

Гигиеническое обоснование критериев расширения программы пренатального мониторинга в условиях воздействия техногенных химических факторов (на примере Пермского края)

Член.-корр. РАМН Н.В.Зайцева, к.м.н. В.Б. Алексеев, к.т.н. Д.А. Кирьянов, к.м.н. С.А. Рыжаков Государственное учреждение здравоохранения «Пермский краевой научно-исследовательский клинический институт детской экопатологии», г. Пермь

Hygienic substantiation of criteria of expansion of the prenatal monitoring programme under conditions of the impact of industrial chemical factors (by the example of Perm region)

E.Yu. Antokhin, A.V. Vasilyeva, P.V. Harin, V.A. Popova, V.K. Avelichev, E.T. Baydavletova

Резюме

Целью настоящего исследования являлось гигиеническое обоснование критериев расширения программы пренатального мониторинга врожденных пороков развития плода с учетом территориальной внешнесредовой нагрузки. Исследования выполнены на примере г. Березники, являющегося центром химической индустрии в Пермском крае. Объектом исследования являлись беременные женщины, роженицы и новорожденные дети, программы пренатальной диагностики врожденных пороков развития. В крови беременных женщин группы риска идентифицирован ряд органических соединений и тяжелых металлов (бензол, толуол, этилбензол, фенол, марганец, свинец, ванадий), увеличение концентрации которых оказывает значимое негативное влияние в виде риска повышения уровней сывороточных маркеров пороков развития плода. Определены и рекомендованы региональные предельно-допустимые уровни содержания токсикантов в крови матери и новорожденного. Предложена вероятностная шкала индивидуального прогноза риска рождения детей с врожденными деформациями развития. Представлена программа пренатального мониторинга с учетом территориальной техногенной нагрузки. Основные выводы. Токсикантная нагрузка организма беременной женщины является существенным фактором риска формирования врожденной патологии у детей. Эффективность системы пренатального мониторинга может быть повышена за счет расширения и углубления исследований женщин группы высокого риска в соответствии с региональной спецификой.

Ключевые слова: Пренатальный мониторинг, врожденные пороки развития, токсикантная нагрузка, факторы риска, сывороточные маркеры.

Resume

The authors aimed to hygienically substantiate the criteria of expansion of the programme of prenatal monitoring of congenital malformations in fetation taking into account territorial environmental load. The investigation was carried out by the example of the town of Berezniki that is the centre of the chemical industry in Perm Region. The subjects of the study were pregnant women, parturient women and newborns, programmes of prenatal diagnostics of congenital malformations. The blood of pregnant women from a risk group contained a number of organic compounds and heavy metals (benzene, toluene, ethylbenzene, phenol, manganese, lead, vanadium); their increased concentrations have a significant adverse impact in the form of a risk of increased levels of congenital malformations' seromarkers during fetation. The paper indicates and recommends regional maximum permissible levels of blood toxicant concentrations in mothers and newborns. The article suggests a probability scale of individual risk prediction of birth of children with congenital malformations. The authors present the prenatal monitoring programme taking into account territorial industrial load. Conclusions. Toxicant load of a pregnant woman's organism is a significant risk factor for the development of congenital pathologies in children. The efficiency of the prenatal monitoring system may be increased by means of expanding and providing profound examinations of women from a high risk group in accordance with the regional specificity.

Key words: Prenatal monitoring, congenital malformations, toxicant load, risk factors, seromarkers.

Введение

Проблема профилактики и сокращения репродуктивных потерь в условиях сохранения депопуляционных трендов в развитии демографических процессов, особенно актуальна в настоящее время. В этиологии репродуктивных потерь, в том числе врожденных пороков разви-

тия (ВПР), признается значимая роль антропогенных загрязнителей окружающей среды [1,2,3,4,6]. Экологотанты могут обладать репротоксическим, мутагенным, эмбриотоксическим, тератогенным действием [5,7].

Пермский край является одним из крупных промышленных регионов России. Центр химической индустрии края находится в г. Березники. По данным мониторинга уровень загрязнения атмосферного воздуха в городе остается высоким, ИЗА=7,9 в 2007 г. (в 2006 г. ИЗА=7,8). Спектр загрязняющих веществ, выбрасываемых в окружающую среду предприятиями города, харак-

Ответственный за ведение переписки -

Алексеев Вадим Борисович.

б14045, Россия, г.Пермь, ул.Орджоникидзе, 82.

radim@isce.perm.ru

теризуется наличием примерно трех десятков компонентов, включенных в перечень веществ, признанных опасными для репродуктивного здоровья человека [10]. Постами государственной службы наблюдений за состоянием окружающей среды в г.Березники контролируются только 10 из них: оксид углерода, бенз(а)пирен, бензол, этилбензол, ксилол, толуол, свинец, никель, хром, марганец. В период с 2003 по 2007 г. наметились тенденции к повышению содержания в воздухе ряда веществ, в том числе фенола – 25%, бензола – 100%, этилбензола – 92%. Повышается содержание в воздухе ряда тяжелых металлов, в том числе хрома. Средние годовые концентрации превысили ПДК: по пыли в 1,1 раза, по диоксиду азота – в 1,5 раза, по аммиаку – в 1,8 раза, по фенолу – в 1,7 раза, по бенз(а)пирену – в 1,4 раза. Максимальные из среднесуточных концентраций отмечены: по бензолу – 1,4 ПДК, по этилбензолу – 11,6 ПДК. Средние годовые концентрации остальных определяемых веществ – ниже 1 ПДК. Но, расчеты рассеивания показывают, что, в условиях диффузного распространения примесей в атмосфере реальное накопление токсикантов в биосредах населения происходит в зонах с расчетными концентрациями загрязнений на уровне 1,0-0,01 ПДКм.р., что подтверждается данными химико-аналитических исследований биологических сред (см. далее).

На фоне высокого уровня антропогенной нагрузки и занятости значительной части женского населения города на предприятиях с вредными и опасными условиями труда регистрируются высокие показатели гинекологической заболеваемости и репродуктивной патологии. Распространенность эндометриоза в 3 раза превышает красной показатель (9,07 % против 2,93 %), женского бесплодия в 1,7 раза (3,54 % против 2,03 %), патологии шейки матки в 1,5 раза (25,39 % против 16,89 %). Показатель распространенности доброкачественных заболеваний молочных желез превышает региональный уровень более чем в 2 раза (11,6 % против 5,3 %). В городе почти в 2,5 раза выше распространенность осложненных беременностей и родов (88,64 % против 35,99 %).

В 2007 году показатель первичной регистрации врожденных пороков развития в г.Березники превышал показатель средней по стране (3,0 % против 2,7 %).

Целью работы являлось гигиеническое обоснование критериев расширения программы пренатального мониторинга врожденных пороков развития плода с учетом территориальной внешнесредовой нагрузки.

Материал и методы

Объектом исследования являлись беременные женщины, роженицы и новорожденные дети, программы пренатальной диагностики и профилактики врожденных пороков развития.

На примере диспансерного ведения 100 случаев беременности группы риска, апробирован вариант расширения программы пренатального мониторинга с учетом территориальных внешнесредовых факторов риска. Программу пренатального мониторинга дополнили химико-аналитические исследования на содержание региональ-

ных токсикантов в биологических средах и исследование уровня карцино-эмбрионального антигена (КЭА), учитывая взаимосвязь между его уровнем в крови матери и генетическими изменениями наследственного аппарата клеток матери, вызванными экзогенными факторами, в том числе экологическими.

При химико-аналитическом исследовании в каждой биопrobe определялось 10 токсических компонентов: бензол, толуол, этилбензол, О,м,п-ксилолы, фенол, марганец, свинец, ванадий. Измерения проводились атомно-абсорбционным методом на спектрофотометре Perkin Elmer 3110 и методами газожидкостной и высокоэффективной жидкостной хроматографии на хроматографе Милхром 3-5. Аналогичные химико-аналитические исследования крови были проведены у 50 женщин этой группы сразу после родов. Кроме того, на содержание токсических компонентов исследована пуповинная кровь новорожденных детей этих женщин. Исследование уровня сывороточных маркеров, в том числе КЭА, проводилось методом иммуноферментного анализа с помощью набора реактивов производства «Хема-медика» (г. Москва). Химико-аналитические и иммуноферментные исследования проб крови составили 1900 элементо-определений.

Оценка эффекта воздействия внешнесредовых факторов на повышение уровня сывороточных маркеров проведена путем расчета атрибутивных (дополнительных) и относительных рисков (по 13 факторам).

Поиск взаимосвязей между концентрацией химических веществ в крови и риском развития патологии беременности и родов, врожденных пороков плода, нарушений состояния здоровья новорожденных детей проводился на основе расчета и анализа отношения шансов [9].

Результаты

Учитывая возможность двойного воздействия на плод вредных факторов окружающей среды – опосредованного через дестабилизированный организм матери (гестоз, гипоксия, супрессия клеточного и гуморального иммунитета, инфекции), и прямого действия токсических элементов, проникающих трансплацентарно [8], мы сочли возможным рекомендовать и апробировать (на примере г.Березники) для женщин относящихся к группе риска по развитию ВПР расширение алгоритма пренатальной диагностики, регламентированного приказом Министерства здравоохранения РФ № 457 от 28.12.2000 «О совершенствовании пренатальной диагностики в профилактике наследственных и врожденных заболеваний у детей», (табл.1).

Высокие уровни одного или двух сывороточных маркеров, содержание вредных химических веществ в концентрациях, превышающих контрольные уровни, или и то и другое одновременно обнаружено в 85% исследуемых проб крови беременных женщин (у 85 из 100). Причем, в условиях конкретного наблюдения в крови беременных женщин группы риска идентифицирован ряд органических соединений и тяжелых металлов, статистически достоверно превышающие физиологические уровни или фоновые значения (бензол, толуол, этилбензол, фенол, марганец, свинец, ванадий).

Таблица 1. Вариант расширения алгоритма пренатального мониторинга

Контингент	Срок проведения исследований	Наименование лабораторных исследований
Беременные женщины группы риска	16-20 недель	1. Определение уровня сывороточных маркеров: <ul style="list-style-type: none"> • Альфафетопротеин • хорионический гонадотропин человека • карциноэмбриональный антиген 2. Анализ содержания ксенобиотиков и токсикантов в крови беременной с учетом территориальной экозагрязненности. 3. Определение клинико – лабораторных показателей, характеризующих напряженность адаптационных реакций.

Таблица 2. Содержание токсикантов в крови матери и ребенка (группа риска, n=100, г. Березники, р J 0,05-0,001)

Химический компонент мкг/мл	женщины		новорожденный	эффективность плацентарного барьера,%
	беременная	роженца		
Бензол	0,00037± 0,00001	0,00238± 0,00001	0,001± 0,00005	57,9
Толуол	0,002± 0,0001	0,018± 0,003	0,003± 0,0008	83,3
Этилбензол	0,00048± 0,00005	0,0	0,0	100
О,м,п-ксилолы	0,0	0,0	0,0	-
Фенол	0,0017± 0,0001	0,0017± 0,0001	0,001± 0,0005	11,2
Марганец	0,021± 0,0017	0,019± 0,004	0,029± 0,005	- 52,6
Свинец	0,156± 0,02	0,113± 0,03	0,09± 0,07	79,6
Ванадий	0,0048± 0,0008	0,0035± 0,0004	0,00127± 0,0008	92,2

Таблица 3. Критерии мониторинга химической нагрузки

Токсикант	Содержание в крови беременной, мкг/мл		Содержание в крови новорожденного, мкг/мл	
	фактический уровень	Региональный предельно-допустимый	фактический уровень	Региональный предельно-допустимый
Бензол	0,0004	0,0	0,001	0,0
Толуол	0,003	0,0	0,003	0,0
Этилбензол	0,0005	0,0	0,0	0,0
Фенол	0,0017	0,001	0,001	0,001
Марганец	0,02	0,02	0,03	0,014
Свинец	0,15	0,1	0,1	0,08
Ванадий	0,005	0,003	0,013	0,001

Результаты химико-аналитических исследований токсикантной нагрузки крови женщин группы риска по ВПП плода до и после родов, а также пуповинной крови новорожденных детей представлены в таблице 2. Обращает внимание низкая эффективность плацентарного барьера в отношении марганца, фенола.

Нарастание уровней содержания маркеров пролиферации – альфафетопротеина (АФП), карциноэмбрионального антигена (КЭА), хорионического гонадотропина человека (ХГЧ) мы приняли в качестве ответа (эффекта) на воздействие неблагоприятных факторов.

Оценка эффекта воздействия вредных факторов на

повышение уровня сывороточных маркеров позволила выявить максимально влияющие факторы. Наибольшее влияние на риск обнаружения повышенных уровней альфафетопротеина в крови беременной оказывают (в порядке убывания): УЗИ маркеры врожденной и наследственной патологии, замершие беременности в анамнезе, биологические факторы риска на производстве, ОРВИ в первом триместре беременности.

На риск обнаружения повышенных уровней карциноэмбрионального антигена в крови беременной наибольшее влияние оказывают (в порядке убывания): наличие ВПП у самой матери, ОРВИ в первом триместре

беременности, контакт с краснухой, возраст более 40 лет, тиреотоксикоз, возраст более 30 лет, химические факторы риска на производстве, биологические факторы риска на производстве, выкидыши в анамнезе, замершие беременности в анамнезе.

На риск обнаружения повышенных уровней хорионического гонадотропина человека в крови беременной наибольшее влияние оказывают (в порядке убывания): наличие ВПР у самой матери, физические факторы риска на производстве, химические факторы риска на производстве, контакт с краснухой, тиреотоксикоз, ОРВИ в первом триместре беременности, биологические факторы риска на работе, возраст более 35 лет, выкидыши в анамнезе, замершие беременности в анамнезе, возраст более 30 лет.

Выявлено влияние повышения концентраций ванадия, марганца, свинца и фснла на риск повышения уровня альфафетопротеина.

Выявлено влияние повышения концентраций марганца на риск развития патологии беременности (ранний токсикоз, гестоз, избыточная прибавка массы тела) и родов (слабость родовой деятельности, послеродовые кровотечения, фетоплацентарная недостаточность) – (рис. 1).

Влияние повышенного содержания марганца в крови ребенка на риск развития неблагоприятных эффектов в состоянии здоровья новорожденного (патологическая убыль массы тела, полицитемия, гипербилирубинемия) – показано на рисунке 2.

Рисунок 1. Относительный риск развития патологии беременности и родов у женщин с повышенным содержанием Mn в крови

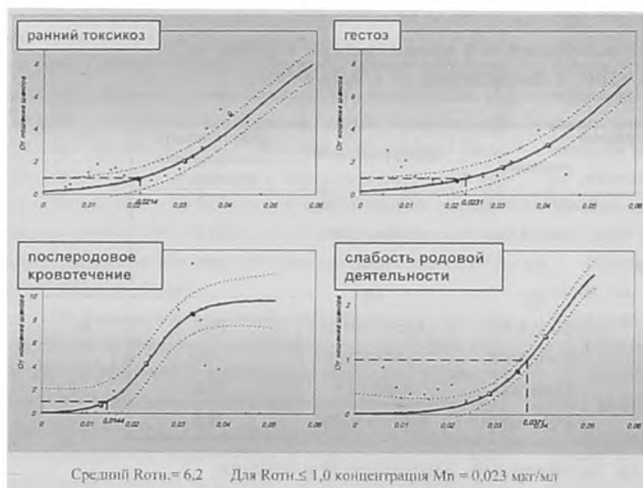


Рисунок 2. Относительный риск развития неблагоприятных эффектов в состоянии здоровья новорожденного ребенка с повышенным содержанием марганца в крови

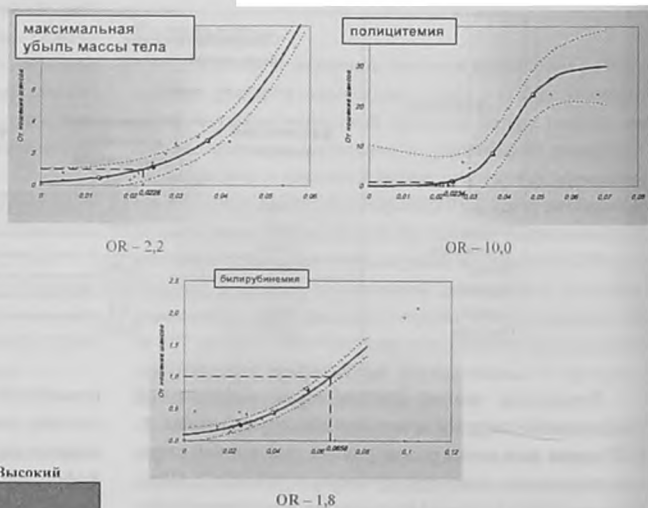
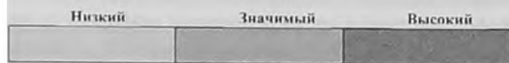


Рисунок 3. Вероятностная шкала рождения детей с врожденными деформациями развития



0,32 0,69

$$p = 1 - \prod (1 - p_i)$$

p – вероятность рождения ребенка с врожденными пороками развития
 p_i – вероятность рождения ребенка с врожденными пороками развития при воздействии конкретного фактора

Обсуждение

Результаты исследования показали, что на территориях техногенного загрязнения среды обитания комплексом химических соединений (тяжелые металлы, ароматические углеводороды и др.), формируется токсикантная контаминация биосред населения, являющаяся существенным фактором риска формирования патологии беременности, нарушений родовой деятельности, осложненной неонатального периода и врожденной патологии у детей.

Проведенные исследования позволили определить и рекомендовать региональные предельно-допустимые уровни содержания токсикантов в крови матери и новорожденного в качестве критериев мониторинга (табл.3).

Индивидуальный прогноз вероятности формирования врожденных пороков развития может быть важным дополнительным критерием для объективизации решения врача при выборе дальнейшей тактики: проведение инвазивной диагностики (амниоцентез, кордоцентез и т.пр.), элиминация плода или пролонгирование данной беременности на фоне детоксикационной терапии и реабилитационных мероприятий.

С учетом риска модифицирующего воздействия вредных факторов окружающей среды предложена вероятностная шкала индивидуального прогноза риска рождения детей с врожденными деформациями развития (рис. 3).

Эффективность системы пренатального мониторинга может быть повышена путем расширения его программы дополнительными критериями в соответствии с региональной спецификой и прежде всего, анализом уровней контаминации биосред репротоксикантами.

Схема пренатального мониторинга ВПР для регионов экологического риска может выглядеть следующим образом:

А) Беременные, не имеющие факторов риска развития ВПР проходят скрининговые исследования, предусмотренные для I уровня приказом МЗ РФ № 457:

- при отсутствии эхо-маркеров и аномальных уровней сывороточных маркеров – наблюдаются и родоразрешаются по месту жительства;

- в случае обнаружения аномальных уровней сывороточных маркеров - направляются на II уровень, в перинатальный центр для инвазивной диагностики и цитогенетического исследования. По результатам исследований II уровня – определяется тактика дальнейшего ведения беременной.

В) Беременные, имеющие факторы риска, перечисленные в приказе МЗ РФ № 457, сразу направляются на II уровень, в перинатальный центр для инвазивной диагностики и цитогенетического исследования. По результатам исследований II уровня – определяется тактика дальнейшего ведения беременной.

С) Беременные, имеющие региональные факторы риска развития ВДР, кроме скрининговых исследований, предусмотренных для I уровня приказом МЗ РФ № 457, в сроке гестации 16-20 недель, проходят исследование на содержание региональных токсикантов в биологических средах и исследование уровня карцино-эмбрионального антигена (КЭА):

- при отсутствии эхо-маркеров, аномальных уровней сывороточных маркеров, высоких уровней содержания токсикантов - наблюдаются и родоразрешаются по месту жительства;

- в случае обнаружения эхо-маркеров и (или) аномальных уровней сывороточных маркеров - направляются на II уровень, в перинатальный центр для инвазивной диагностики и цитогенетического исследования;

- в случае обнаружения аномального содержания хотя бы одного из сывороточных маркеров и токсикантной нагрузки также направляются на II уровень;

- в случае обнаружения только токсикантной нагрузки направляются в отделение патологии беременных для проведения лабораторных и функциональных тестов, детоксикационных и элиминационных мероприятий. Родоразрешение этих женщин, целесообразно в условиях перинатального центра с последующим проведением химического контроля биосред матери и ребенка, лабораторных и функциональных тестов. ■

Литература:

1. Андреева М.В. Состояние репродуктивного здоровья женщин и их потомства в регионе с экологически напряженной обстановкой. Журнал акушерства и женских болезней 2000; 3: 29-30.
2. Антипенко Е.Н., Когут Н.Н. Интенсивность мутационного процесса у населения городов с различным уровнем химического загрязнения атмосферы воздуха. Доклады АН СССР.1991;Т.321,1: 206-209
3. Благодатин В.М., Литовская В.А., Неховацка О.О.и соавт. Химические вещества как фактор риска нарушения репродуктивной функции женщин. Журнал акушерства и женских болезней 2000; 3: 33-34.
4. Веккер И.Р., Сетко Н.П., Антоненко Б.Н. Роль факторов окружающей среды в перинатальной патологии. Гигиена и санитария .2001; 3: 29-32
5. Динерман А.А. Роль загрязнителей окружающей среды в нарушении эмбрионального развития. М.: Наука, 1980, 191.
6. Косыкина Е.В., Бонашевская Т.И., Барков Л.В. Система показателей фетоплацентарного комплекса для оценки состояния атмосферы воздуха. Гигиена и санитария .1992; 2:14-17.
7. Лазарев Н.В. Вредные химические вещества в промышленности. Справочник в 3-х томах. Т. П. Л.; Химия ,1971; 480-487, 495-507; Т. III Л.; Химия ,1977; 486-497, 507-522.
8. Линева О.И., Спиридонова Н.В., Цуркан С.В., Грачева О.В. Факторы риска развития экопатологии репродуктивной системы, меры профилактики. Профилактика нарушений репродуктивного здоровья от профессиональных и экологических факторов риска. Матер. Междунар. конгресса. Волгоград, 2004; 237-239.
9. Овощенко Г.Г., Новиков С.М., Рахманян Ю.А., Авалиани С.Л., Бултуева К.А. Основы оценки риска для здоровья населения при воздействии химических веществ, загрязняющих окружающую среду. М.; НИИ ЭЧ и ГОС им. А.Н.Сысина РАМН, 2002: 408.
10. Фесенко М.А. Вопросы химической безопасности для репродуктивного здоровья работающих при социально-гигиеническом мониторинге. Матер. докл. Рос. Науч.-практ. Конф. «Актуальные проблемы материнства в медицине труда». Уфа, 2001; 50-52.