла в крови, равным $4,14 \pm 0,95$; значимое увеличение содержания IgG наряду с достоверным снижением IgM при достижении концентрации свинца в крови детей в пределах $8,89 \pm 3,67$ мкг/дл.

Всем детям было проведено лечение, включающее повышенный питьевой режим, энтеральную сорбцию, методы детоксикации, в том числе донаторы тиоловых групп, антиоксидантный комплекс препаратов и иммунологическую коррекцию.

Клиническая эффективность лечения достигнута более чем у 95% детей. После курса терапии в крови детей достоверно снизилась концентрация свинца, кадмия, меди, цинка, хрома и никеля. Изменился также и характер коэффициентов корреляции между ними. Исчезла достоверная взаимосвязь свинца с цинком, что может быть расценено как уменьшение комплексного токсического влияния этих металлов. Аналогичным образом можно расценить появление отрицательной достоверной взаимосвязи между свинцом, медью и мышьяком. Сохранение достоверной положительной связи между свинцом и кадмием после лечения свидетельствует в пользу того, что и при

концентрации кадмия в пределах $0,02 \pm 0,003$ мкг/дл сохраняется синергизм со свинцом.

Выводы

Таким образом, проведенные исследования позволяют выделить, наряду с социально - гигиеническими и анамнестическими, лабораторные критерии экологически детерминированной патологии у детей, проживающих в районах экологического неблагополучия Свердловской области.

2. Повышение абсолютного числа эритроцитов, ретикулоцитов, тромбоцитов, снижение уровня щелочной фосфатазы, повышение содержания АЛТ, изменения концентрации глюкозы, белка, кальция, фосфора, могут быть приняты как вероятные маркеры неблагоприятного действия свинца на организм детей, проживающих на территориях техногенного загрязнения.

3. Большинство токсических эффектов появляются при концентрации свинца равной 4,003. Свинец, при достижении им концентрации в крови $4,14 \pm 0,95$ мкг/дл способен реализовывать поликлональную активацию CD8+ и CD3-популяций лимфоцитов, что повышает цитотоксические эффекты и может создавать риск аутоиммунных заболеваний у детей, подверженных техногенной нагрузке.

4. Вектор дальнейших исследований необходимо направить на выявление признаков депонирования свинца в организме детей.

5. Достигнуты критерии эффективности по заданным параметрам клинического обследования и лабораторным показателям, включая содержание токсических веществ в организме детей.

Тем не менее, следует отметить, что после лечения увеличился процент детей с повышенным уровнем эритроцитов и тромбоцитов, а также достоверно увеличился уровень IgE. Это еще раз доказывает, что механизмы повреждающего воздействия металлов на организм детей нуждаются в дальнейшем изучении, а методы реабилитации — в совершенствовании.

Литература:

1. Методические рекомендации МР №01-19/17-17 от 26.02.1999г. «Комплексное определение антропогенной нагрузки на водные объекты, почву, атмосферный воздух в районах селитебного освоения».
2. Р 2.1.10.1920-04 «Руководство по оценке риска для здоровья населения при воздействии химических веществ, загрязняющих окружающую среду».
3. Пособие для врачей «Принципы и методические подходы к биологической профилактике детской экопатологии в связи с загрязнением среды обитания токсическими металлами», утвержденные Председателем Секции по Гигиене Ученого Совета МЗ РФ от 15.12.2002г. протокол № 8.
4. Вельтишев Ю.Е. Экологически детерминированная патология детского возраста // Рос. вест. перинатол. и педиатр. - 1996. - Т. 41. - №2. - с.5-12.
5. Предельно допустимый уровень металлов в крови (ВОЗ, мкг/100мл)//Н.Р. Bertram et al. с доп. А.В. Скального, 2000 г.
6. Зайцева Н.В. с соавт. Экология и здоровье детей Пермского региона // Пермь -1997.
7. Авцын А.П. Учение о микроэлементах с позиций патолога // Биологическая роль микроэлементов и их применение в сельском хозяйстве и медицине. Тез. докл. 8-й Всесоюзной конф. Раздел 2. - Иваново-Франковск, 1978. - С.5
8. Пособие для врачей «Организация и проведение оценки содержания токсических элементов в биологических материалах», утвержденные зам. Председателя Секции «Гигиена» УС МЗ и СР РФ от 15.12.2004г. протокол №6.
9. Ван дер Варден Б. Л. Математическая статистика. - М.: Издательство иностранной литературы, 1960.
10. Левитин А. В. Алгоритмы: введение в разработку и анализ. - М.: Вильямс, 2006.