

УДК [618.3+613.952](470.311)

ЭКСПОЗИЦИЯ ТОКСИЧНЫМИ МЕТАЛЛАМИ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ И ВЕСОРОСТОВЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ НОВОРОЖДЁННЫХ: РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ В МОСКОВСКОЙ ОБЛАСТИ

© 2017 г. И. Н. Ильченко, Т. В. Боярская, *С. М. Ляпунов, *О. И. Окина

Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), *Геологический институт Российской академии наук, г. Москва

Проведено биомониторинговое обследование 120 женщин-роениц в шести родильных домах Московской области по стандартной методологии Всемирной организации здравоохранения. Пренатальная экспозиция свинцом, кадмием, ртутью и мышьяком характеризовалась низким уровнем воздействия: геометрическое среднее значение для ртути в материнских волосах составило 0,21 мкг/г, для ртути в пуповинной крови – 0,89 мкг/л, для ртути в материнской моче – 0,27 мкг/л, что примерно соответствует уровням в европейских странах с относительно невысоким потреблением рыбы. Среднее геометрическое содержание свинца в пуповинной крови было равно 7,96 мкг/л, а кадмия и общего мышьяка в моче – 0,20 и 21,9 мкг/л соответственно. Из числа изученных токсичных металлов установлены прямые статистически значимые связи между уровнем свинца в пуповинной крови и длиной и массой тела новорождённых и обратные – между уровнем свинца в пуповинной крови и индексом цефализации новорождённых. На весоростовые характеристики новорождённых также значимо влияли срок гестации, прибавка массы тела матери за период беременности, пол новорожденного. Индекс цефализации, наряду с массой и длиной тела новорождённых, является информативным показателем, который может использоваться для анализа взаимосвязей между пренатальным воздействием тяжёлых металлов и развитием новорождённого.

Ключевые слова: ртуть, кадмий, свинец, мышьяк, пренатальное воздействие, биомониторинг человека, волосы, моча, пуповинная кровь

EXPOSURE TO TOXIC METALS DURING PREGNANCY AND OVERALL WEIGHT-GROWTH CHARACTERISTICS OF THE NEWBORN: SURVEY RESULTS IN MOSCOW REGION

I. N. Ilchenko, T. V. Boyarskaya, *S. M. Lyapunov, *O. I. Okina

I. M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Russian Ministry of Health, Moscow
*Geological Institute of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia

A human biomonitoring survey of 120 women in birth from six maternity hospitals of Moscow region was carried out on a standard methodology of the World Health Organization. Prenatal exposure to lead, cadmium, mercury and arsenic was characterized by low levels: the geometric mean for mercury in maternal hair was 0.21 µg/g; for mercury in umbilical cord blood - 0.89 µg/L; for mercury in maternal urine - 0.27 µg/L, which correspond approximately to the levels in European countries with a relatively low consumption of fish. The average content of lead in cord blood was equal to 7.96 µg/L, and the total arsenic and cadmium in concentrations in the urine - 0.20 µg/L and 21.9 µg/L respectively. Of all toxic metals were established direct and significant associations between lead in cord blood and newborn's weight and height, and negative - between lead in cord blood and cephalization index. Weight and growth characteristics of newborns were also significantly influenced by gestational age, body weight gain of the mother during pregnancy, by newborn's gender. Cephalization index, along with weight and height characteristics of newborns, is an informative indicator that can be used to analyze the relationship between prenatal exposure to heavy metals and neonatal development.

Keywords: mercury, cadmium, lead, arsenic, prenatal exposure, human biomonitoring, hair, urine, umbilical cord blood

Библиографическая ссылка:

Ильченко И. Н., Боярская Т. В., Ляпунов С. М., Окина О. И. Экспозиция токсичными металлами во время беременности и весоростовые характеристики новорожденных: результаты исследования в Московской области // Экология человека. 2017. № 11. С. 34–41.

Ilchenko I. N., Boyarskaya T. V., Lyapunov S. M., Okina O. I. Exposure to Toxic Metals During Pregnancy and Overall Weight-Growth Characteristics of the Newborn: Survey Results in Moscow Region. *Ekologiya cheloveka* [Human Ecology]. 2017, 11, pp. 34-41.

Загрязнение организма человека токсичными металлами неуклонно возрастает, оставаясь серьёзной проблемой для общественного здоровья [1]. Плод чрезвычайно чувствителен к воздействию тератогенов даже при низких уровнях воздействия, которые являются безопасными для материнского организма [21]. Воздействие тяжелых металлов на эмбрион/плод зависит от их кумулирующих свойств, периода полувыведения из организма, способности проникать через плаценту и оказывать эмбриофетотоксическое

действие. Ртуть, кадмий, свинец и мышьяк способны кумулироваться в организме человека, проникают через плацентарный барьер (в наименьшей степени — кадмий) и характеризуются длительным периодом полувыведения (за исключением мышьяка). Хроническое воздействие даже в низких дозах может приводить к отклонениям в развитии плода, особенно выраженные со стороны центральной нервной системы. Внутритробное воздействие тяжелых металлов хорошо изучено, однако данных, подтверждающих их

воздействии на плод при низких уровнях экспозиции, недостаточно и они противоречивы [10].

Целью настоящего исследования было изучение связи между воздействием тяжёлых металлов (свинец, ртуть, кадмий и мышьяк) в последнем триместре беременности и весоростовыми характеристиками новорождённых.

Методы

Одномоментное эпидемиологическое исследование проводилось в 2013 году в Московской области (без Москвы) на базе учреждений родовспоможения, для этого была сформирована случайная представительная выборка из учреждений с применением процедуры взвешивания пропорционально числу родов в год по каждому роддому. В случайную выборку из 52 учреждений родовспоможения попали 10 роддомов первого и второго уровней. Набор участниц также проводился в двух роддомах, выбранных неслучайно – в Балашихе на базе Перинатального центра и в Подольске. Роддом второго уровня в Подольске был выбран на основании имеющихся данных о промышленных выбросах свинца и проведённого в 2003 году исследования с определением свинца и мышьяка в крови и волосах дошкольников [2, 3]. Обследование в Подольске включало отбор женщин-рожениц, постоянно проживающих в районах города с наиболее высокими уровнями загрязнения почвы свинцом и мышьяком.

В каждом роддоме отбирались 20 женщин-рожениц, проживающих в районе обслуживания, куда входили и городские, и сельские жители. Участвовать предлагалось подряд всем женщинам, соответствующим критериям набора, до тех пор, пока не набиралось требуемое количество участниц. Критериями для включения в исследование являлись: нахождение в роддоме не более 14 дней до и/или после родов со сроками гестации 37 недель и более, наличие одноплодной беременности, рождение живого ребёнка, возраст матери не менее 18 лет и постоянное проживание в районе обслуживания роддома не менее трех лет. Всего за период с августа по декабрь 2013 года было обследовано 120 женщин из четырёх роддомов из случайной выборки (Долгопрудный, Серпухов, Видное и Люберцы) и двух из неслучайной выборки – Балашихи и Подольска. Настоящая статья включает результаты анализа данных из шести роддомов. Все женщины подписали добровольное информированное согласие на участие в обследовании, одобренное этическим комитетом Первого Московского государственного медицинского университета (МГМУ) им. И. М. Сеченова и Перинатального центра в Балашихе.

Программа обследования включала анкетирование женщин-рожениц, куда вошли группы вопросов по социально-экономическому статусу семей, вредным профессиональным/производственным воздействиям, характеристике окружающей природной среды по месту жительства, характеристике предметов личной гигиены и образа жизни, потребления пищевых продуктов и напитков в течение беременности, информации

по питанию и контактам с химическими веществами. На каждую женщину, включённую в обследование, заполнялись сведения из медицинской документации, касающиеся ее акушерско-гинекологического анамнеза, течения беременности и родов, рассчитывался индекс Кетле (ИК) до наступления беременности (вес/рост²), прибавка массы тела за время беременности, наличие осложнений беременности и заболеваний по международной классификации болезней (МКБ-10). Собирались сведения о новорождённом, которые включали длину и массу тела, окружность головки новорожденного. Также рассчитывался пондеральный индекс (ПИ, г/см³), равный массе тела новорождённого, делённой на длину тела новорождённого в кубе. Данный индекс характеризует показатель толщины новорождённого. Индекс цефализации (ИЦ, см/г) соответствовал окружности головки новорождённого, деленной на массу его тела, и является показателем развития мозга новорождённого. Оба индекса коррелируют, по данным литературы [4, 7, 9, 12, 16], с задержкой внутриутробного развития плода, с задержками нервно-психического развития у детей. Характеристика обследованных женщин-рожениц и новорождённых представлена в табл. 1. Сбор данных и отбор образцов осуществлялись сотрудниками роддомов, которые прошли предварительное обучение методике обследования.

Аналитические исследования проводились в аккредитованной лаборатории Геологического института РАН. Собираемый биоматериал включал образцы волос (содержание ртути) и мочи (содержание ртути, кадмия, мышьяка) рожениц/родильниц и пуповинной крови (содержание ртути и свинца). Процедура отбора всех биопроб проводилась по стандартизированной методике ВОЗ обученным персоналом роддомов с использованием одноразовых инструментов и специализированных вакутейнеров.

Прядь волос отбиралась с затылочной части головы на расстоянии не более 1–2 мм от кожи. Для анализа использовали часть волос длиной 3 см, максимально приближенных к корню волоса. Образец пуповинной крови отбирали с помощью одноразового шприца объёмом 20 мл (BD Discardit II, BD, Spain). Затем отобранную кровь размещали в двух вакутейнерах объёмом по 10 мл, содержащих гепарин в качестве антикоагулянта (BD Vacutainer, BD, UK), тщательно перемешивали, замораживали и хранили до анализа при –20 °С. Мочу отбирали в полипропиленовые контейнеры объёмом 125 мл, закрывали контейнеры крышкой и перемешивали. Мочу из контейнера затем разливали в три пробирки: одна 50 мл для анализа мышьяка, кадмия и свинца и две пробирки по 12 мл каждая, в которые в качестве консерванта ранее было добавлено по 0,1 мл 20 % сульфаминовой кислоты (Fluka Analytical, Тайвань) для определения ртути. Все сосуды замораживали и хранили до анализа при –20 °С.

Доставку замороженных образцов крови и мочи в аналитическую лабораторию осуществляли в специальной сумке-холодильнике.

Измерение концентрации ртути проводили методом атомной абсорбции с холодным паром с использованием анализатора ртути «Юлия-5К» (НПО «Метрология», Россия). Для этого образцы крови, мочи и волос минерализовали смесью азотной (осч, ГОСТ 11125-84) и хлорной кислот (хч, ТУ 6-09-2878-84) при нагревании в колбах с обратным холодильником. Измеряли поглощение излучения при длине волны 253,7 нм после восстановления ртути хлористым оловом ($\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, чда, ГОСТ 36-78). Калибровку прибора проводили с помощью серии градуировочных растворов ртути, приготовленных с использованием МСО 0304:2002 («Экрос», Россия).

Концентрацию мышьяка, кадмия и свинца измеряли методом масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой (ИСП МС) с использованием масс-спектрометра Element2 (Thermo Fisher Scientific (Bremen) GmbH, Германия). Разложение образцов осуществляли при 170 °С и давлении 25 атм. в микроволновой печи (MARS5, CEM, США) с использованием азотной кислоты (68 % Ultrapur, Merck) и перекиси водорода (осч 8-4, ТУ 6-02-570-75). Градуировку приборов проводили с помощью серии растворов, приготовленных с использованием стандартного раствора ICP-MS-68A (High-Purity Standards Inc., США).

Нижние пределы обнаружения метода для ртути в пуповинной крови и моче составили 0,25 мкг/л и 12,5 нг/г для ртути в волосах; для свинца в пуповинной крови — 1 мкг/л; для кадмия в моче — 0,05 мкг/л; для мышьяка в моче — 1,5 мкг/л.

Внутренний контроль качества результатов анализа проводили с помощью анализа «холостых» проб, международных стандартных и контрольных биологических материалов человека, аттестованных на

содержание ртути, мышьяка, кадмия и свинца. Образцы подшифровывались в ходе рутинного анализа к исследуемым пробам крови, мочи и волос. Аналитическая лаборатория участвовала в международных межлабораторных системах тестирования качества анализа биологических проб.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием программы SPSS. Количественные показатели представлены средними значениями (X) и их стандартными отклонениями (SD), минимальными и максимальными значениями, а также процентиями распределения (P50, P90, P95). Так как распределения всех биомаркеров воздействия отличались от нормального, то для анализа использовались геометрические средние значения, а также десятичные логарифмы значений анализируемых металлов. Качественные переменные представлены в виде частотных характеристик. Для определения факторов, влияющих на уровни пренатальной экспозиции, был проведен регрессионный анализ. Результаты регрессионного анализа представлены в виде β -коэффициентов с 95 % доверительными интервалами (ДИ), для которых рассчитывалась статистическая значимость (P).

Результаты

В табл. 1 представлена характеристика женщин-рожениц и их младенцев. В исследовании приняли участие молодые женщины, постоянно проживающие в Московской области, со сроком гестации от 37 до 41 недели. До начала беременности женщины имели как нормальную, так и избыточную массу тела, при этом прибавка массы тела за период беременности варьировала в широком диапазоне значений: от 4

Таблица 1

Характеристика женщин-рожениц и новорождённых в Московской области

Показатель	Число наблюдений	Средняя или абс. число	Стандарт. отклон. или %	Минимум	Максимум
Возраст женщины на момент родов, годы	120	29,2	4,9	20	40
Срок гестации на момент родов, недели	121	39,3	0,9	37	41
Длина тела женщины, см	120	165,5	6,0	150	180
Масса тела женщины до беременности, кг	120	64,7	11,5	46,5	102,0
Индекс Кетле до беременности	119	23,6	4,0	17,4	37,0
Прибавка массы тела женщины в течение беременности, кг	120	12,7	4,3	4,0	28,0
Место проживания матери — город	120	104	86,7%		
Вид родоразрешения — естественное	119	92	77,3%		
Преждевременные роды, замершая беременность, самопроизвольные выкидыши и мертворождения в анамнезе (объединённая категория)	120	18	15%		
Пол новорождённого — мальчики	121	60	49,6%		
Окружность головки новорождённого, см	120	34,6	1,4	28	38
Длина тела новорождённого, см	121	52,0	2,1	46	58
Масса тела новорождённого, г	121	3470,3	411,1	1950	4600
Пондеральный индекс, г/см ³	121	2,5	0,2	2,0	2,9
Индекс цефализации, см/г	120	101,0	10,1	80,4	143,6
Значение по шкале Апгара на 1-й минуте — 8–9б.	121	96	79,3%		
Значение по шкале Апгара на 5-й минуте — 8–9б.	121	117	96,7%		

до 28 кг. Преждевременные роды, замершая беременность, самопроизвольные выкидыши и мертворождения в анамнезе наблюдались в 15 % случаев. Новорождённые в среднем характеризовались нормальными размерами весоростовых показателей.

В табл. 2 представлены средние геометрические значения токсичных металлов в различных биосредах организма матери и новорождённого. Несмотря на относительно низкие концентрации металлов в изучаемых средах, число проб ниже предела обнаружения метода было равно нулю для содержания ртути в волосах и в пуповинной крови, свинца в пуповинной крови и общего мышьяка в моче. Содержание ртути в моче в 15 % случаев было ниже предела обнаружения метода, а для кадмия в моче – в 25,8 % случаев. В последних случаях для анализа использовались значения, равные 1/2 нижнего предела обнаружения. Доля проб, превышающих безопасные для здоровья значения, выявлена лишь в 13,3 % случаев по содержанию кадмия в моче и в 12,5 % случаев – по содержанию мышьяка в моче. При этом следует подчеркнуть, что токсичность мышьяка зависит прежде всего от формы его соединений. Так, неорганический мышьяк генотоксичен и является канцерогеном, тогда как экспозиция к органическим соединениям

мышьяка не представляет риска для здоровья [1]. В данном исследовании определялось только общее содержание мышьяка в моче без анализа отдельных форм. Среди участниц обследования не было ни одного случая превышения максимальной концентрации ртути в волосах, рекомендуемой Агентством по охране окружающей среды США, которая составляет 1 мкг/г [13]. По критериям, разработанным Комиссией по биомониторингу человека (БМЧ) Федерального агентства по окружающей среде Германии для содержания ртути в крови, которые соответствуют критериям БМЧ-1 (5 мкг/л) и БМЧ-2 (15 мкг/л), также не было выявлено превышений. Таким образом, воздействие изучаемого спектра токсичных металлов в пренатальном периоде характеризовалось относительно низким уровнем воздействия изученных металлов.

В ходе исследования проводился анализ двумерных корреляций (Пирсона) между логарифмами концентраций металлов-токсикантов и весоростовыми показателями у новорождённых. Установлены статистически значимые положительные взаимосвязи средней силы между содержанием ртути в моче женщин-рожениц и пондеральным индексом ($r = +0,23$; $p = 0,011$), между содержанием свинца в пуповинной крови и длиной тела новорождённого ($r = +0,26$; $p = 0,004$). В табл. 3

Таблица 2

Распределение изучаемых металлов-токсикантов в биосубстратах женщин-рожениц и новорождённых младенцев

Показатель	Число наблюдений	Геометрическая средняя (минимум–максимум)	P50	P90	P95	Доля проб, превышающих референтные значения, %	Референтное значение и источник
Ртуть в волосах женщин, мкг/г	120	0,21 (0,03–0,80)	0,22	0,42	0,54	0	1,0 [13]
Ртуть в моче женщин, мкг/л	120	0,27 (<0,15–1,77)	0,29	0,59	0,94	0	7 [20]
Кадмий в моче женщин, мкг/л	120	0,20 (0,05–1,90)	0,25	0,55	0,96	13,3	0,5 [20]
Общий мышьяк в моче женщин, мкг/л	120	21,9 (1,50–235,0)	18,0	95,9	144,8	12,5	81,5 [8]
Ртуть в пуповинной крови, мкг/л	120	0,89 (0,20–3,30)	0,89	2,08	2,38	0	5,0 [20]
Свинец в пуповинной крови, мкг/л	120	7,96 (3,50–38,0)	7,60	14,0	17,0	0	50 [6]

Таблица 3

Средние уровни весоростовых характеристик новорождённых в зависимости от концентраций металлов-токсикантов в биосубстратах

Металл	Концентрация металла	Длина тела новорождённого		Масса тела новорождённого		Окружность головки новорождённого		Пондеральный индекс		Индекс цефализации	
		X±SD	P	X±SD	P	X±SD	P	X±SD	P	X±SD	P
Ртуть в волосах женщин, мкг/г	≤0,22	52,1±2,0	0,638	3482,1±411,9	0,747	34,7±1,5	0,591	2,5±0,2	0,79	100,8±10,6	0,834
	>0,22	51,9±2,2		3457,8±413,5		34,6±1,4		2,5±0,2		101,2±9,6	
Ртуть в моче женщин, мкг/л	≤0,29	52,2±2,1	0,368	3471,4±422,9	0,974	34,6±1,5	0,925	2,4±0,21	0,183	101,2±11,0	0,855
	>0,29	51,8±2,1		3469,0±401,6		34,6±1,4		2,5±0,19		100,8±9,1	
Кадмий в моче женщин, мкг/л	≤0,25	52,3±2,1	0,244	3514,1±410,5	0,238	34,6±1,3	0,850	2,5±0,21	0,958	99,8±10,2	0,177
	>0,25	51,8±2,0		3425,7±410,4		34,7±1,6		2,5±0,20		102,2±9,9	
Общий мышьяк в моче женщин, мкг/л	≤18,0	51,9±2,4	0,412	3439,8±458,0	0,414	34,5±1,7	0,487	2,5±0,22	0,944	102,0±11,5	0,260
	>18,0	52,2±1,8		3501,1±358,6		34,7±1,1		2,5±0,18		100,0±8,4	
Ртуть в пуповинной крови, мкг/л	≤0,89	52,1±2,1	0,764	3474,6±413,6	0,907	34,7±1,4	0,813	2,5±0,21	0,773	101,0±10,9	0,967
	>0,89	52,0±2,1		3465,8±412,1		34,6±1,5		2,5±0,19		101,0±9,3	
Свинец в пуповинной крови, мкг/л	≤7,6	51,6±1,9	0,017	3391,7±368,7	0,037	34,5±1,3	0,538	2,5±0,21	0,539	103,0±9,2	0,030
	>7,6	52,5±2,2		3547,5±438,3		34,7±1,6		2,4±0,20		99,0±10,6	

Примечание. Дихотомизация произведена по медиане концентраций металлов-токсикантов.

представлены средние уровни весоростовых показателей у новорождённых в зависимости от концентрации металла-токсиканта в биосубстрате. Как следует из данных табл. 3, с весоростовыми показателями новорождённых значимо были связаны только концентрации свинца в пуповинной крови. Так, при уровнях свинца в пуповинной крови выше 7,6 мкг/л значимо выше были показатели длины тела, массы тела новорождённого, но значимо ниже показатели ИЦ по сравнению с теми, у кого концентрации свинца были ниже 7,6 мкг/л.

Как известно, на весоростовые характеристики новорождённого могут оказывать влияние и другие

вмешивающиеся факторы помимо металлов-токсикантов. С учетом изложенного нами проведен анализ весоростовых характеристик новорождённых в зависимости от течения беременности и родов. Как следует из данных (табл. 4), срок гестации более 39 недель и прибавка массы тела матерью за период беременности более 12 кг значимо ассоциировались с более высокими средними показателями длины и массы тела новорождённого и более низкими значениями ИЦ. По результатам настоящего исследования масса тела новорожденных девочек и окружность их головки были значимо ниже, чем у мальчиков, тогда

Таблица 4

Средние уровни весоростовых характеристик новорождённых в зависимости от течения беременности и родов

Показатель	Критерии	Длина тела новорождённого		Масса тела новорождённого		Окружность головки новорождённого		Пондеральный индекс		Индекс цефализации	
		X±SD	P	X±SD	P	X±SD	P	X±SD	P	X±SD	P
Срок гестации, недели	≤39	51,7±2,1	0,048	3401,5±388,7	0,040	34,5±1,4	0,455	2,5±0,2	0,976	102,5±9,5	0,062
	>39	52,4±2,1		3555,6±425,6		34,7±1,5		2,5±0,2		99,1±10,5	
Прибавка массы тела за период беременности, кг	≤12	51,7±2,2	0,061	3391,7±454,7	0,025	34,6±1,7	0,613	2,4±0,19	0,455	103,3±10,9	0,008
	>12	52,4±1,9		3558,4±338,7		34,7±1,1		2,5±0,21		98,4±8,4	
Вид родоразрешения	Естественное	52,0±2,1	0,954	3451,2±418,4	0,393	34,5±1,5	0,146	2,5±0,2	0,582	101,3±10,2	0,168
	Кесарево сечение	52,0±1,9		3528,5±389,9		35,0±1,1		2,5±0,20		100,1±9,6	
Преждевременные роды, выкидыши, мертворождения в анамнезе	Нет	52,1±2,2	0,378	3468,5±415,3	0,910	34,6±1,5	0,229	2,5±0,2	0,128	100,9±10,2	0,773
	Есть	51,6±1,8		3480,6±410,0		35,0±1,0		2,5±0,2		101,6±10,0	

Примечание. Дихотомизация произведена по медиане для количественных признаков.

Таблица 5

Факторы, влияющие на весоростовые характеристики новорождённых, по данным множественного регрессионного анализа

Предиктор	Длина тела новорожденного		Масса тела новорожденного		Окружность головки новорожденного		Индекс цефализации	
	β-коэффициент (95% ДИ)	Статист. значимость (P)	β-коэффициент (95% ДИ)	Статист. значимость (P)	β-коэффициент (95% ДИ)	Статист. значимость (P)	β-коэффициент (95% ДИ)	Статист. значимость (p)
Константа	+49,9 (+48,6, +51,2)	0,000	+3407,8 (+3069,9, +3745,7)	0,000	+35,7 (+34,9, +36,5)	0,000	+105,5 (+97,0, +113,9)	0,000
Свинец в пуповинной крови:								
≤7,6 мкг/л	Референтная категория	–	Референтная категория	–	–	–	Референтная категория	–
>7,6 мкг/л	+1,112 (+0,37, +1,85)	0,003	+173,6 (+30,8, +316,3)	0,018	–	–	–4,32 (–7,81, –0,85)	0,015
Пол новорожденного:								
Мальчики	–	–	Референтная категория	–	Референтная категория	–	Референтная категория	–
Девочки	–	–	–191,8 (–331,7, –51,9)	0,008	–0,74 (–1,24, –0,23)	0,005	+3,84 (+0,41, +7,26)	0,028
Срок гестации на момент родов:								
≤38 недель	Референтная категория	–	Референтная категория	–	–	–	Референтная категория	–
>38 недель	+0,990 (+0,25, +1,73)	0,010	+201,6 (+58,9, +344,3)	0,006	–	–	–4,0 (–7,5, –0,5)	0,026
Прибавка массы тела за период беременности:								
≤12 кг	–	–	–	–	Референтная категория	–	Референтная категория	–
>12 кг	–	–	–	–	–	–	–4,17 (–7,6, –0,73)	0,018
Характеристика модели	R ² =0,10 (p=0,002)		R ² =0,14 (p=0,000)		R ² =0,07 (p=0,005)		R ² =0,17 (p=0,000)	

как ИЦ был значимо выше (103,1 см/г против 98,8 см/г соответственно, $p = 0,018$). Для установления независимого вклада металлов-токсикантов в изменчивость весоростовых характеристик новорождённых был проведён множественный пошаговый регрессионный анализ (табл. 5). В качестве независимых переменных, изначально введенных в модель, включались все металлы-токсиканты, пол новорождённого, возраст матери, срок гестации, прибавка массы тела матерью за период беременности, отягощенный анамнез по выкидышам, мертворождениям, преждевременным родам и замершим беременностям. В качестве зависимых переменных включались весоростовые показатели новорождённых. Проведенный регрессионный анализ подтвердил ранее выявленные закономерности. Установлен независимый значимый вклад повышенных концентраций свинца в пуповинной крови, более высокого срока гестации, прибавки массы тела в период беременности и пола новорожденного в изменчивость длины и массы тела новорождённого, а также ИЦ. Наиболее информативным показателем оказался ИЦ, 17 % дисперсии которого были связаны отрицательно с более высокими концентрациями свинца в пуповинной крови, сроком гестации более 38 недель, прибавкой массы тела более 12 кг и положительно — с полом новорожденного. Ни один из предикторов, включенных в модель, не оказался значимым для ПИ, и поэтому он не представлен в табл. 5.

Обсуждение результатов

Биомониторинг человека подразумевает измерение биомаркеров в биологических жидкостях и широко используется в эпидемиологических исследованиях для демонстрации взаимосвязи между содержанием вредного вещества в организме и его воздействием на здоровье. В ходе данного исследования проводился анализ взаимосвязи между воздействием свинца, ртути, кадмия и мышьяка в последнем триместре беременности и весоростовыми характеристиками новорожденного.

Для изучения и анализа концентраций металлов-токсикантов использовались информативные биосубстраты, которые в наибольшей степени отражают воздействие в зависимости от преимущественной формы токсического вещества. Так, например, общее содержание ртути в моче в наибольшей степени характеризует накопление элементарной ртути, тогда как общее содержание ртути в волосах роженицы в наибольшей степени характеризует накопление метилртути [1]. Сравнение концентраций изучаемых металлов и анализ их распределений проводили с использованием общепринятых в мире значений, безопасных для здоровья, таких как БМЧ-1 и БМЧ-2, установленных Немецкой комиссией по БМЧ и другими национальными или международными организациями [5, 13, 20]. Ориентируясь на эти критерии, можно сказать, что значительное число жителей Европы подвергается воздействию кадмия и ртути на уровне выше безопасных для здоровья значений. Так, в странах

с высоким уровнем потребления рыбы экспозиция к нейротоксичной метилртути в пренатальном периоде зачастую превышает уровни, считающиеся безопасными [5]. В настоящем исследовании пренатальная экспозиция ртути характеризовалась низким уровнем воздействия, что примерно соответствует уровням в европейских странах с относительно невысоким потреблением рыбы, таких как Польша, Венгрия, Болгария, Румыния, Чешская Республика, другие [5].

В настоящем исследовании в качестве весоростовых показателей использовались традиционные, такие как длина и масса тела новорожденного, окружность головки. Кроме того, изучались ПИ и ИЦ с учетом возможности нейротоксического воздействия металлов на плод. По средним весоростовым характеристикам новорожденных результаты настоящего исследования согласуются с данными других авторов [4, 7, 12, 16].

В рамках настоящего исследования установлена прямая зависимость между уровнями свинца в пуповинной крови и длиной и массой тела новорожденных, но обратная зависимость — с ИЦ. Взаимосвязи между концентрациями других изученных металлов с весоростовыми характеристиками новорожденных установлено не было. Представленные в литературе данные противоречивы, некоторые из их числа подтверждают взаимосвязь между ИЦ и воздействием металлов-токсикантов, а также хлорорганических веществ [4, 7, 16]. Jedrychowski E. с соавт. [11] показали, что при среднем уровне свинца в пуповинной крови, равном 16,7 мкг/дл, у 20 % младенцев в возрасте шести месяцев могут развиваться задержки нервно-психического развития (НПР). Для сравнения в настоящем исследовании средние значения свинца в пуповинной крови были в 20 раз ниже. Как правило, представленные в литературе антропометрические характеристики новорождённых включают окружность головки, длину и массу тела новорождённого. В исследовании, проведенном Obi E. с соавт. [14], установлено, что при относительно невысоких концентрациях свинца в пуповинной крови (средние значения составили 4,75 мкг/дл, что почти в 6 раз выше, чем в настоящем исследовании) значимой связи с антропометрическими показателями новорождённых установлено не было. В исследовании Imam Al-Salech, выполненном в 2005–2006 годах с охватом 1 578 женщин [4], содержание ртути в пуповинной крови составило 2,876 мкг/л (что почти в 3 раза выше, чем в настоящем исследовании), а свинца — 2,057 мкг/л (что ниже, чем в настоящем исследовании). Авторы не установили значимой связи между концентрациями свинца в пуповинной крови и весоростовыми характеристиками новорождённых. Вместе с тем низко дозовая пренатальная экспозиция ртути была значимо связана с окружностью головки новорождённого и показателями шкалы Апгар на 5-й минуте. В работах других авторов была продемонстрирована отрицательная статистически значимая зависимость между концентрацией свинца в пуповинной крови, окружностью головки новорождённых и

длиной тела [15, 19]. В исследовании, проведенном в Египте [19], была показана связь между воздействием свинца в пренатальном периоде и частотой развития спонтанных аборт и мертворождений у матерей в анамнезе. В настоящем исследовании подобной зависимости установлено не было. В литературе [17, 18] также приводятся сведения о снижении весоростовых показателей у новорожденных при пренатальном воздействии ртути или мышьяка, однако уровни воздействия существенно превышают те, что представлены в настоящем исследовании. Таким образом, литературные данные отличаются противоречивыми результатами в оценке характера взаимосвязей между пренатальной экспозицией тяжёлыми металлами и весоростовыми характеристиками новорожденных, что, по-видимому, обусловлено значительными различиями в уровнях экспозиционного воздействия.

В настоящем исследовании ИЦ оказался информативным весоростовым показателем, 17 % дисперсии которого объяснялось изученными предикторами, включая концентрации свинца в пуповинной крови. Впервые ИЦ как показатель, характеризующий зрелость мозга новорожденного, был описан S. Harel с соавт. в 1985 году [9]. В основе данного показателя лежит утверждение, что внутриутробное воздействие токсическими веществами проявляется в большей степени в снижении размеров плода, но в меньшей степени — в отношении формирующегося мозга. Поэтому чем выше соотношение между объёмом мозга и телом новорожденного, тем выше риск задержек НПР. Результаты настоящего исследования не подтверждают данной гипотезы в отношении воздействия свинца, возможно, за счет низкого уровня воздействия. Необходимы дальнейшие исследования в этой области с охватом большего количества новорожденных и с более высокими уровнями пренатальной экспозиции тяжёлыми металлами. Проспективное наблюдение за когортами новорожденных также может пролить свет на характер взаимосвязи и степень риска развития задержек в НПР детей.

Заключение

Пренатальная экспозиция свинцом, кадмием, ртутью и мышьяком характеризовалась низким уровнем воздействия. Лишь в 13,3 % случаев концентрация кадмия и в 12,5 % случаев концентрация общего мышьяка в моче женщин-рожениц превышала безопасные для здоровья уровни.

Несмотря на низкие уровни пренатального воздействия свинца, установлены значимые прямые взаимосвязи его концентраций с длиной и массой тела новорожденных и обратные — с индексом цефализации.

На весоростовые характеристики новорожденных также значимо влияли: срок гестации и прибавка массы тела матерью за период беременности, пол новорожденного.

Индекс цефализации, наряду с массой и длиной тела новорожденного, является информативным пока-

зателем, который может использоваться для анализа взаимосвязей между пренатальным воздействием тяжёлых металлов и развитием новорожденного. Однако необходимы дальнейшие исследования для установления характера и степени этих зависимостей, в том числе с определением референтных значений для индекса цефализации.

Список литературы

1. Биомониторинг человека: факты и цифры. Копенгаген: Европейское региональное бюро ВОЗ, 2015. URL: http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0007/276388/Human-biomonitoring-facts-figures-ru.pdf (дата обращения: 12.09.2016).
2. Горобец П. Ю., Ильченко И. Н. Распространенность экологически зависимых нарушений нервно-психического развития у детей в возрасте 4–7 лет при хроническом воздействии тяжёлых металлов в малых дозах // Профилактическая медицина. 2005. Т. 8, № 1. С. 14–20.
3. Ильченко И. Н., Ляпунов С. М., Матвеева С. В., Деев А. Д., Окина О. И., Горобец П. Ю. Методы диагностики экологически зависимых отклонений в нервно-психическом развитии детей. М.: Терра, 2004. 52 с.
4. Al-Saleh, Shinwari N., Mashhour A. et al. Birth outcome measures and maternal exposure to heavy metals (lead, cadmium and mercury) in Saudi Arabian population // Int J of Hygiene and Environmental Health. 2014. Vol. 217, N 2–3. P. 205–218.
5. Bellanger M., Pichery C., Aerts D. et al. Economic benefits of methylmercury exposure control in Europe: Monetary value of neurotoxicity prevention // Environment Health. 2013. Vol. 12. P. 3–14.
6. CDC Advisory Committee on Childhood Lead Poisoning Prevention. Low level lead exposure harms children: a renewed call for primary prevention. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, CDC, 2012. URL: http://www.cdc.gov/nceh/lead/acclpp/final_document_030712.pdf (дата обращения: 12.09.2016).
7. Choi H., Rauh V., Garfinkel R., Tu Y., Perera F. P. Prenatal exposure to airborne polycyclic aromatic hydrocarbons and risk of intrauterine growth restriction // Environmental Health Perspectives. 2008. Vol. 116, N 5. P. 658–665.
8. The Fourth National Report on Human Exposures to Environmental Chemicals. Updated tables, 2013. US Department of Health and Human Services. Centers for Disease Control and Prevention. URL: www.cdc.gov/exposurereport (дата обращения: 12.09.2016).
9. Harel S., Tomer A., Barak Y. et al. The cephalization index: a screening device for brain maturity and vulnerability in normal and intrauterine growth retarded newborns // Brain and Development. 1985. Vol. 7 (6). P. 580–584.
10. Holmes P., James R. A. F., Levy L. S. Is low-level environmental mercury exposure of concern to human health? // Sci. Total Environ. 2009. Vol. 408. P. 171–182.
11. Jedrychowski W., Perera F., Jankowski J. et al. Prenatal low-level lead exposure and developmental delay of infants at age 6 months // Int J Hyg Environ Health. 2008. Vol. 211. P. 345–351.
12. Leitner Y., Fattal-Valevski A., Geva R. et al. Neurodevelopmental outcome of children with intrauterine growth retardation: a longitudinal, 10-year prospective study // Journal of Child Neurology. 2007. Vol. 22, N 5. P. 580–587.
13. National Research Council. Toxicological effects of methylmercury. Washington, DC: National Academies Press, 2000.
14. Obi E., Orisakwe O. E., Okafor Ch. et al. Towards Prenatal Biomonitoring in Eastern Nigeria: Assessing Lead

levels and Anthropometric Parameters of Newborns // J UOEH. 2014. Vol. 36, N 3. P. 159–170.

15. Osman K., Akesson A., Berglund M. et al. Toxic and essential elements in placentas of Swedish women // Clin. Biochem. 2000. Vol. 33. P. 131–138.

16. Polanska K., Hanke W., Sobala W., Brzeźnicki S., Ligocka D. Exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons and newborn biometric indicators // International Journal of Occupational Medicine and Environmental Health. 2010. Vol. 23, N 4. P. 339–346.

17. Rahman A., Vahter M., Smith A.H. et al. Arsenic exposure during pregnancy and size at birth: a prospective cohort study in Bangladesh // Am J of Epidemiology. 2008. Vol. 169. P. 304–312.

18. Ramon R., Ballester F., Aguinagalde X. et al. Fish consumption during pregnancy, prenatal mercury exposure and anthropometric measures at birth in a prospective mother-infant cohort study in Spain // Am J of Clin Nutr. 2009. Vol. 90. P. 1047–1055.

19. Sawi I. R., El Saied M. H. Umbilical cord blood lead levels and pregnancy outcomes // J Pharmac and Tox. 2013. Vol. 8, N 3. P. 98–104.

20. 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. Vol. 215. P. 150–158.

21. Wells P. G., Lee C. J., McCallum G. P. et al. Receptor- and Reactive Intermediate-Mediated mechanisms of Teratogenesis. In: Adverse Drug Reactions, Utrecht. 2010. P. 131–162.

References

1. Human Biomonitoring: facts and figures. Copenhagen: European Regional Office WHO. 2015. Available at: http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0020/276311/Human-biomonitoring-facts-figures-en.pdf?ua=1 (assessed: 12.09.2016).

2. Gorobets P. Yu., Ilchenko I. N. Prevalence of ecologically dependent disorders of neuro-mental development in children 4-7 years old with chronic exposure to heavy metals in small doses. *Profilakticheskaya meditsina* [Preventive medicine]. 2005, 1, pp. 14-20. [in Russian]

3. Ilchenko I. N., Lyapunov S. M., Matveeva S. V., Deev A. D., Okina O. I., Gorobets P. Yu. *Metody diagnostiki ekologicheskoi zavisimyykh otklonenii v nervno psikhicheskom razvitiu detei* [Diagnostic methods of ecologically dependent deviations in neuro-mental development of children]. Moscow, Terra Publ., 2004, 52 p.

4. Al-Saleh, Shinwari N., Mashhour A. et al. Birth outcome measures and maternal exposure to heavy metals (lead, cadmium and mercury) in Saudi Arabian population. *Int J of Hygiene and Environmental Health*. 2014, 217 (2-3), pp. 205-218.

5. Bellanger M., Pichery C., Aerts D. et al. Economic benefits of methylmercury exposure control in Europe: Monetary value of neurotoxicity prevention. *Environment Health*. 2013, 12, pp. 3-14.

6. CDC Advisory Committee on Childhood Lead Poisoning Prevention. Low level lead exposure harms children: a renewed call for primary prevention. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, CDC, 2012. Available at: http://www.cdc.gov/nceh/lead/acclpp/final_document_030712.pdf (assessed: 12.09.2016).

7. Choi H., Rauh V., Garfinkel R., Tu Y., Perera F.P. Prenatal exposure to airborne polycyclic aromatic hydrocarbons and risk of intrauterine growth restriction. *Environmental Health Perspectives*. 2008, 116 (5), pp. 658-665.

8. The Fourth National Report on Human Exposures to Environmental Chemicals. Updated tables, 2013. US Department of Health and Human Services. Centers for Disease Control and Prevention. Available at: www.cdc.gov/exposurereport (assessed: 12.09.2016)

9. Harel S., Tomer A., Barak Y. et al. The cephalization index: a screening device for brain maturity and vulnerability in normal and intrauterine growth retarded newborns. *Brain and Development*. 1985, 7 (6), pp. 580-584.

10. Holmes P., James R.A.F., Levy L.S. Is low-level environmental mercury exposure of concern to human health? *Sci. Total Environ*. 2009, 408, pp. 171-182.

11. Jedrychowski W., Perera F., Jankowski J. et al. Prenatal low-level lead exposure and developmental delay of infants at age 6 months. *Int J Hyg Environ Health*. 2008, 211, pp. 345-351.

12. Leitner Y., Fattal-Valevski A., Geva R. et al. Neurodevelopmental outcome of children with intrauterine growth retardation: a longitudinal, 10-year prospective study. *Journal of Child Neurology*. 2007, 22 (5), pp. 580-587.

13. National Research Council. *Toxicological effects of methylmercury*. Washington, DC: National Academies Press, 2000.

14. Obi E., Orisakwe O. E., Okafor Ch. et al. Towards Prenatal Biomonitoring in Eastern Nigeria: Assessing Lead levels and Anthropometric Parameters of Newborns. *J UOEH*. 2014, 36 (3), pp. 159-170.

15. Osman K., Akesson A., Berglund M. et al. Toxic and essential elements in placentas of Swedish women. *Clin. Biochem*. 2000, 33, pp. 131-138.

16. Polanska K., Hanke W., Sobala W., Brzeźnicki S., Ligocka D. Exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons and newborn biometric indicators. *International Journal of Occupational Medicine and Environmental Health*. 2010, 23 (4), pp. 339-346.

17. Rahman A., Vahter M., Smith A. H. et al. Arsenic exposure during pregnancy and size at birth: a prospective cohort study in Bangladesh. *Am J of Epidemiology*. 2008, 169, pp. 304-312.

18. Ramon R., Ballester F., Aguinagalde X. et al. Fish consumption during pregnancy, prenatal mercury exposure and anthropometric measures at birth in a prospective mother-infant cohort study in Spain. *Am J of Clin Nutr*. 2009, 90, pp. 1047-55.

19. Sawi I.R., El Saied M.H. Umbilical cord blood lead levels and pregnancy outcomes. *J Pharmac and Tox*. 2013, 8 (3), pp. 98-104.

20. 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, pp.150- 158.

21. Wells P. G., Lee C. J., McCallum G. P. et al. Receptor- and Reactive Intermediate-Mediated mechanisms of Teratogenesis. *Adverse Drug Reactions*. Utrecht, 2010, pp. 131-162.

Контактная информация:

Ильченко Ирина Николаевна — доктор медицинских наук, профессор. Высшая школа управления здравоохранением Института лидерства и управления здравоохранением Первого МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)

Адрес: 119991, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 2, стр. 4, каб.106

E-mail: irinailchenko9@gmail.com