

УДК 61.616.08

## СТРУКТУРА ИНДИВИДУАЛЬНОГО И ГРУППОВОГО ЗАКЛЮЧЕНИЯ ПО РЕЗУЛЬТАТАМ ОБСЛЕДОВАНИЯ ЧЕЛОВЕКА С ОПРЕДЕЛЕНИЕМ БИОМАРКЕРОВ ЭКСПОЗИЦИИ К ХИМИЧЕСКИМ ЗАГРЯЗНИТЕЛЯМ, ГАРМОНИЗИРОВАННАЯ С МЕЖДУНАРОДНЫМИ ТРЕБОВАНИЯМИ

Ильченко И.Н., Карташева А.Н.

ГБОУ ВПО «Первый Московский Государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России», Москва, e-mail: irinailchenko9@gmail.com

Всемирной организацией здравоохранения в сотрудничестве с Европейскими организациями была разработана структура индивидуального и группового заключения для оценки пренатального воздействия ртути и ряда других токсичных металлов. Проведена адаптация структуры заключений к условиям России на случайной представительной выборке из рожениц в 6 роддомах Московской области. Оценка воздействия ртути на женщин –рожиц основывалась на соотношении фактической концентрации биомаркера воздействия в информативном биосубстрате с допустимыми и безопасными для здоровья уровнями, разработанными международными организациями и некоторыми национальными агентствами. В случае превышения допустимых уровней воздействия, женщинам давались профилактические рекомендации: в том числе по ограничению потребления отдельных видов рыбы и моллюсков, которые в наибольшей степени накапливают метилртуть. Формат агрегированных данных для органов управления здравоохранением и других заинтересованных ведомств включал популяционные оценки: долю женщин с концентрациями биомаркеров, превышающими допустимые уровни; а также 90 и 95 процентиля распределения биомаркера для формирования региональных референтных значений.

**Ключевые слова:** биомониторинг человека, оценка воздействия, биомаркеры воздействия, ртуть, профилактика

## THE STRUCTURE OF INDIVIDUAL AND GROUP REPORTS ON THE RESULTS OF EXPOSURE BIOMARKERS CONCENTRATIONS DETERMINED IN HUMAN TISSUES, HARMONIZED WITH THE INTERNATIONAL REQUIREMENTS

Ichenko I.N., Kartasheva A.N.

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, e-mail: irinailchenko9@gmail.com

The World Health Organization in collaboration with some European organizations developed the structure of individual and group reports to assess prenatal exposure to mercury and several other toxic metals. Adaptation of the structure of the reports to the conditions of Russia was carried out on a random representative sample of women in birth in the maternities of Moscow Region. For the assessment of the impact of mercury on women the actual concentration of exposure biomarkers in informative biotissues were compared with safe health levels developed by international organizations and some national agencies. In case of exceeding the permissible exposure levels, the women were given preventive recommendations: including to limit the consumption of certain types of fish and shellfish that accumulate methylmercury. The format of the aggregated data to health authorities and other interested agencies included population estimates: the proportion of women with concentrations of biomarkers that exceed permissible levels; as well as 90 and 95 percentile of the distribution of the biomarker for the formation of regional reference values.

**Keywords:** human biomonitoring, exposure assessment, exposure biomarkers, mercury, prevention

В последнее время для диагностики состояния здоровья в напряженной среде обитания стала широко применяться методология биологического мониторинга человека (БМЧ) [3]. БМЧ характеризует общее содержание вредных веществ и их метаболитов в организме человека, получаемых из всех источников экспозиции. Применение этого подхода к оценке экспозиций растёт в Европе и во всем мире, расширяется перечень мониторируемых биомаркеров воздействия в рамках различных информационных систем по окружающей среде и здоровью населения [3, 8, 10]. Помимо этого, совершенствуется и методология БМЧ. Так, Центром по окружающей среде и охране здоровья ЕРБ ВОЗ, в тесном сотрудничестве с Консорциумом для проведения биомониторинга человека в европейском масштабе (CORHES/DEMOCORHES), был разработан проект стандартной методологии, включаю-

щей в себя набор биомаркеров воздействия и стандартную методологию обследования в родильных домах с целью оценки пренатальной экспозиции к ртути [3, 4]. Стандартная методология включала рекомендации для разработки дизайна обследований среди родильниц и рожениц, как в общем населении, так и на загрязнённых территориях; по выбору роддомов, набору женщин и сбору данных; содержала опросники для участниц обследования; стандартные процедуры отбора, хранения, подготовки биологических образцов (волос, мочи женщины и пуповинной крови); стандартные процедуры лабораторных анализов для определения биомаркеров воздействия; процедуры обеспечения качества/контроля качества аналитических работ; рекомендации по обработке и статистическому анализу данных, обучению персонала, представлению индивидуальных и обобщенных результатов об-

следования и интерпретации данных, а также по этическим аспектам БМЧ [3, 4].

В нашей стране отдельными научными коллективами также выполняются БМЧ исследования для оценки экспозиции наиболее чувствительных групп населения к стойким органическим загрязнителям, тяжелым металлам, другим. Однако, зачастую, получаемые результаты обладают низкой доказательностью и несопоставимы между собой из-за существенных различий в методологии их проведения, оценке уровня воздействия и ущерба здоровью, рекомендациях по профилактике эколого-зависимых изменений здоровья. С учетом изложенного, представляется актуальным разработка единых подходов к интерпретации результатов БМЧ, представлению информации по уровням воздействия и ее оценке, гармонизированных с международными требованиями.

#### Цель исследования

Адаптировать к условиям РФ форматы индивидуальных и групповых заключений для информирования о результатах БМЧ и оценке уровня воздействия некоторых токсичных металлов на примере воздействия ртути.

#### Материалы и методы исследования

В ходе пилотного исследования 120 рожениц из 6 родовых Московкой области была использована стандартная методология ВОЗ для изучения воздействия ртути и некоторых других тяжелых металлов (кадмия, свинца и мышьяка) в раннем периоде жизни ребенка [1]. Программа обследования женщин была одобрена локальным этическим комитетом Первого МГМУ им И.М. Сеченова (№ протокола 09–13 от 11.09.2013). Для индивидуального информирования женщин, а также органов управления здравоохранением и Роспотребнадзора были использованы стандартные формы заключений, адаптированные к российским условиям. Допустимые уровни и референтные значения биомаркеров воздействия в организме человека основывались на подходах, использовавшихся в рамках проекта COPNES/DEMOCOPNES в 27 Европейских странах [4, 8].

Оценка экспозиционных воздействий для спектра изучаемых биомаркеров в раннем периоде жизни ребенка базировалась только на информативных биосредах, исходя из существующего уровня знаний. Так, для органических форм ртути информативной средой являются волосы и кровь; для неорганических форм ртути – моча; для свинца – кровь; для кадмия и мышьяка – моча [3, 10]. Структура индивидуального заключения для женщин-рожениц, принимавших участие в обследовании, включала ФИО женщины, фактическое содержание биомаркера в биосубстрате, информацию о допустимых и безопасных для человека уровнях воздействия и о референтных значениях биомаркеров, рекомендациях по интерпретации результатов обследования женщины, необходимости превентивных действий, собственно профилактических рекомендаций (если превышались допустимые уровни воздействия). Формат представления агре-

гированных данных БМЧ для органов управления здравоохранением и Роспотребнадзора представлен в табл. 1.

В целях обеспечения гарантий участникам исследования, в части безопасности для здоровья обследуемых и конфиденциальности информации (согласно требованиям Федерального закона № 152-ФЗ «О персональных данных» от 27 июля 2006 года), информирование о результатах биомониторинга в виде индивидуального заключения представлялось женщине лично, в случае, если она дала согласие на получение результатов обследования и сообщила свои контактные данные в информированном согласии. В органы управления здравоохранения и Роспотребнадзора передавалась только агрегированная, деперсонифицированная информация.

#### Результаты исследования и их обсуждение

В табл. 2 представлена структура типового индивидуального заключения на примере содержания ртути в образце волос роженицы.

Как видно из табл. 2, основным вопросом является соотнесение фактических концентраций обследуемого с допустимыми уровнями содержания биомаркера в биосубстрате. До недавнего времени одним из недостатков БМЧ являлось отсутствие четких референтных (эталонных) значений для биомаркеров в различных биосредах организма. В настоящее время международные организации и ряд национальных агентств разработали руководства по определению допустимых концентраций в организме человека, основанные на данных научных исследований и экспертных оценках (для токсических веществ, которые вызывают изменения здоровья при определенных концентрациях). В последние годы был сделан существенный прорыв в этом направлении, была сформирована нормативная и референтная база по ряду токсических соединений, учитывающая даже минимальные изменения здоровья. Эти нормативы содержания основываются на трех подходах:

1. Значениях БМЧ-1 и БМЧ-2, которые были разработаны для ряда основных загрязнителей Комиссией по БМЧ Федерального агентства по окружающей среде Германии. Эти БМЧ-значения получены на основе токсикологических и эпидемиологических данных [8]. Значение БМЧ-1 представляет собой концентрацию токсического вещества в человеческом биологическом материале, ниже которого, согласно настоящему уровню знаний, нет риска неблагоприятных последствий для здоровья и, следовательно, нет необходимости в действии. Таким образом, значение БМЧ-1 рассматривается как «контрольное». При концентрациях биомаркеров выше, чем БМЧ-1, но ниже, чем БМЧ-2, результат должен быть проверен при последующих измерениях. Если эти измерения

подтверждают первоначальный результат, то должны быть определены потенциальные источники воздействия. Воздействие должно быть сведено к минимуму или устранено, где это выполнимо. Значение БМЧ-2 представляет собой концентрацию вещества в человеческом биологическом материале, при котором, согласно настоящему уровню

знаний, существует повышенный риск неблагоприятных последствий для здоровья и, следовательно, имеется необходимость в мероприятиях по снижению или устранению воздействия и консультативной помощи специалиста. Таким образом, значение БМЧ-2 рассматривается как сигнал для активного вмешательства [8].

**Таблица 1**

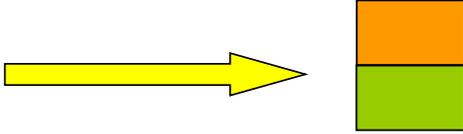
Формат представления агрегированных данных БМЧ и их интерпретация

| Группа населения | Период забора биоматериала | Объем выборки, человек | Средний возраст в годах (Мин.-макс.) | Распределение биомаркера воздействия (ед.измерения) |                  |      |      | Допустимые уровни (ДУ) воздействия (ед.измерения) | Число проб с превышениями ДУ воздействия (абс.ч.-%) |
|------------------|----------------------------|------------------------|--------------------------------------|---|------------------|------|------|---|---|
|                  |                            |                        |                                      | Мин.-Макс.  | Средняя величина | P90* | P95* |   |   |
|                  |                            |                        |                                      |   |                  |      |      |   |   |

Примечание. \* – 90 и 95 отрезная точка распределения соответственно.

**Таблица 2**

Структура типового индивидуального заключения на примере содержания ртути (преимущественно метилртути) в образце волос роженицы

|   |   |
|---|---|
| ФИО женщины:                                |   |
| Содержание ртути в волосах женщины          | (мкг/г)   |
| Допустимая концентрация                     | – <b>1,0 мкг/г</b> (Агентство по охране окружающей среды, США)<br>– <b>1,9 мкг/г</b> (ВОЗ, 2012)  |
| Как нужно интерпретировать Ваши результаты? |    |
|   | <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 45%;"> <p><span style="color: orange;">■</span> Ваши результаты выше 1,0 мкг/г. Это может привести к изменениям здоровья</p> <p><span style="color: green;">■</span> Ваши результаты меньше 1,0 мкг/г. Эти значения безопасны для Вашего здоровья и здоровья малыша</p> </div> <div style="width: 45%;"> <p><span style="color: green;">■</span> Вам ничего не нужно предпринимать.</p> </div> </div>   |
| Что Вам необходимо сделать?                 | <p><span style="color: orange;">■</span> Повышенное содержание ртути в Ваших волосах, скорее всего, связано с употреблением в пищу определенных сортов рыбы. Практически любая рыба содержит следы ртути. Некоторые виды пресноводной и морской рыбы содержат относительно высокие концентрации ртути. Мы рекомендуем Вам воспользоваться рекомендациями Агентств по пищевым стандартам отдельных европейских стран и США<sup>1</sup>.</p> <p>Основные положения:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Рекомендуется ограничивать потребление (не более 1 порции в неделю) мяса акулы, рыбы-меча, кафельника и гигантской макрели, т.к. именно эти виды рыбы в наибольшей степени накапливают ртуть.</li> <li>– Беременные женщины и женщины, готовящиеся к материнству, должны избегать этих видов рыбы в своих пищевых рационах, а также ограничить потребление тунца (не более 4-х маленьких банок консервированного тунца или 2-х порций свежего тунца в неделю).</li> <li>– Необходимо помнить, что рыбные продукты являются важнейшей составляющей здорового питания. Большинство из нас употребляет недостаточное количество рыбы. Рекомендуется съедать не менее 2-х порций рыбы в неделю, одна из которых должна быть представлена жирными сортами рыбы.</li> <li>– Беременным женщинам и детям рекомендуется использовать в пищу рыбу с низким содержанием ртути: лосось, креветки, тилапию, скумбрию, кефаль, форель, сельдь, окунь, камбалу, ряд других.</li> </ul> |

Примечание. <sup>1</sup> – Рекомендации Агентства по пищевым стандартам по рыбе Великобритании, США.

2. Значения Биомониторинговых Эквивалентов (BEs). BEs представляют собой концентрацию химического вещества (или его метаболита) в биологической среде, которая рассчитывается с учетом действующих гигиенических нормативов содержания данного токсического вещества в окружающей среде, токсикологических критериев, минимальных уровней риска для здоровья населения [6]. Биомониторинговые эквиваленты устанавливаются на основании суточных предельно допустимых концентраций химических веществ, которые считаются безопасными для здоровья человека и используются для принятия решений по управлению рисками. При этом подходе используются имеющиеся фармакокинетические и дозиметрические данные для расчета уровней биомаркеров в биологических тканях человека при заданных уровнях внешне средовых воздействий.

3. Референтных значениях, получаемых на основе данных репрезентативных популяционных обследований населения. В отличие от БМЧ-1 и БМЧ-2, BEs критериев референтные значения никак не связаны с изменениями здоровья. Эти данные являются представительными для общей популяции. При получении персональных данных их можно сравнивать с популяционными и судить насколько та или иная концентрация токсического вещества у отдельной женщины отличается от большинства женщин региона, города, страны. Этот подход используется для сравнения в случаях, если токсическое вещество является беспороговым и для него не может быть допустимого уровня воздействия. В частности, для оценки уровня свинца в пуповинной крови мы использовали референтную точку соответствующую – P97,5 для детей 1–5 лет и равную 50 мкг/л.

При разработке формата индивидуального и группового заключения нами использовались описанные выше подходы к определению допустимых уровней содержания биомаркеров, разработанные международными организациями и некоторыми национальными Агентствами: ВОЗ, EPA (США), Федерального агентства по окружающей среде Германии. К сожалению, Российская нормативно-методическая база по этому вопросу идет в разрез с общепринятыми требованиями и стандартами и сводится в основном к Методическим указаниям МУ 2.1.10.2809-10. 2.1.10. «Состояние здоровья населения в связи с состоянием природной среды и условиями проживания населения. Использование биологических маркеров для оценки загрязнения среды обитания металлами в системе социально-гигиени-

ческого мониторинга» [2]. В данном документе требования к представлению данных сводятся лишь к предоставлению информации о результатах БМЧ и включают социально-демографические характеристики обследуемых и фактическое содержание биомаркеров в их организме без интерпретации результатов.

Вторым краеугольным камнем при разработке формата заключения являются рекомендации по профилактике развития эколого-зависимых изменений здоровья (в случае необходимости). В качестве рекомендаций нами были взяты за основу рекомендации ВОЗ и Агентства по пищевым стандартам США [5, 10]. Аналогичных по тематике рекомендаций в РФ мы не нашли. В случае превышения допустимых уровней воздействия изучаемых биомаркеров у женщин, дополнительно прилагали вкладыши (например, вкладыш по накоплению ртути различными видами рыбы и моллюсками [5] или по содержанию ртути в продуктах, используемых в косметологической продукции).

По данным FAO/WHO предельно допустимый уровень поступления метилртути равен 1,3 мкг/кг веса тела в неделю [7]. Агентство по окружающей среде США для метилртути определило предельно допустимый уровень поступления в организм человека равный 0,7 мкг/кг веса тела в неделю [9]. Таким образом, если следовать рекомендациям США и принять за основу безопасный уровень поступления ртути в организм человека, равный 0,1 мкг/кг массы тела в день, при расчете на среднюю массу тела человека в 60 кг и среднюю порцию рыбы на один прием в 170 г, то рекомендуемая частота потребления рыбы будут соответствовать определенной концентрации ртути в рыбе. Так, например, при концентрациях метилртути в рыбе, менее 0,05 мкг/г сырой массы употреблять рыбу можно без ограничений, а при концентрациях более 0,95 мкг/г – употреблять рыбу вообще не рекомендуется [9]. Более упрощенной версией данных рекомендаций является модель, основанная на знании особенностей накопления метилртути различными видами рыбы [5]. Агентство по пищевым стандартам США (US FDA) рекомендует по возможности ограничивать употребление мяса акулы, рыбы-меч, кафельника и гигантской макрели, т.к. именно эти виды рыбы в наибольшей степени накапливают ртуть [5]. Наиболее уязвимые группы населения, а именно, беременные и кормящие женщины; женщины, готовящиеся к материнству, дети должны избегать этих видов рыбы в своих пищевых рационах, а также ограничить потребление

тунца (не более 4-х маленьких банок консервированного тунца или 2-х порций свежего тунца в неделю). С другой стороны, пищевая ценность рыбных продуктов высока и необходима для нормального роста и развития плода. Если судить о соотношении пользы и вреда от использования в пищу рыбных продуктов, то, безусловно, пользы больше. Рыбные продукты являются важнейшей составляющей здорового питания, и большинство из нас употребляет недостаточное количество рыбы с пищей. Поэтому на фоне ограничительных мер в отношении отдельных видов рыбы даются рекомендации по употреблению беременным женщинами и детьми в пищу 2–3 порций рыбы в неделю для видов с низким уровнем накопления ртути (это гребешок, креветки, устрицы, сардины, тилапия, семга, кальмар, скумбрия атлантическая, кефаль, камбала, форель речная, сельдь, окунь морской); не чаще 1 раза в неделю – для сортов рыбы с более высоким уровнем накопления ртути (это карп, окунь речной, сибас, форель морская, тунец). Подобным образом представлены профилактические рекомендации по рыбе Агентства по пищевым стандартам Великобритании, которые охватывают также детей в возрасте до 16 лет. В представленном нами формате индивидуальных заключений мы исходили из подобных профилактических подходов.

Формат агрегированных данных по биомаркерам воздействия (табл. 1) также связан с оценкой уровня воздействия, которая ориентирована на допустимые и безопасные для здоровья уровни или референтные значения. Представляется важным определение масштабов проблемы по численности группы лиц с повышенным риском появления эколого-зависимых изменений здоровья. Также несомненный интерес для органов управления здравоохранением и других профильных ведомств представляет разработка собственных региональных референтных значений анализируемых биомаркеров, основанная на анализе распределений и использовании 90 или 95 отрезной точки распределения в качестве референтного значения. При этом достоверность получаемых результатов и возможность их экстраполяции напрямую зависит от правильности формирования случайной репрезентативной выборки из населения и четкому следованию стандартным технологиям и процедурам при проведении БМЧ исследований.

### Выводы

1. Адаптированы к условиям РФ форматы индивидуальных и групповых заклю-

чений для женщин-роениц, позволяющие интерпретировать результаты БМЧ исследований и давать профилактические рекомендации (в случае необходимости) на примере ртути. При разработке использовался передовой международный опыт.

2. Российская нормативно-методическая база по вопросам проведения БМЧ исследований, оценки экспозиции к химическим загрязнителям и рекомендациям по минимизации воздействия нуждается в существенном совершенствовании и гармонизации с международными требованиями и подходами.

### Список литературы

1. Егоров А.И., Ильченко И.Н., Ляпунов С.М., Марочкина Е.Б., Окينا О.И., Ермолаев Б.В., Карамышева Т.В. Применение стандартизированной методологии биомониторинга человека для оценки пренатальной экспозиции к ртути // Гигиена и санитария. – 2014. – № 5. – С. 10–18.
2. МУ 2.1.10.2809-10. 2.1.10. Состояние здоровья населения в связи с состоянием природной среды и условиями проживания населения. Использование биологических маркеров для оценки загрязнения среды обитания металлами в системе социально-гигиенического мониторинга. Методические указания (утв. Роспотребнадзором 28.12.2010).
3. Показатели на основе биомониторинга экспозиции к химическим загрязнителям. Отчет о совещании. Катанья, Италия, 19–20 апреля 2012 г. Всемирная организация здравоохранения, 2012. URL: [http://www.euro.who.int/\\_data/assets/pdf\\_file/0014/171221/e96640r.pdf](http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0014/171221/e96640r.pdf) (дата обращения: 17.01.2015).
4. Becker K., Seiwert M., Casteleyn L., Joas R., Joas A., Biot P., Aerts D., Castaño A., Esteban M., Angerer J., Koch H.M., Schoeters G., Den Hond E., Sepai O., Exley K., Knudsen L.E., Horvat M., Bloemen L., Kolossa-Gehring M. DEMOCOPHES consortium. A systematic approach for designing a HBM pilot study for Europe // *Int J Hyg Environ Health*. – 2014. – V. 217. – № 2–3. P. 312–322.
5. FDA. U.S. Food and Drug Administration. Fish: What Pregnant women and Parents Should know. Draft updated advice by FDA and EPA/ June 2014. URL: <http://www.fda.gov/Food/FoodborneIllnessContaminants/Metals/ucm393070.htm> (Accessed: 17.01.2015).
6. Hays S., Aylward L.L., LaKind J.S., et al. Guidelines for the derivation of Biomonitoring Equivalents: Report from the Biomonitoring Equivalents Expert Workshop // *Regulatory Toxicology and Pharmacology*. – 2008. – № 51. – P. S4–S15.
7. Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. Scientific opinion on the risk for public health related to the presence of mercury and methylmercury in food // *EFSA J*. – 2012. – № 10. – P. 2985–3136.
8. Schulz C., Wilhelm M., Heudorf U., Kolossa-Gehring. Reprint of «Update of the reference and HBM values derived by the German Human Biomonitoring Commission» // *Int. J. Hygiene Env. Health*. – 2012. – № 215. – P. 150–158.
9. U.S.Environmental Protection Agency (EPA). Water quality criterion for the protection of human health: methylmercury. EPA-823-R-01-001; 2001. URL: [http://water.epa.gov/scitech/swguidance/standards/criteria/aqlife/methylmercury/upload/2009\\_01\\_15\\_criteria\\_methylmercury\\_mercury-criterion.pdf](http://water.epa.gov/scitech/swguidance/standards/criteria/aqlife/methylmercury/upload/2009_01_15_criteria_methylmercury_mercury-criterion.pdf) (Accessed: 17.01.2015).
10. World Health Organization (WHO). Guidance for identifying population at risk from mercury exposure. 2008. URL: <http://www.who.int/foodsafety/publications/chem/mercuryexposure.pdf> (Accessed: 17.01.2015).