

**Особенности эндокринных
нарушений у детей на
территориях с загрязнением
атмосферного воздуха
органическими соединениями
(бензол, фенол, бенз(а)пирен)**

Лужецкий Константин Петрович

к.м.н., зав. клиникой экозависимой и производственно обусловленной патологии ФБУН «ФНЦ МПТ УРЗН» Роспотребнадзора

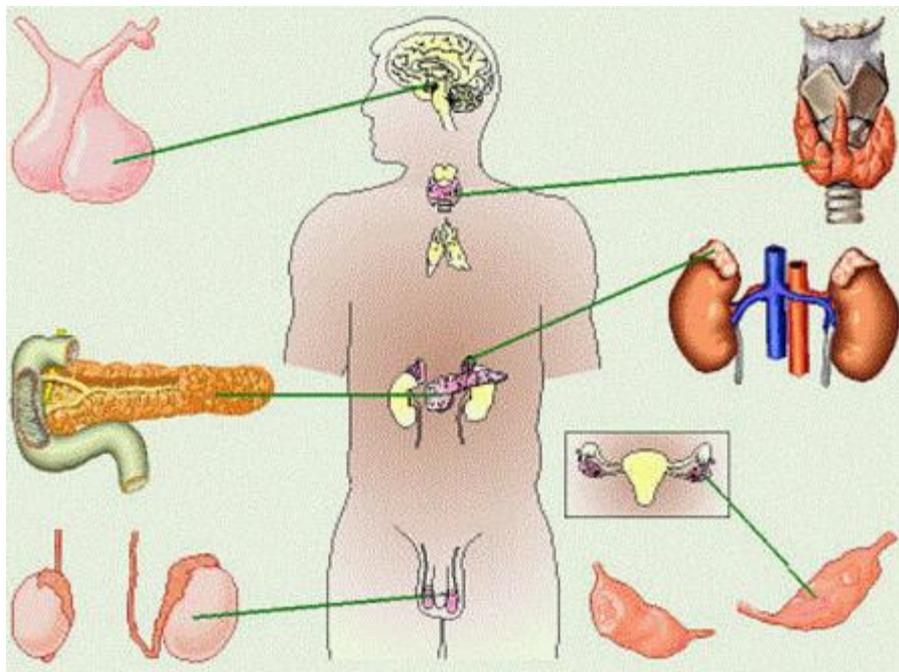
АКТУАЛЬНОСТЬ

На **31** территории Российской Федерации отмечается превышение общероссийских показателей распространенности у детей общей (**до 2,2 раз**) и впервые выявленной эндокринной патологии (**до 2,8 раз**) относительно среднероссийских показателей.

Наиболее высокие темпы роста регистрируются на территориях РФ со стабильно высоким уровнем техногенного загрязнения среды обитания, где за последние 5 лет показатель заболеваемости детей увеличился на **17,6%**, достигнув **73,9‰**, что превышает федеральный уровень в 1,8 раза (**40,3‰**).

АКТУАЛЬНОСТЬ

Среди химических техногенных факторов, формирующих загрязнение крупного промышленного города, на фоне сниженной обеспеченности эссенциальными микроэлементами (йод, цинк) наиболее серьезную угрозу для формирования **эндокринной патологии, нарушений гормоногенеза и процессов развития**, при хроническом ингаляционном воздействии, представляют органические соединения (**бензол, фенол и бенз(а)пирен**).



Ароматические углеводороды: бензол, толуол

Критический орган/система	Диагностический показатель
Гипофункция коры надпочечников с нарушением и угнетением гипоталамической регуляции	↓ уровня кортизола в крови и в моче
Гипер- (гипо-)функция щитовидной железы	↑↓Т4 св., ↑↓ТТГ, УЗИ щитовидной ж.
Нарушение углеводного обмена	Сахарная кривая (патологический тип гликемической кривой). Глюкоза в сыворотке ↓
Изменения (жирового) энергетического обмена	Лептин в сыворотке крови
Нарушение белкового обмена	Общий белок в сыворотке крови и альбумины ↓
Нарушение антиоксидантной функции глутатионовой системы	↓Глутатионпероксидазы в сыворотке крови
Нарушение конъюгационно-элиминационной функции глутатионовой системы	↓Глутатион-S-трансферазы в сыворотке крови
Нарушение антиоксидантных процессов на внеклеточном уровне	↓уровня супероксиддисмутазы в сыворотке
Активация окислительных процессов на уровне мембраны клеток	↑Гидроперекисей липидов в сыворотке, ↑МДА
Снижение функции половых желез, снижение либидо, нарушение менструального цикла (олигодисменорея)	Жалобы, анамнез, клиника

Полициклические углеводороды: бенз(а)пирен

Патология иммунной системы	Иммунограмма, клиника
Процессы развития	Жалобы, анамнез, стигмы, физическое развитие
Онкозаболевания	Жалобы, анамнез, онкомаркеры

*- Р.2.1.10.1920-04 «Руководство по оценке риска для здоровья населения при воздействии химических веществ, загрязняющих окружающую среду».

** Воздействие на организм человека опасных и вредных экологических факторов. Метрологические аспекты: В 2-х томах / Под ред. Л.И. Исаева. М.: ПАИМС, 1997. – 512 с.

Макет исследования

■ Группу наблюдения составили **190** детей в возрасте **3-7 лет** ($5,4 \pm 0,26$ лет), **45,8%** всех обследованных детей – мальчики и **54,2%** – девочки.

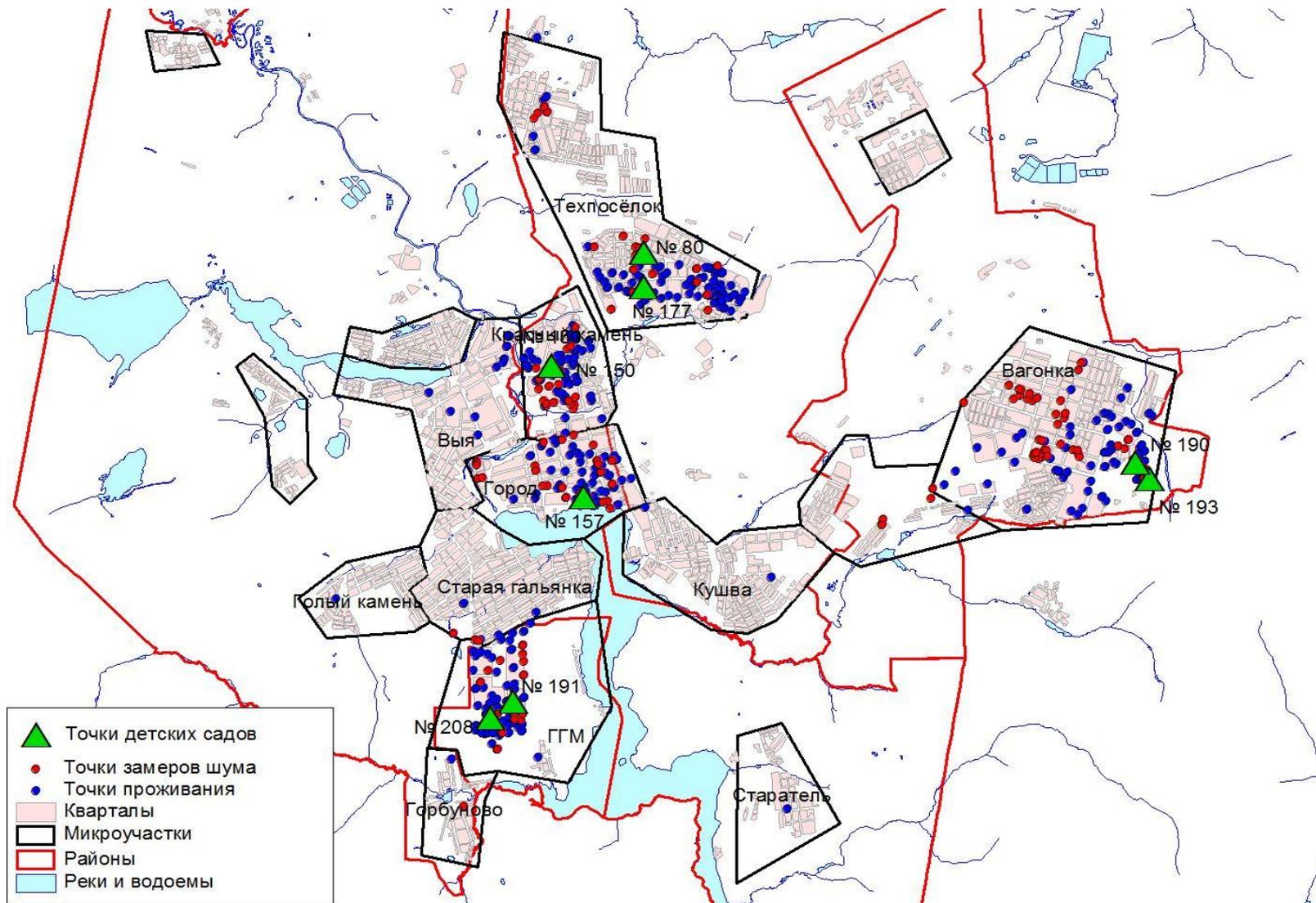
В зависимости от коэффициентов опасности (НҚ), формируемых аэрогенным поступлением углеводородов (фенол, бензол, бенз(а)пирен), все обследованные дети были разделены на группы:

1) **92 человека**, проживавших на границе промышленного района (НҚ **0,23-0,61-0,79**) – группа наблюдения № 1;

2) **98 человек**, проживавших в районе промышленного центра (НҚ **0,24-1,41-1,45**) – группа наблюдения № 2;

■ Группу сравнения составили **94 ребенка** в возрасте **3-7 лет** ($5,5 \pm 0,09$ лет), проживавших в условно чистом районе города (НҚ **0,09-0,43-0,9**), при этом **43,6%** всех обследованных детей – мальчики и **56,4%** – девочки.

Территории исследования, места проживания детей и расположения детских садов



Оценка качества среды обитания детского населения

- В атмосферном воздухе районов наблюдения, находящихся в зоне влияния промышленных объектов, содержание бензола, фенола и бенз(а)пирена в 1,35-4,1 раза превышало предельно-допустимые концентрации (ПДКм.р/с.с.) ($p \leq 0,05$).

Содержание химических веществ в атмосферном воздухе промышленного центра в 2008-2012 гг. по данным натуральных замеров, доли ПДК м.р./ ПДК с.с.

Вещество / район	Территория групп наблюдения	
	№1	№2
Бензол	1,4 / 0,25	-
Фенол	4,1 / 0,67	2,8 / 0,87
Бенз(а)пирен	- / 0,77	- / 1,35

Оценка риска

- По результатам экстраполяции данных натуральных исследований было установлено наличие неприемлемого хронического риска нарушения здоровья детей **при воздействии бенз(а)пирена и бензола до 1,45 (HQ)**

Значения коэффициентов опасности (HQ) в условиях хронического аэрогенного поступления загрязняющих веществ, по данным натуральных исследований и аппроксимации натуральных и расчетных данных

Вещество/район	Группа наблюдения		Группа сравнения
	№1	№2	
Бензол	0,78 / 0,61	- / 1,41	- / 0,43
Фенол	0,33 / 0,23	0,50 / 0,24	- / 0,09
Бенз(а)пирен	0,75 / 0,79	1,45 / 1,45	- / 0,94

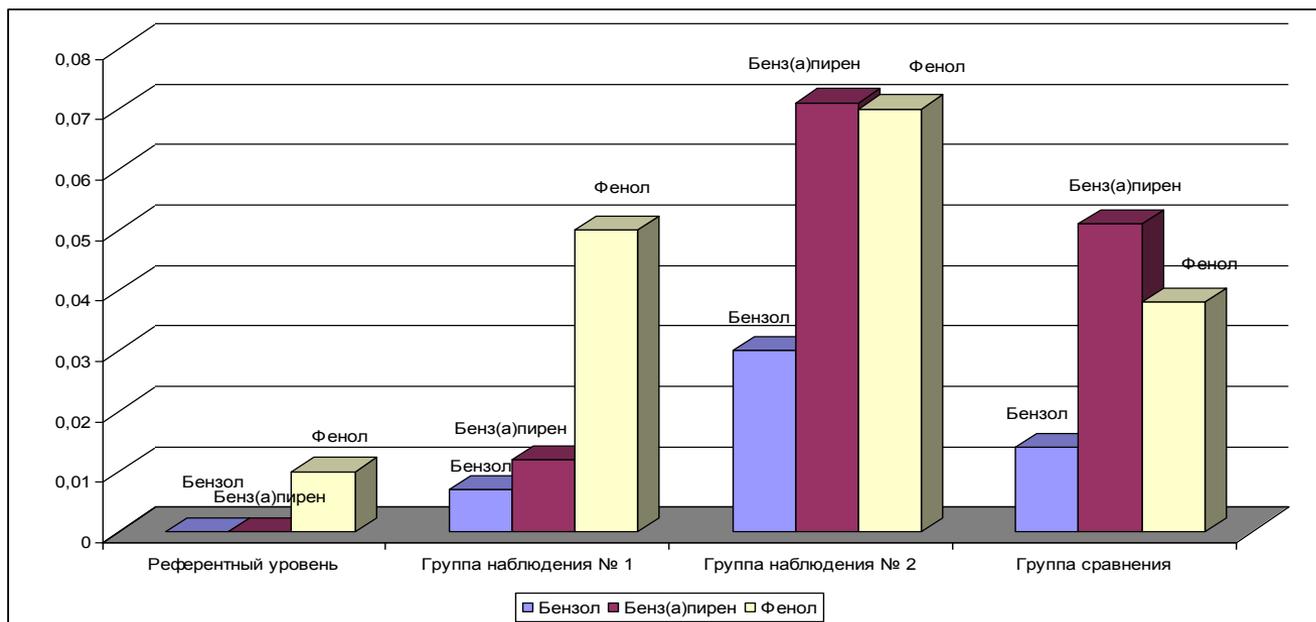
Оценка риска

- Воздействие исследованных веществ формировало индексы опасности для эндокринной системы и гармоногенеза на уровне **1,7-2,38 (HI)**, нарушений процессов развития – **2,23-3,2 (HI)**

Значения индексов опасности (HI) для гармоногенеза и процессов развития при хроническом аэрогенном поступлении загрязняющих веществ

Критические органы и системы	Группа наблюдения		Группа сравнения
	№1	№2	
Эндокринная система и гармоногенез	1,7	2,38	2,36
Процессы развития	2,23	3,2	1,56

Химико-аналитические исследования



Среднегрупповые показатели содержания химических веществ в крови детей

Вещество	Референтный уровень	Группа наблюдения		Группа сравнения
		№1	№2	
Бензол	0,0±0,0	0,0007±0,0006	0,003±0,001^{*,**}	0,0014±0,0006
Бенз(а)пирен	0,0	0,0000012	0,0000071^{*,**}	0,0000051
Фенол	0,01±0,0037	0,056±0,02^{*,**}	0,07±0,01^{*,**}	0,038±0,008
Цинк	7,00±0,014	3,07±0,128^{*,**}	3,32±0,122[*]	3,19±0,11

* достоверность различия с референтным уровнем, $p \leq 0,05$

** достоверность различия с группой сравнения, $p \leq 0,05$

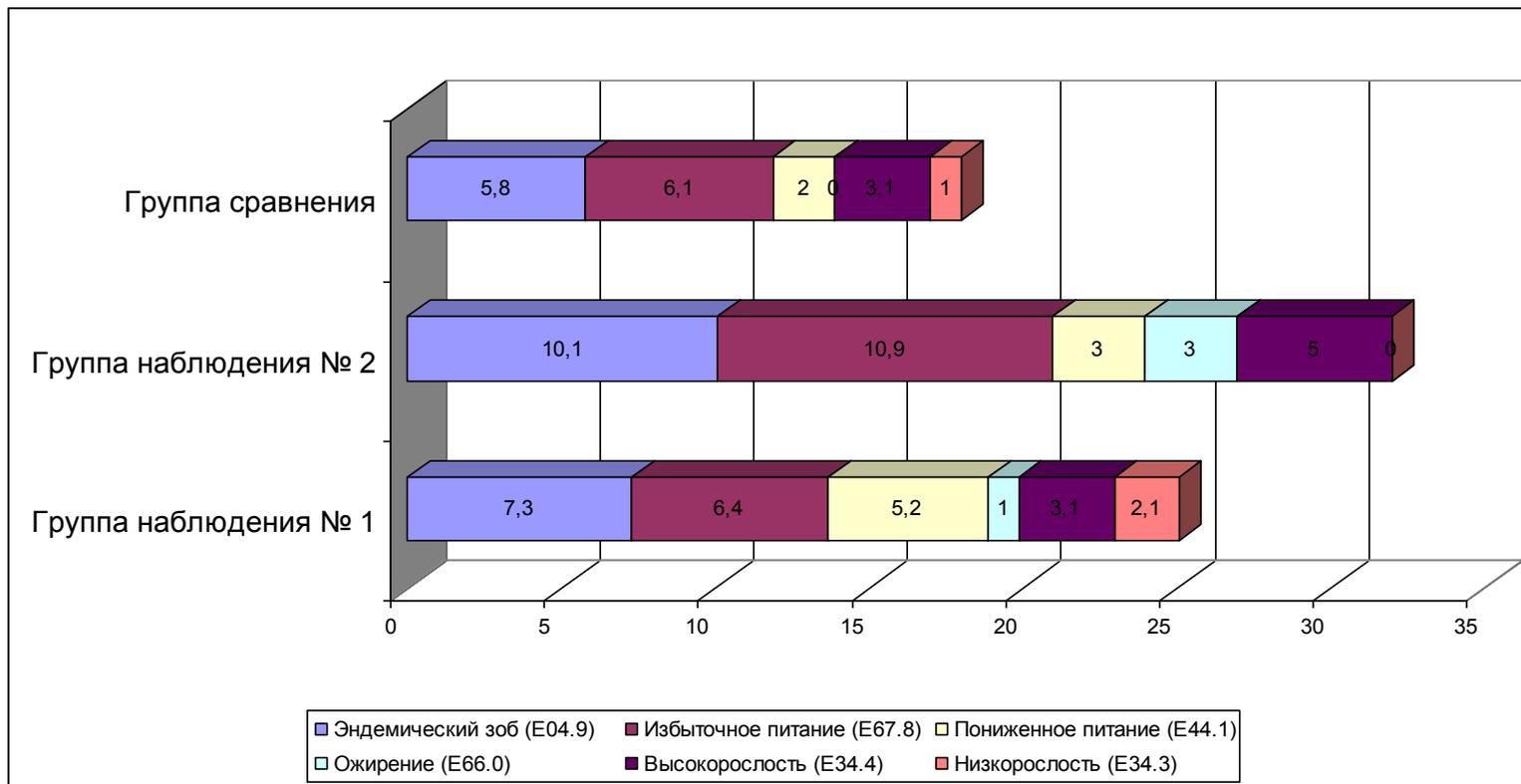
Реализация хронического неканцерогенного риска на здоровье детского населения, в условиях воздействия геотехногенных химического факторов

- Патология **эндокринной системы** в общей структуре выявленных заболеваний в группах наблюдения занимала **5 ранговое место** и диагностировалась **в 1,6 раз чаще (28,05%)**, чем в группе сравнения (18,0%, $p=0,037$). Наиболее высокий уровень эндокринной патологии выявлен в группе наблюдения **№ 2 – 31,0%** ($p=0,02$).

Заболевания эндокринной системы у детей исследуемых районов, %

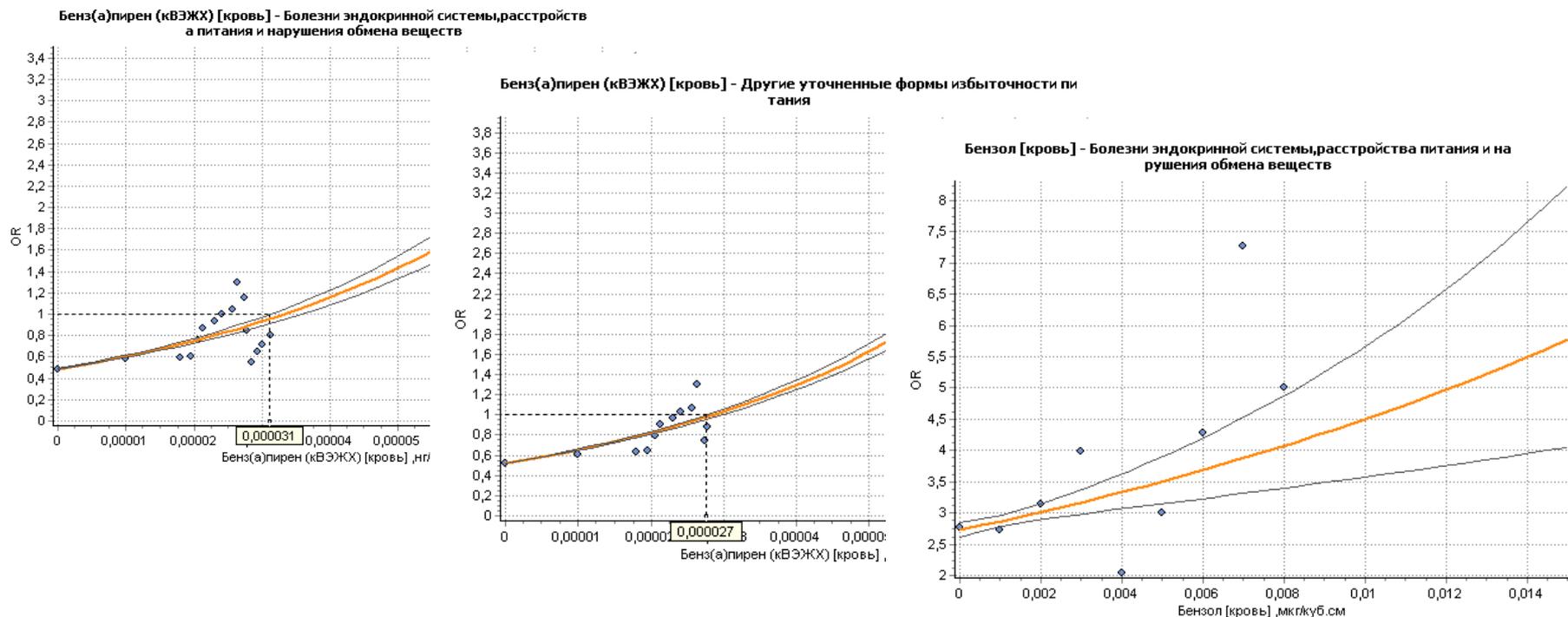
Нозология	Группа наблюдения		Группа сравн.	Достоверность отличия	
	№ 1	№ 2		p1	p2
Эндемический зоб (E04.9)	7,3	10,1	5,8	0,74	0,05
Избыточное питание (E67.8)	6,4	10,9	6,1	0,81	0,05
Пониженное питание (E44.1)	5,2	3,0	2,0	0,05	0,51
Ожирение (E66.0)	1,0	3,0	0,0	0,49	0,05
Высокорослость (E34.4)	3,1	5,0	3,1	0,67	0,37
Низкорослость (E34.3)	2,1	0,0	1,0	0,49	0,49
Всего	25,1	31,0	18,0	0,17	0,02

Анализ структуры эндокринной патологии



- В качестве приоритетных нозологических форм в группах наблюдения выявлены: **эндемический зоб (E04.9)** у 7,3-10,1%, **избыточное питание (E67.8)** у 6,4-10,9% и **ожирение (E66.0)** 1,0-3,0%, в 1,3-1,8 раза чаще, чем в группе сравнения ($p \leq 0,05$).

Реализация хронического неканцерогенного риска на здоровье детского населения, в условиях воздействия геотехногенных химического факторов



Параметры моделей связи нозологий и классов заболеваний эндокринной системы у детей с химическими факторами среды обитания

Параметры моделей	b0	b1	R ²	F	p
Бензол – Болезни эндокринной системы	-2,759	342,4	0,766	344,87	0,00
Бенз(а)пирен – Болезни эндокринной системы	-1,877	655,7	0,312	132,91	0,00
Бенз(а)пирен – Избыточное питание (E67.8)	2,644	133,1	0,637	509,66	0,00

Состояние окислительного гомеостаза в условиях воздействия геотехногенных химического факторов

- Уровень **гидроперекиси липидов** в сыворотке крови детей групп наблюдения № 1,2 в среднем составлял $350,8 \pm 36,1 - 383,44 \pm 46,16$ мкмоль/дм³, что **в 1,4-1,5 раза превышало** аналогичный показатель в группе сравнения ($p=0,000$). Содержание **малонового диальдегида** в плазме крови обследованных детей групп наблюдения в среднем составляло $3,5 \pm 0,2 - 3, \pm 0,1$ мкмоль/см³, что **в 1,3 раз превышало** аналогичный показатель в группе сравнения ($2,75 \pm 0,14$ мкмоль/см³, $p=0,000$).

Результаты исследования окислительного гомеостаза у детей групп исследования, $M \pm m$

Показатель	Норма		Группа наблюдения		Группа сравнения	P1	P2
	Low	High	№1	№2			
Гидроперекиси липидов, мкмоль/дм ³	0,0	350,0	383,4±46,2	350,8±36,1	250,4±26,5	<i>0,00</i>	<i>0,00</i>
МДА, мкмоль/см ³	1,8	2,5	3,5±0,2	3,6±0,1	2,75±0,1	<i>0,00</i>	<i>0,00</i>

p1 – достоверность различий группы наблюдения № 1 с группой сравнения
 p2 – достоверность различий группы наблюдения № 2 с группой сравнения

Состояние антиокислительных процессов в условиях воздействия геотехногенных химического факторов

- Уровень **антиоксидантной активности сыворотки** в среднем по группам наблюдения составил $32,3 \pm 1,4 - 31,8 \pm 1,5\%$, что **в 1,1-1,2 ниже** физиологической нормы и показателя группы сравнения ($36,6 \pm 1,7\%$) ($p=0,001$).
- При этом в группе наблюдения № 1 в 31,8% проб выявлена **повышенная в 1,5 раза** относительно группы сравнения активность **глутатионпероксидазы** ($51,4 \pm 9,4$ нг/см³) ($p=0,001$).
- Среднее содержание **супероксиддисмутазы** в сыворотке крови ($72,3 \pm 11,2$ нг/см³) **в 1,4 раза превышало** аналогичный показатель в группе сравнения ($51,8 \pm 4,9$ нг/см³, $p=0,001$).
- При этом в группе наблюдения № 2 в 16,7% проб уровень супероксиддисмутазы **определялся ниже предела физиологической нормы** ($42,0 \pm 6,1$ нг/см³), **в 1,2 раза ниже** значения группы сравнения

Результаты исследования антиоксидантной активности у детей групп исследования, $M \pm m$

Показатель	Норма		Группа наблюдения		Группа сравнения	P1	P2
	Low	High	№1	№2			
АОА, %	36,2	38,6	32,3±1,4	31,8±1,5	36,6±1,7	0,00	0,01
Глутатионпероксидаза, см ³	27,5	54,7	51,4±9,4	33,9±5,4	33,5±5,3	0,00	0,91
Супероксиддисмутаза, нг/см ³	45,9	98,3	72,3±11,2	42,0±6,1	51,9±4,9	0,00	0,05

p1 – достоверность различий группы наблюдения № 1 с группой сравнения
 p2 – достоверность различий группы наблюдения № 2 с группой сравнения

Состояние антиокислительных процессов в условиях воздействия геотехногенных химического факторов

- У детей групп наблюдения установлена достоверная причинно-следственная связь: вероятности повышения **уровня гидроперекиси липидов** в крови ($R^2=0,41$; $F \leq 46,7$ $p=0,000$) и **малонового диальдегида** в плазме крови ($R^2=0,25$; $F \leq 46,7$ $p=0,000$) при повышенном содержании **бензола**, повышения активности глутатионпероксидазы и супероксиддисмутазы в сыворотке крови при повышенном содержании в крови **фенола** ($R^2=0,17$ - $0,78$; $8,13 \leq F \leq 314,18$; $p=0,000$ - $0,026$).

Параметры моделей зависимости показателей окислительного гомеостаза и антиоксидантной активности от уровня химических веществ в крови детей

Маркер экспозиции (кровь)	Маркер эффекта	Параметры модели		Коэф. детерминации (R^2)	p
		b_0	b_1		
Фенол	Глутатионпероксидаза	-3,944±0,0	33,108±3,4	0,78	0,000
	Супероксиддисмутаза	-2,636±0,0	4,843±2,4	0,17	0,026
Бензол	Гидроперекиси липидов	-2,859±0,0	257,226±141,7	0,41	0,000
	Малоновый диальдегид	-0,932±0,0	139,832±82,2	0,25	0,000

Состояние тиреоидного гомеостаза в условиях воздействия геотехногенных химического факторов

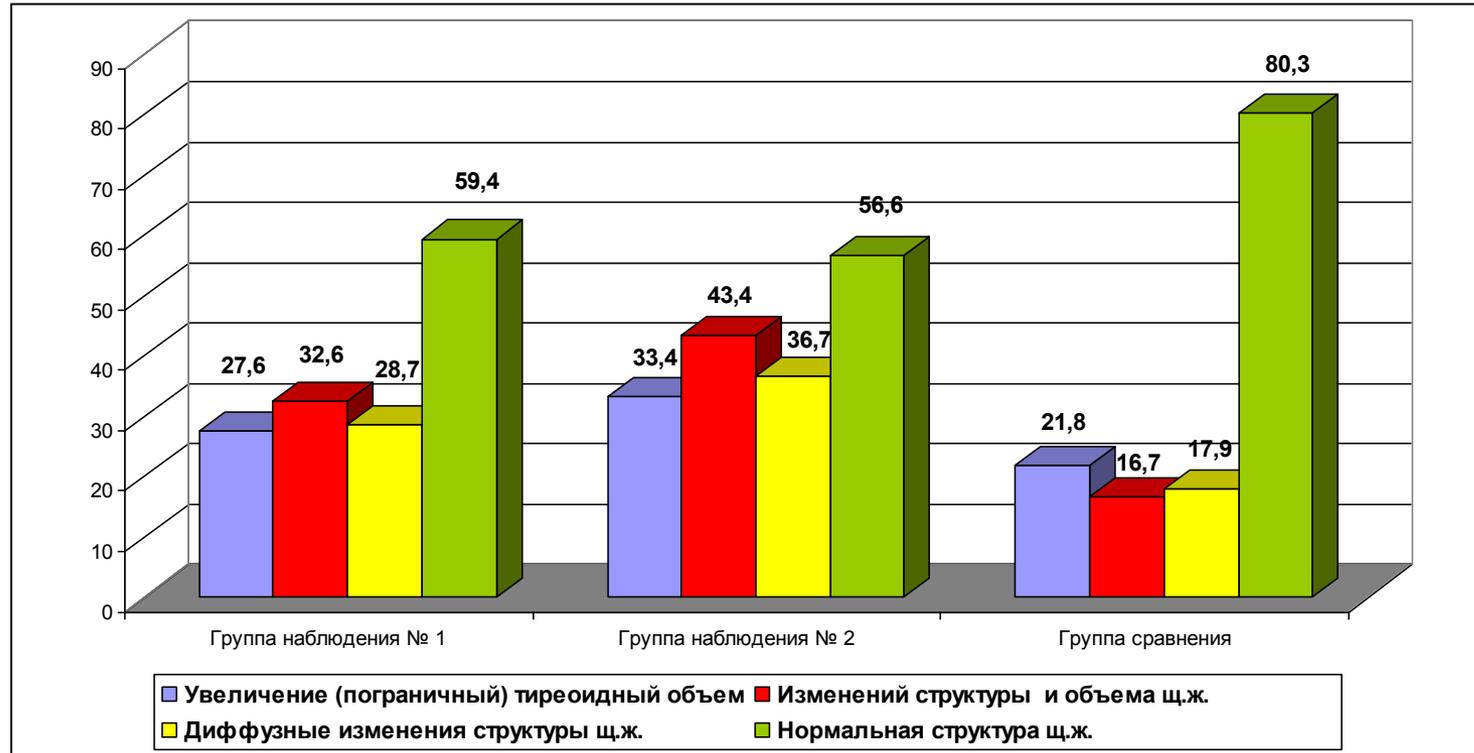
- Содержание гормонов гипофизарно-тиреоидной системы (Т4 свободного – $16,4 \pm 1,1 - 16,6 \pm 0,5$ пмоль/л и ТТГ – $1,2 \pm 0,2 - 1,8 \pm 0,1$ мкМЕ/см³), антител к ТПО ($1,9 \pm 0,5 - 3,0 \pm 3,6$ МЕ/см³), у всех детей находилось в пределах нормативных значений, при этом уровень **свободного тироксина** в группах наблюдения **в 1,2 раза был достоверно ниже** группы сравнения – $18,6 \pm 0,5$ пмоль/л ($p \leq 0,05$).
- В группах наблюдения №1 выявлен **недостаточный уровень йодного обеспечения** ($8,47 \pm 2,2$ мкг/100см³), **экскреция йода с мочой снижена в 1,5 раза** относительно группы сравнения ($12,4 \pm 3,5$ мкг/100см³), **в 1,2 раза относительно физиологической нормы**.
- При оценке уровня йодного дефицита **пониженное содержание йода в моче выявлено у 75,0-90,0%** обследованных детей при 44,4% в группе сравнения ($p = 0,016 - 0,027$).

Результаты исследования гормонального гомеостаза и антител к ТПО, $M \pm m$

Показатель	Норма		Группа наблюдения ($M \pm m$)		Группа сравнения
	Low	High	№1	№2	
Т4 свободный, пмоль/л	10,0	25,0	$16,6 \pm 0,5^*$	$16,4 \pm 1,1^*$	$18,6 \pm 0,5$
ТТГ, мкМЕ/см ³	0,3	4,0	$1,4 \pm 0,1$	$1,2 \pm 0,2^*$	$1,6 \pm 0,1$
Антитела к ТПО, МЕ/см ³	0,0	30,0	$1,9 \pm 0,5$	$3,0 \pm 3,6$	$2,9 \pm 1,0$
Йод в моче, мкг/100см ³	10,0	50,0	$8,47 \pm 2,2^*$	$10,6 \pm 2,7$	$12,4 \pm 3,5$

* – достоверность различий показателей с группой сравнения ($p \leq 0,001 - 0,05$)

Результаты УЗИ щитовидной железы



- Ультразвуковое исследование щитовидной железы выявило в группах наблюдения изменения структуры и объема органа у 32,6-43,4% обследованных детей, диффузные изменения структуры щитовидной железы у 28,7-36,7%, что в 1,7-2,4 раза больше, чем в группе сравнения (16,7-17,9%, $p=0,00-0,079$).
- Установлены достоверные причинно-следственные связи вероятности понижения йода в моче при повышенном содержании фенола в крови ($R^2=0,14-0,39$, $F=12,01-45,53$; $p = 0,000-0,002$).

ВЫВОДЫ:

- 1. Таким образом, у детей, проживающих на территориях с загрязнением атмосферного воздуха органическими соединениями оказывающими воздействие на **гормоногенез, антиоксидантный статус и процессы развития** в условиях сниженной обеспеченности эссенциальными микроэлементами (йод, цинк) патология эндокринной системы диагностируется **в 1,6 раз чаще**, чем на территориях санитарно-гигиенического благополучия.
- 2. В условиях комбинированного струмогенного воздействия в основе формирования тиреоидной патологии лежат механизмы, связанные **с активизацией процессов свободно-радикального окисления и последующим нарушением антиоксидантной защиты.**
- 3. Установлены и подтверждены достоверные **причинно-следственные связи** выявленных нарушений с повышенным содержанием в крови детей **бензола, фенола и бенз(а)пирена.**
- 4. Дети, проживающие на данных территориях, нуждаются в дополнительном наблюдении врача педиатра и эндокринолога, **проведении целевых, патогенетически обоснованных программ профилактики и реабилитации.**



БЛАГОДАРЮ ЗА ВНИМАНИЕ