

ВПЛИВ ЕКОПАТОЛОГІЧНИХ ЧИННИКІВ НА СТАН ЗДОРОВ'Я ДІТЕЙ

УДК 612.014.4-053.2-616-092-07-08

**Гнатейко О.З., Лук'яненко Н.С., Акопян Г.Р., Печеник С.О., Ковалів І.Б., Косцик Н.Р.,
Чайковська Г.С.**

ПРИНЦИПИ МЕДИКО-ГЕНЕТИЧНОГО КОНСУЛЬТУВАННЯ СІМЕЙ, ЩО ПРОЖИВАЮТЬ НА ТЕРИТОРІЇ, ЗАБРУДНЕНІЙ СОЛЯМИ ВАЖКИХ МЕТАЛІВ ТА ФТОРУ

Інститут спадкової патології АМН України

ПРИНЦИПИ МЕДИКО-ГЕНЕТИЧНОГО КОНСУЛЬТУВАННЯ СІМЕЙ, ЩО ПРОЖИВАЮТЬ НА ТЕРИТОРІЇ, ЗАБРУДНЕНІЙ СОЛЯМИ ВАЖКИХ МЕТАЛІВ ТА ФТОРУ – Актуальність проблеми екологічно детермінованих захворювань у дітей, що проживають на забруднених територіях, обумовлена виникненням раніше невідомих синдромів. Нами вивчалось захворювання, що уразило 78,00 % дитячого населення одного із шахтарських регіонів Львівської області (м. Соснівка), забрудненого солями важких металів і фтору. Обстежено 248 дітей. Зібрано генеалогічний анамнез, проведено підрахунок частки генетичних і середовищних факторів у виникненні захворювань нирок і щитоподібної залози та коефіцієнту успадкування схильності до цих захворювань, вивчено динаміку частоти та спектр природжених вад розвитку новонароджених, проведено клінічний огляд, ультразвукове дослідження стану внутрішніх органів та ряд лабораторних тестів. Отримані дані порівняли з показниками здорових і хворих на дизметаболичну нефропатію дітей, що проживають в умовно екологічно чистому регіоні (м. Львів). Розробили схему медико-генетичного консультування сімей із забруднених регіонів для запобігання природжених вад розвитку та профілактики маніфестації екопатології в дітей.

ПРИНЦИПЫ МЕДИКО-ГЕНЕТИЧЕСКОГО КОНСУЛЬТИРОВАНИЯ СЕМЕЙ, ПРОЖИВАЮЩИХ НА ТЕРРИТОРИИ, ЗАГРЯЗНЕННОЙ СОЛЯМИ ТЯЖЕЛЫХ МЕТАЛЛОВ И ФТОРА – Актуальность проблемы экологически детерминированных заболеваний у детей, проживающих на загрязнённых территориях, обусловлена возникновением ранее не известных синдромов. Нами изучалось заболевание, поразившее 78,00 % детского населения одного из шахтёрских регионов Львовской области (г. Сосновка), загрязнённого солями тяжёлых металлов и фтора. Обследовано 248 детей. Собран генеалогический анамнез. Подсчитана доля генетических и внешних факторов в возникновении у детей заболеваний почек и щитовидной железы. Определены коэффициент предрасположенности к этим заболеваниям. Изучили динамику частоты и спектра врождённых пороков развития. Проводили клинический осмотр, ультразвуковое исследование внутренних органов и ряд лабораторных тестов. Результаты сравнили с показателями у здоровых и больных дизметаболической нефропатией детей, проживающих в условно чистом регионе (г. Львов). Разработали схему медико-генетического консультирования семей из загрязнённых регионов для предотвращения врождённых пороков развития и профилактики манифестации экопатологии у детей.

PRINCIPLES OF MEDICO-GENETIC CONSULTING OF FAMILIES, LIVING ON THE TERRITORIES, POLLUTED WITH FLUORINE AND SALTS OF HEAVY METALS – The actual problem of ecologically determined diseases in children is stipulated by appearance of new syndromes, which never occurred before. We examined 248 children from the miners' region, polluted with fluorine and salts of heavy metals – Sosnivka, Lviv region. Genealogical anamnesis was collected. We determined the role of both genetic and environmental factors in the manifestation of kidneys and thyroid gland diseases. We also calculated the susceptibility coefficient to these lesions. Frequency of congenital anomalies' in the region was established. All children passed clinical ultrasound examination. Blood and urine laboratory tests were carried out. The results were compared with healthy and ill children with dysmetabolic nephropathy from unpolluted region (Lviv). We developed genetic consulting program for families, living in polluted regions. We believe it'll be helpful in congenital defects' rate decrease and children's ecopathology manifestation prophylaxis.

Ключові слова: діти, екологія, солі важких металів, нефропатії, медико-генетичне консультування.

Ключевые слова: дети, экология, соли тяжёлых металлов, нефропатии, медико-генетическое консультирование.

Key words: children, environmental pollution, salts heavy metals', kidney's disease, genetic consulting.

ВСТУП Надання медико-генетичної допомоги населенню в Україні базується на статті 16 Конституції України, яка вважає обов'язком "...забезпечення екологічної безпеки й підтримання екологічної рівноваги на території України, подолання наслідків Чорнобильської катастрофи – катастрофи планетарного масштабу, та збереження генофонду українського народу" [17,18]. Спрямований вплив на один із об'єктів довкілля викликає зміну стану іншого. Тотальне забруднення атмосферного повітря, ґрунту, питної води і продуктів харчування мутагенами може послужити причиною генетично обумовленої патології, що проявляється вродженими вадами розвитку, цитогенетичними порушеннями у статевих і соматичних клітинах [3].

20,00 % причин, що визначають рівень захворюваності в Україні, пов'язані з несприятливою екологічною ситуацією [24]. Екологічна напруженість в цілому, з урахуванням сукупності екологічних та професійно-виробничих факторів, в поєднанні із стресовими перевантаженнями, за даними ВООЗ, спричиняє до 70-80 % захворювань. Серед багатьох факторів, що впливають на здоров'я людини, вагому позицію займають хімічні чинники. На одного жителя нашої країни припадає 300 кг шкідливих техногенних речовин. Все частіше людині доводиться стикатись з важкими металами, які здатні утворювати високотоксичні металоорганічні сполуки [8, 24]. Таким чином, Україна сьогодні є серед найбільш екологічно несприятливих країн Європи [13, 20, 19].

Здоров'я нації, в першу чергу, визначається станом здоров'я дітей [7]. В останні роки проглядається виражена тенденція до його погіршення. Зростає захворюваність, помітно збільшується частота рецидивів та тяжких хронічних захворювань [14, 23, 16]. Під впливом забруднення довкілля активізуються мутаційні процеси, змінюється спадковість людини. Такі патологічні реакції на зміни в довкіллі отримали назву екогенетичних реакцій [6, 11, 21].

Найбільш ефективним методом профілактики екогенетичних реакцій є медико-генетичне консультування сімей, що проживають на техногенно забруднених територіях [6]. Незважаючи на актуальність проблеми, в нашій державі не проводяться роботи по розробці підходів до медико-генетичного консультування при екологічно детермінованих захворюваннях. Тоді як, від впровадження таких заходів можна очікувати зменшення частоти природжених вад розвитку, зниження рівня дитячої захворюваності, інвалідизації та смертності [2, 11].

Отже, виявлення дітей групи ризику по формуванню екологічно детермінованих захворювань та медико-генетичне консультування з урахуванням сукупного впливу спадковості та факторів, що сприяють маніфестації хвороби, є вкрай актуальним медико-соціальним завданням.

Мета роботи: розробити принципи медико-генетичного консультування сімей в умовах комбінованого забруднення довкілля солями важких металів та фтору на підставі вивчення маркерів індивідуальної чутливості до ксенобіотиків.

Протягом 1995—2001 років серед дитячого населення м. Соснівки (Сокальський район, Львівська область) спостерігалось явище масового ураження емалі зубів. За даними стоматологічних оглядів поширеність гіпоплазії емалі зубів серед школярів складала 78,00 %. Найвищі показники захворюваності відмічались серед дітей 7-12-річного віку – в межах 61-79,40 %. За даними санепідемслужби Львівської області, у водопровідній мережі м. Соснівки виявлено підвищення концентрації фтору, ртуті та свинцю. До вивчення ситуації, що склалася у м. Соснівка, залучили висококваліфікованих спеціалістів – генетиків, гінекологів, популяційних генетиків, педіатрів, біохіміків та інших.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Обстежено 248 дітей віком від 3 до 16 років, що проживають в забрудненому регіоні, та 57 дітей контрольної групи того ж віку з екологічно чистого регіону [4]. Для підрахунку долі генетичних та середовищних факторів у виникненні захворювань нирок та щитоподібної залози в дітей та коефіцієнта успадкування схильності до цих захворювань використовували моделі, запропоновані G. Edward's та D. Falkoner [25, 26]. Зібрано генеалогічний анамнез у 123 сім'ях із м. Соснівки, всього отримано дані про 1655 родичів. Загальнопопуляційну групу контролю склали 40 сімей із незабрудненого регіону, взяті методом випадкової вибірки. Динаміка частоти та спектра природжених вад розвитку вивчалися за даними первинної медико-статистичної документації.

Лабораторні тести, крім загальноклінічних, включали визначення вмісту токсичних металів у сироватці крові за методом атомно-абсорбційної спектроскопії [29], активності альфа-1-антитрипсину в сироватці крові експрес-методом, визначення антитрипсину та антихімотрипсину в крові [10], активності лужної фосфатази, вмісту кальцію, фосфору і магнію в крові [12]. Досліджено рівень імуноглобулінів класів А, М, G за методом Mancini [28] і титр анти-тіл проти тиреоглобуліну за загальноприйнятим методом [1]. Проведено реакцію лейкоцитолізу при наявності солей важких металів за мікрометодом (Майлян Е.А., Прилуцький А.С.) [15]. Визначено вміст середньомолекулярних сполук у сечі за методом Н.І. Габрієлян із співавторами [9], здатність сечі перешкоджати утворенню кристалів оксалатів кальцію, фосфатів кальцію і трипельфосфатів за методикою Юр'євої Е.О. [5]. Визначено добову екскрецію оксалатів, неорганічних фосфатів і сечової кислоти та проведено проби на кальцифілаксію і вміст продуктів перекисного окислення ліпідів в сечі за методикою Вельтищева Ю.Е. [5], а також комплекс тестів на уринолізис (проби на наявність білка, гіпераміноацидурию, кальциурію та глюкозурию) за методикою Гребешевої І.І. [22]. Проведено аналіз препаратів метафазних хромосом з лімфоцитів крові [27]. Згідно з вимогами біоетики "Про проведення лабораторних досліджень біологічного матеріалу" від батьків кожної дитини отримана письмова згода.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Проведені дослідження підтвердили наявність у дітей з м. Соснівка екогенетичної реакції організму на вплив ксенобіотиків. Зокрема, виявлено підвищений вміст солей деяких важких металів у сироватці крові та високу сенсibilізованість до них. В обстежених дітей виявлено гіпофосфат- та гіпомагніємію, знижену активність лужної фосфатази та її кісткового ізоферменту. Цитогенетичні дослідження встановили підвищену частоту хромосомних аберацій хроматидного типу. Ще одним підтвердженням екогенетичної реакції в популяції із забрудненого регіону є достовірне збільшення частоти природжених вад розвитку серед новонароджених в період 1998-2001 рр. порівняно з контролем. Спостерігалось зростання частоти аномалій різних систем: в тому числі серцево-судинної – у 9,7 раза, сечостатевої – в 4,7 раза, кістково-м'язової – в 1,5 раза. Хромосомні аномалії серед новонароджених м. Соснівки зустрічались в 3,8 раза частіше, ніж у контрольній популяції за даний період, сягаючи частоти 50,2 на 10⁴ Н.

Для дітей, які проживають на забрудненій території, характерна сімейна обтяженість за патологією нирок та щитоподібної залози, втягнення в патологічний процес декількох систем організму (сечовидільної, кісткової, серцево-судинної, шлунково-кишкової, ендокринної), наявність ознак хронічної неспецифічної інтоксикації. Виявлені в них ознаки захворювання притаманні синдромам екологічної дезадаптації та ксеногенної інтоксикації. Це підтверджується підвищеним вмістом середньомолекулярних сполук в сечі та порушеннями гуморального імунітету, а також наявністю у дітей дизметаболическої нефропатії з парціальною нирковою недостатністю, гіпоплазії емалі зубів та гіперплазії щитоподібної залози.

Все вищевказане можна розглядати як екогенетичну реакцію організму дітей на забруднення довкілля, що вимагає від нас розробки принципів медико-генетичного консультування сімей з Соснівського регіону.

Отже, пропонуємо наступну трьохетапну схему медико-генетичного консультування сімей із регіону, забрудненого фтором та солями важких металів.

I етап – уточнення діагнозу та виявлення маркерів формування екопатології:

- дільничним педіатрам при формуванні груп дітей високого ризику розвитку екопатології слід пам'ятати, що тяжкі форми гіпоплазії емалі зубів частіше зустрічаються серед дітей з низькою масою тіла при народженні, з пізнім (11-12 міс. та пізніше) прорізуванням зубів, частими захворюваннями бронхолегеневої системи. Природне вигодування сприяє зменшенню частоти тяжких форм гіпоплазії емалі зубів;

- дільничним педіатрам пропонується збирати генеалогічний анамнез у сім'ях дітей, що проживають на території їх дільниці, та заносити його у вигляді схеми у форму № 112/у. У разі наявності в сім'ї хворого на нефропатії та/або тиреопатії родича I ступеня родинності (батьки та рідні сибси), дітей з даної сім'ї слід віднести до групи ризику за формуванням екопатології;

- з метою ранньої діагностики формування екопатології, діти, що проживають на техногенно забруднених територіях, двічі на рік – восени та весною (враховується сезонність ниркових захворювань) – підлягають клінічному огляду з обов'язковою пальпацією щитоподібної залози та параклінічному (в т.ч. лабораторному) скринінг-обстеженню;

- з метою ранньої діагностики екопатології дільничним педіатрам слід враховувати, що ранніми клінічними діагностичними ознаками є прояви загальної неспецифічної інтоксикації, УЗД-ознаки дизметаболії нирок, гіпоплазії емалі зубів I ст. Для лабораторної діагностики ранніх проявів ксеногенної інтоксикації у дітей можна рекомендувати проведення реакцій специфічного "лейкоцитолізу" до солей важких металів, виділення продуктів ПОЛ, ПЛ та середньомолекулярних сполук з сечею та тести уринолізису (фосфатурия, аміноацидурия, глюкозурия, кальциурия), загальний аналіз сечі. Всі згадані скринінг-тести легкі у виконанні, дешеві та достатньо інформативні. Такий підхід дозволить діагностувати екопатологічні зміни на доклінічному етапі та вчасно вжити профілактичні та лікувальні заходи;

- дітей, яким після скринінгового обстеження був встановлений діагноз екопатології, пропонується скеровувати на детальне обстеження в дитячій стаціонар обласного підпорядкування.

II етап – прогнозування виникнення та тяжкості перебігу екогенетичної реакції дитячого організму:

- для прогнозування виникнення екозалежної нефроци тиреопатії у дітей слід пам'ятати, що у разі наявності в сім'ї дитини, хворої на нефропатію, хворого батька чи матері ризик розвитку захворювання у другій дитини зростає до 26,14 та 25,30 %, відповідно. Ризик розвитку нефропатії для сибсів з гіпоплазією емалі зубів збільшується в 5,9 раза, якщо він має хворого на нефропатію рідного брата або сестру.

Це підтверджується розрахунком коефіцієнта успадкування схильності до нефропатій (D. Falkoner), який складає для рідних сибсів 34,00 %. Коефіцієнт успадкування схильності до тиреопатій для рідних сибсів дітей з аутоімунним тиреоїдитом складає 38,80 %. Діти з таких сімей підлягають обов'язковій консультації вузькими спеціалістами (нефрологом, ендокринологом);

– при уточненні прогнозу виникнення екопатології дільничним педіатром слід пам'ятати про більш тяжкий перебіг екопатології у дівчаток;

– при прогнозуванні тяжкості перебігу екопатології у дітей слід враховувати наявність чи відсутність гіпоплазії емалі зубів. Скринінгові огляди дітей дитячими стоматологами необхідно проводити двічі на рік. Втягнення у патологічний процес різних систем організму (сечовивідної, кісткової, ендокринної, ЦНС, шлунково-кишкового тракту) вказує на більш тяжкий перебіг захворювання і є прогностично несприятливою ознакою;

– для оцінки та прогнозування тяжкості перебігу екопатології слід враховувати наступні маркери: активність кісткового ізоферменту лужної фосфатази, рівень фосфору та магнію в сироватці крові, показники реакції "лейкоцитолізу" до солей важких металів, інтенсивність процесів перекисного окислення ліпідів та мембранолізу (поява в сечі продуктів ПОЛ та полярних ліпідів), а також результати тестів уринолізису, екскреції з сечею креатиніну та глікозоаміногліканів, як показники тяжкості мембранодеструктивних змін в клітинах організму.

III етап – у висновку надається інформація про оптимальні методи лікування та профілактики екогенетичних реакцій організму дітей:

– враховуючи патогенез захворювання дітей із забрудненого регіону (процеси мембранодеструкції), клінічну картину – формування в них дизметаболічної нефропатії з парціальною недостатністю нирок за тубулярним типом, яка згодом трансформується у інтерстиціальний нефрит з тотальною нирковою недостатністю, всім дітям з групи ризику доцільно призначати картопляно-капустяну дієту двічі на рік, восени та весною. Для зменшення мембранотоксичної та гіпоксантої дії ксенобіотиків пропонуємо застосовувати комплекс препаратів:

- 1) аевіт 1,5 мг/кг на добу протягом 1-го місяця;
- 2) вітамін В₆ 40-60 мг на добу протягом 1-го місяця;
- 3) рибоксин 10 мг/кг на добу протягом 1-го місяця;
- 4) кверцетин (або пектинові таблетки) 1 таблетка 3 рази на день протягом 1-го місяця.

– контроль ефективності лікування проводити шляхом визначення в сечі середньомолекулярних сполук, АКЗС до фосфатів, екскреції оксалатів та фосфатів, продуктів ПОЛ та полярних ліпідів. Всі методики легкі у виконанні та достатньо інформативні.

ВИСНОВОК Впровадження розробленої схеми медико-генетичного консультування в регіонах із подібними показниками забруднення довкілля дасть можливість знизити частоту природжених вад розвитку, зменшити показники дитячої захворюваності та уповільнити процеси хронізації захворювань. Все це дасть виражений медико-соціальний та економічний ефект.

ЛІТЕРАТУРА

1. А. с. 720009 СРСР, МК³ С01 33/53. Метод визначення титру антитіл проти тиреоглобуліну в пластиковій платі / М.П. Павловський, Н.І. Бойко, А.М. Стефанюк. — 4 с.
2. Баранов А.А. Медицинские и экологические проблемы охраны материнства и детства. — 1997. — С. 32.
3. Бариляк І.Р., Дуган О. М. Еколого-генетичні дослідження в Україні // Цитологія і генетика. — 2002. — №5. — С. 3-10.

4. Бент О.Й. Модуль техногенного навантаження та його застосування в екології // Доповіді Національної академії наук України. — 1995. — № 9. — С.142-143.

5. Биохимическое исследование мочи у детей: Метод. рекомендации / Ю.Е. Вельтищев, А.А. Ананенко, Г.М. Титов и др. — М.: НИИ ПИДХ МЗ РСФСР, 1979. — 51с.

6. Бочков Н.П., Захаров А.Ф., Иванов В.И. Медицинская генетика (руководство для врачей) / АМН СССР. — М.: Медицина, 1984. — 368с.

7. Вельтищев Ю.Е. Экопатология детского возраста // Педиатр. — 1995. — № 4. — С. 26-33.

8. Вредные химические вещества. Природные органические соединения: Изд. справ. энциклопед. типа. Т.7. / Под ред. В.А. Филова, Ю.И. Мусийчука, Б.А. Ивина. — С.Пб.: Изд-во СПХВА, НПО "Мир и семья-95", 1998. — 504 с.

9. Габриелян Н. И. Скрининговый метод определения средних молекул в биологических жидкостях: Метод. рекоменд. — М.: НИИ ПИДХ МЗ РСФСР, 1985. — 22 с.

10. Гудь М.В. Экспрес-метод визначення антитрипсину та антихімоліпсину в крові // Лабор. дело. — 1981. — №4. — С. 27-29.

11. Долина Л.Г. Некоторые аспекты влияния антропогенного загрязнения окружающей среды на здоровье населения (Обзор) // Гигиена и санитария. — 1998. — №3. — С. 48-52.

12. Камышинов В.С. Справочник по клинико-биохимической лабораторной диагностике. В 2 т. — Минск: Беларусь, 2000. — 495с.

13. Кундиев Ю. И., Нагорная А.М., Кальниш В.В. Структурный анализ формирования здоровья населения Украины в экологических неблагоприятных условиях // Журн. АМН України. — 2003, Т.9, №1. — С.93-104.

14. Майданик В. Г. Перспективы розвитку клінічної педіатрії в XXI столітті // Педіатрія, акушерство та гінекологія. — 2002. — № 1. — С. 8-12.

15. Майлян Э.А., Прилуцкий А.С. Модификация определения специфического лизиса лейкоцитов in vitro // Лабораторное дело. — 1991. — №6. — С.34-36.

16. Мороз В.М., Сергета І.В. Проблеми корекції функціонального стану організму дітей, підлітків та молоді з хронічними соматичними захворюваннями: психофізіологічні та психогігієнічні аспекти // Журнал АМН України. — 2003. — Т.9, №1. — С.105-122.

17. Москаленко В.Ф. Правова і організаційна основа надання медико-генетичної допомоги населенню в Україні // Тези доповідей III з'їзду медичних генетиків України, Львів, 2-4 жовтня 2002 р. — Львів: ІСП АМНУ, 2002. — С. 13.

18. Москаленко В.Ф. Стан та формування нормативно-правової бази охорони здоров'я України (1992-1999 рр.) // Проблеми екології та медицини. — 2000. — Т. 4, № 1. — С. 3-6.

19. Омельченко Е.М., Тимченко О.І., Карташова С.С. Мультифакторіальні захворювання: вклад генетичної компоненти в захворюваність бронхіальною астмою // Тези доповідей III з'їзду медичних генетиків України, Львів, 2-4 жовтня 2002 р. — Львів: ІСП АМНУ, 2002. — С. 32.

20. Сердюк А. М., Тимченко О. І. Генетичні процеси в популяціях України і їх вплив на здоров'я населення // Тези доповідей III з'їзду медичних генетиків України, Львів, 2-4 жовтня 2002 р. — Львів: ІСП АМНУ, 2002. — С. 15.

21. Сердюк А.М., Бариляк І.Р., Горбань Е.М. Стан та перспективи розвитку пріоритетного наукового напрямку "Охорона навколишнього середовища" // Лікарська справа. — 1998. — №4. — С. 6.

22. Скрининг-тесты в педиатрии / Под ред. И. И. Гребешевой. — К., 1985. — 30 с.

23. Транковская Л.В. Комплексная оценка состояния здоровья детей и реабилитация в условиях современного крупного промышленного города: Автореф. канд. мед. наук. — Владивосток, 1998. — 23 с.

24. Трахтенберг И. М. Приоритетные аспекты проблем медицинской экологии в Украине (взгляд токсиколога). — http://www.medved.kiev.ua/archiv_mg/1_98.htm.

25. Edward's G.H. The simulation of mendelism // Acta Genet. Statist. Med. — 1960. — Vol. 10. — P. 63-70.

26. Falconer D.S. The inheritance of liability to certain diseases, estimated from the incidence among relatives // Ann. of Human Genetics. — 1965. — Vol. 29, N1. — P. 51-76.

27. Hungerford D. A. Leucocytes cultured from small inocula of whole blood and the preparation of metaphase chromosomes by treatment with hypotonic KCl // Stain Techn. — 1965, v. 40. — P. 333-338.

28. Mancini G., Nash D.R., Heremans I.R. Further studies on single radial immunodiffusion. Quantitative analysis if related and unrelated antigens // Immunochemistry. — 1970. — P. 261-264.

29. Sznajd J. Biochemia kliniczna w praktyce lekarskiej. — Warszawa: PZWL, 1983.