

Этот доклад отражает согласованные взгляды международной группы экспертов и необязательно представляет решения или официальную политику Программы Организации Объединенных Наций по окружающей среде, Международной организации труда и Всемирной организации здравоохранения

**Гигиенические критерии
состояния окружающей среды 72**

ПРИНЦИПЫ ИЗУЧЕНИЯ БОЛЕЗНЕЙ ПРЕДПОЛОЖИТЕЛЬНО ХИМИЧЕСКОЙ ЭТИОЛОГИИ И ИХ ПРОФИЛАКТИКА

Совместное издание Программы ООН
по окружающей среде,
Международной организации труда
и Всемирной организации
здравоохранения

*Выпущено издательством «Медицина» по поручению
Министерства здравоохранения Союза Советских
Социалистических Республик, которому ВОЗ вверила
выпуск данного издания на русском языке*



Всемирная организация здравоохранения
Женева 1990

Международная программа по химической безопасности (МПХБ) — это совместное важное начинание, проводимое Программой ООН по окружающей среде, Международной организацией труда и Всемирной организацией здравоохранения. Основная цель МПХБ заключается в том, чтобы дать оценку влияния химических соединений на здоровье человека и состояние окружающей среды и распространить полученную информацию. Проводимые в рамках этой Программы мероприятия включают осуществление эпидемиологических и экспериментальных исследований, разработку методов оценки риска, способствующих получению данных, сравнимых на международном уровне, а также развитие кадров в области токсикологии. К другим видам деятельности, осуществляемым в рамках МПХБ, относится разработка мероприятий по ликвидации последствий аварий на предприятиях химической промышленности, координация лабораторных и эпидемиологических исследований, а также содействие изучению механизмов биологического действия химических веществ.

ISBN 5—225—01841—6

ISBN 92 4 154272 1

© World Health Organization 1987

© Всемирная организация здравоохранения, 1990

На публикации Всемирной организации здравоохранения распространяются положения Протокола № 2 Всемирной конвенции об охране авторских прав. Заявления о разрешении на перепечатку или перевод публикаций ВОЗ частично или *in toto* следует направлять в отдел публикаций и переводов Всемирной организации здравоохранения, Женева, Швейцария. Всемирная организация здравоохранения охотно удовлетворяет такие просьбы.

Наименования, используемые в настоящем издании, и приводимые в нем материалы не выражают мнения Секретариата Всемирной организации здравоохранения о юридическом статусе какой-либо страны, территории, города или района, их правительственном или другом органе власти или о их государственных границах.

Упоминание некоторых компаний или продукции отдельных изготовителей не означает, что Всемирная организация здравоохранения отдает им предпочтение перед другими, не упомянутыми в тексте. Патентованные наименования выделяются начальными прописными буквами.

Г 4105020000—272 КБ — 35—18—89
039(01)—90

СОДЕРЖАНИЕ

ПРИНЦИПЫ ИЗУЧЕНИЯ БОЛЕЗНЕЙ ПРЕДПОЛОЖИТЕЛЬНО ХИМИЧЕСКОЙ ЭТИОЛОГИИ И ИХ ПРОФИЛАКТИКА

ВВЕДЕНИЕ	9
1. КРАТКОЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЕ ПРОБЛЕМЫ	11
2. ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПРОБЛЕМЫ	13
3. ОБЩИЕ ПОДХОДЫ К ИЗУЧЕНИЮ БОЛЕЗНЕЙ ПРЕДПОЛОЖИ- ТЕЛЬНО ХИМИЧЕСКОЙ ЭТИОЛОГИИ	19
4. ПОДХОД, ОРИЕНТИРУЕМЫЙ НА БОЛЕЗНЬ: РАСПОЗНАВАНИЕ И ОПИСАНИЕ ПРОБЛЕМЫ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ	21
4.1 Общие положения	21
4.2 Распознавание индексных случаев	23
4.3 Скрининг населения для выявления предполагаемых случаев	24
4.4 Определение случаев	25
4.5 Идентификация случаев	26
4.6 Значение патологоанатомических исследований	27
4.7 Регистрационные системы и истории болезни	28
5. ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ: ПОИСК ДЕТЕРМИНАНТОВ	30
5.1 Общие положения	30
5.2 Сбор информации и критерии для получения проб	31
5.3 Подробное изучение случаев	34
5.4 Оценка эпидемиологических данных	35
6. ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ: ИССЛЕДОВАНИЯ ВОЗМОЖНОЙ РОЛИ ХИМИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ	37
6.1 Экспериментальные исследования на животных	37
6.2 Анализ на токсичные вещества	38
6.3 Информационные системы данных о токсичных химических ве- ществах	39
7. ПРОБЛЕМЫ В УСТАНОВЛЕНИИ ХИМИЧЕСКОЙ ЭТИОЛОГИИ	41
7.1 Причинность в развитии болезней человека	41
7.2 Рассмотрение химической этиологии	43
7.3 Временная зависимость	45
7.4 Биологическая вероятность	46
7.5 Зависимости доза — ответ и доза — эффект	47
7.6 Влияние мер вмешательства	48
7.7 Подтверждение причинной зависимости	49
8. ШАГИ, ПРЕДПРИНИМАЕМЫЕ ПОСЛЕ ПРИЗНАНИЯ ХИМИЧЕСКОЙ ЭТИОЛОГИИ ВСПЫШКИ	51
8.1 Профилактические действия и контроль	51
8.2 Система контроля и наблюдения	51
8.3 Санитарное просвещение	52
9. НЕОБХОДИМОСТЬ В МЕЖДУНАРОДНОМ СОТРУДНИЧЕСТВЕ	53
9.1 Сотрудничество и совместные действия стран	53
9.2 Деятельность на глобальном и региональном уровне	54
9.3 Заключительные рекомендации	55

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	56
ПРИЛОЖЕНИЕ I. ПЕРЕЧЕНЬ ИСХОДНЫХ РАБОТ	59
ПРИЛОЖЕНИЕ II. КОНЦЕПТУАЛЬНАЯ ОСНОВА, ИСПОЛЬЗОВАННАЯ В РЯДЕ ИССЛЕДОВАНИЙ, ПРИВЕДШИХ К ИДЕНТИФИКАЦИИ ХИМИЧЕСКОЙ ЭТИОЛОГИИ ВСПЫШЕК БОЛЕЗНИ	60
ПРИЛОЖЕНИЕ III. ЗАКЛЮЧИТЕЛЬНЫЙ ДОКЛАД НА СОВЕЩАНИИ МИХБ/РБЗТО/КНР ПО БОЛЕЗНИ КАШИНА — БЕКА	66

СПЕЦИАЛЬНАЯ ГРУППА ВОЗ ПО ПРИНЦИПАМ ИЗУЧЕНИЯ БОЛЕЗНЕЙ ПРЕДПОЛОЖИТЕЛЬНО ХИМИЧЕСКОЙ ЭТИОЛОГИИ И ИХ ПРОФИЛАКТИКЕ

Члены

- а.а Проф. L. Amin-Zaki, Former Professor of Paediatrics (Baghdad). Abu Dhabi, United Arab Emirates
- " Проф. E. A. Bababunmi, Laboratory of Biomembrane Research, Department of Biochemistry, University of Ibadan, College of Medicine, Ibadan, Nigeria
- " Д-р R. V. Bhat, National Institute of Nutrition, Indian Council of Medical Research, Hyderabad, India
- а.а.а Д-р J. Borgoño, University of Chile, Department of International Affairs, Ministry of Health, Santiago, Chile (*заместитель председателя*)
- " Д-р Y. Egashira, National Institute of Health, Hatano Research Institute, Food and Drug Research Centre, Hatanoshi, Kanagawa-ken, Japan
- а.а.а Д-р R. A. Goyer, National Institute of Environmental Health Sciences, Research Triangle-Park, North Carolina, USA
- а.а.а Д-р P. Grandjean, Institute of Community Health, Department of Environmental Medicine, Odense University, Odense, Denmark
- " Д-р В. Н. Иванов, Читинский медицинский институт, Чита, СССР
- " Д-р В. В. Иванов, кафедра патофизиологии, Красноярский медицинский институт, Красноярск, СССР
- а.а.а Д-р R. D. Kimbrough, Center for Environmental Health, Centers for Disease Control, Atlanta, Georgia, USA
- а.а Проф. P. Krogh, Department of Microbiology, Royal Dental College, Copenhagen, Denmark (*докладчик*)
- а.а Д-р O. A. Levander, Vitamin and Mineral Nutrition Laboratory, Human Nutrition Research Center, US Department of Agriculture, Beltsville, Maryland, USA
- а.а Д-р K. R. Mahaffey, Division of Standards Development and Technology Transfer National Institute for Occupational Safety and Health, Cincinnati, Ohio, USA
- а.а Д-р G. Martin-Boyer, Ministère de la Santé, Direction Générale de la Santé, Paris, France (*докладчик*)
- " Проф. В. А. Насонова, Научно-исследовательский институт ревматологии, Академия медицинских наук СССР, Москва, СССР
- а.а Проф. H. D. Tandon, New Delhi, India (*временный советник*) (*председатель*)
- " Проф. Yan Jianbo, Haerbin Medical University, Haerbin, People's Republic of China
- а.а Проф. H. Yanagawa, Department of Public Health Jichi Medical School, Minamikawachi, Tochigi-ken, Japan
- " Проф. Yang Guangqi, Institute of Health, China National Centre for Preventive Medicine, Beijing, People's Republic of China (*заместитель председателя*)

" Проф. Yu Meihan, Harbin Medical University, Harbin, People's Republic of China

Наблюдатели

" Д-р Chen Junshi, Department of Nutrition and Food Hygiene, Institute of Health, China National Centre for Preventive Medicine, Beijing, People's Republic of China

" Д-р Chen Xiaoshu, Institute of Health, China National Centre for Preventive Medicine, Beijing, People's Republic of China

" Д-р Chen Qing, Department of Environmental Health, School of Public Health, Beijing Medical University, Beijing, People's Republic of China

" Д-р Dai Yin, Department of Environmental Hygiene, Institute of Health, China National Centre for Preventive Medicine, Beijing, People's Republic of China

" Д-р He Xingzhou, Department of Environmental Hygiene, Institute of Health, China National Centre for Preventive Medicine, Beijing, People's Republic of China

" Д-р Li Guangshen, Institute of Endemic Disease, Norman Bethune University of Medical Sciences, Changchun, Jilin province, People's Republic of China

" Проф. Li Yurui, Division of Pneumoconiosis, Department of Labour Hygiene, Institute of Health, China National Centre for Preventive Medicine, Beijing, People's Republic of China

" Д-р Liu Yuying, Division of Industrial Toxicology, Department of Labour Hygiene, Institute of Health, China National Centre for Preventive Medicine, Beijing, People's Republic of China

" Д-р Lu Boqin, Division of Industrial Toxicology, Department of Labour Hygiene, Institute of Health, China National Centre for Preventive Medicine, Beijing, People's Republic of China

" Д-р Ma Tai, Tianjin Medical College, Tianjin, People's Republic of China

" Проф. Niu Shiru, Institute of Health, China National Centre for Preventive Medicine, Beijing, People's Republic of China

" Д-р Qin Yuhui, Institute for Environmental Health Monitoring, China National Centre for Preventive Medicine, Beijing, People's Republic of China

" Д-р Su Zhi, Department of Health and Epidemiological Control, Ministry of Public Health, Beijing People's Republic of China

" Проф. Tan Jianan, Institute of Geography, Chinese Academy of Sciences, Beijing, People's Republic of China

" Проф. Wang Huizhou, Department of Nutrition and Food Hygiene, Institute of Health, China National Centre for Preventive Medicine, Beijing, People's Republic of China

" Д-р Wang Juning, Division of Environmental Toxicology, Department of Environmental Hygiene, Institute of Health, China National Centre for Preventive Medicine, Beijing, People's Republic of China

" Д-р Xu Genlin, Office of Research Management, Institute of Health, China National Centre for Preventive Medicine, Beijing, People's Republic of China

" Д-р Xu Guanglu, Research Laboratory of Keshan Disease, Xian Medical University, Xian, People's Republic of China

- ^a Д-р Yo Peipei, Division of Pneumoconiosis, Department of Labour Hygiene, Institute of Health, China National Centre for Preventive Medicine, Beijing, People's Republic of China
- ^a Д-р Zhen Xiwen, Institute of Epidemiology and Microbiology, China National Centre for Preventive Medicine, Beijing, People's Republic of China

Секретариат

- ^a Д-р T. Kjellström, Prevention of Environmental Pollution, World Health Organization, Geneva, Switzerland
- ^a Д-р M. Mercier, International Programme on Chemical Safety World Health Organization, Geneva, Switzerland
- ^a Д-р М. Митрофанов, отдел неинфекционных болезней, Всемирная организация здравоохранения, Женева, Швейцария
- ^a Д-р J. Parizek, International Programme on Chemical Safety, World Health Organization, Geneva, Switzerland (*секретарь*)
- ^a Д-р A. Prost, Division of Environmental Health, World Health Organization, Geneva, Switzerland

-
- ^a Присутствовал на совещании Специальной группы в Пекине 28 октября — 2 ноября 1985 г.
 - ^b Председатель подгруппы Пекинского совещания Специальной группы.
 - ^c Докладчик подгруппы Пекинского совещания Специальной группы.
 - ^c Присутствовал на редакторском совещании в Женеве 28 апреля — 2 мая 1986 г.
 - ^d Принимал участие в дискуссиях на Женевском редакторском совещании.

К ЧИТАТЕЛЯМ ДОКУМЕНТОВ О КРИТЕРИЯХ

При подготовке изданий серии документов о гигиенических критериях были приложены все усилия для обеспечения максимальной их точности и своевременной публикации. В интересах всех, кто пользуется документами этой серии, читателей просят сообщать обо всех обнаруженных ошибках руководителю Международной программы по химической безопасности, Всемирная организация здравоохранения, Женева, Швейцария, с тем чтобы в последующих выпусках можно было поместить исправления замеченных ошибок.

* * *

Профилактика локально распространенных эндемических болезней и борьба с ними являются одним из важнейших компонентов первичной медико-санитарной помощи. В документах серии «Гигиенические критерии состояния окружающей среды» МПХБ, касающихся микотоксинов [ВОЗ, 1982], водных биотоксинов [WHO, 1984b] и алкалоидов пирролизидина [WHO, в печати], описаны ситуации, в которых профилактика болезней, распространенных в определенной местности, и борьба с ними стали возможны в результате успешного выявления химической этиологии болезней. Стратегии, используемые при данном, ориентируемом на болезнь подходе, исключая последовательность и характер поставленных вопросов, отличаются от используемых в прогностической токсикологии, где отправной точкой является не болезнь, а известное, определенное химическое вещество, оцениваемое по его возможному влиянию на здоровье.

При разработке методологического компонента Международной программы по химической безопасности стала очевидной необходимость создания документа, в котором были бы обобщены принципы исследований, направленных на выяснение роли химических веществ в этиологии болезней, и учтен опыт экспертов, успешно проводивших такие исследования. Ориентированный на болезнь подход в связи с воздействием химических веществ и развитием злокачественных и профессиональных заболеваний рассматривается в других программах Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), включая Международное агентство по изучению рака (МАИР), и не является предметом специального обсуждения в настоящем документе, где главное внимание обращено на принципы исследований, касающихся эндемических незлокачественных болезней и вспышек заболеваний неизвестного происхождения и возможной причинной роли воздействия химических веществ.

Ситуации, при которых группы населения постоянно проживают в определенном районе и, как правило, вынуждены потреблять производимую в местных условиях пищу, создают условия, способствующие как наличию местных эндемических болезней, так и изучению этих болезней. Такие условия нередки в развивающихся странах, и проводимые в таких регионах исследования могут оказаться ценными для познания методов изучения проблемы химической этиологии болезней. Например, было очень удачно, что Министерство здравоохранения Китайской Народной Республики дало согласие на проведение совещания Специальной группы МПХБ по проблеме определения принципов и критериев для установления химической этиологии болезней, вызываемых неясными причинами, как основы для

их профилактики, в Институте профилактической медицины и его Институте здоровья в Пекине одновременно с объединенной конференцией, посвященной болезни Кашина — Бека (заболевание, приводящее к глубоким и стойким нарушениям и поражающее очень большую группу людей в эндемичных областях Китая).

Окончательный вариант проекта документа был принят на редакторском совещании, проходившем в Женеве с 28 апреля по 2 мая 1986 г. под руководством профессора П. D. Tandon (председатель Специальной группы). Список исходных работ, подготовленных участниками по просьбе Секретариата для совещания Специальной группы в Пекине, приводится в Приложении I. Председатель Специальной группы в ответ на просьбу Секретариата подготовил другой доклад, обобщающий концептуальную основу, которая использовалась ранее в нескольких исследованиях и привела к успешной идентификации химической этиологии определенных болезней и профилактике и борьбе с ними. Этот доклад, использовавшийся в качестве руководства для Специальной группы во время пленарных заседаний и в подгруппах и далее разработанный на редакторском совещании, представлен в Приложении II. Обобщающий доклад совещания в Пекине, касающийся болезни Кашина — Бека, представлен в Приложении III.

С благодарностью отмечается помощь учреждений-хозяев в Пекине, организаторов совещания и всех участников, включая тех, кто работал над завершением документа на редакторском совещании в Женеве. Выражается надежда, что их жизненный опыт и энтузиазм во время подготовки этой публикации сделают ее полезной всем, кто озабочен профилактикой и контролем болезней предположительно химической этиологии.

Министерство здравоохранения и социального обеспечения Великобритании великодушно предоставило средства для издания подготовленных материалов.

1. КРАТКОЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЕ ПРОБЛЕМЫ

Предполагают, что некоторые эндемические болезни или внезапные вспышки неизвестных заболеваний в отдельных регионах мира могут быть связаны с воздействием на группу населения одного или более природных или созданных человеком химических веществ.

В основе данной публикации лежат материалы исследований и изысканий, в которых было успешно установлено химическое происхождение некоторых неизвестных или необычных патологических состояний. Суммированные основные принципы этих исследований представлены в обобщенном виде, приводится описание поэтапного подхода, начинающегося с установления картины заболевания среди пораженных людей, оценки масштабов проблемы (число пораженных людей, область географического распространения и т. д.), сбора диагностических показателей, указывающих на химическую этиологию и завершающихся окончательной идентификацией болезни. Такой подход принято называть ориентированным на болезнь (disease approach). Установление этиологии начинается после выявления и описания изученных случаев заболевания.

Во втором разделе работы освещается эпидемиологический подход. Описан поиск специфических определителей, включая методы, которые необходимо использовать, и представлены рекомендации по анализу полученных данных. Затем следует описание токсикологических исследований, необходимых для проверки гипотез о возможном воздействии различных веществ, гипотез, которые были выдвинуты после совместной оценки данных клинических и эпидемиологических исследований. Рассматриваются также проблемы (включая погрешности в результатах), возникшие при установлении причинных связей между одним или несколькими предполагаемыми агентами и наблюдаемой картиной болезни.

В следующем разделе обсуждаются шаги, которые, по мнению Специальной группы, следует предпринять, когда признана химическая этиология вспышки болезни. Публикация заканчивается разделом, где подчеркивается необходимость международного сотрудничества в области выявления химической этиологии определенных заболеваний.

Приложение II содержит перечисление последовательных действий, которые были проведены в нескольких успешных исследованиях и могут использоваться в качестве ориентира при разработке аналогичного подхода.

Совещание, на котором была подготовлена данная публикация, проводилось в Китайской Народной Республике вместе с другим международным совещанием, организованным совместно МПХБ, Региональным бюро ВОЗ для Западной части Тихого океана и органами здравоохранения Китайской Народной

Республики. Второе совещание касалось вопросов современного состояния исследований по болезни Кашина — Бека и деформирующего остеоартроза, которые рассматриваются как эндемические в некоторых областях Азии. В некоторых регионах Китайской Народной Республики этим заболеванием поражено более 1 млн человек, причем основная часть больных — это дети. Этому заболеванию уделяется особое внимание потому, что оно поражает значительную часть населения в развивающихся странах, а также вследствие растущего числа доказательств того, что фактором, ответственным за это своеобразное заболевание и его специфическую эндемичность, может быть недостаток определенного важного элемента питания в сочетании с воздействием специфического химического вещества.

2. ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПРОБЛЕМЫ

Профилактика заболеваний составляет главный компонент всемирных усилий в достижении цели «Здоровье для всех к 2000 году». Профилактические мероприятия должны быть направлены на борьбу со специфическими этиологическими факторами или на их искоренение. Таким образом, предпосылкой для успешной профилактики является адекватное знание причин болезней.

Некоторые болезни являются наследственными и, следовательно, имеют генетическую этиологию, другие, как известно, вызываются специфическими факторами окружающей среды (например, интоксикации, инфекции, недостаточность питания). Однако в настоящее время этиология большинства болезней человека неизвестна или известна только частично, и методы первичной профилактики, основанные на знании причинных факторов, могут рассматриваться только для ограниченного числа болезней. Поэтому поиск этиологических факторов приобретает большое значение как основа будущих профилактических мероприятий. В этом отношении особый интерес представляют болезни, вызываемые химическими факторами, но их воздействие на здоровье человека недостаточно исследовано, несмотря на то что воздействие естественных химических веществ всегда было частью жизни человека. По мере индустриализации, важном этапе развития, возрастает вероятность воздействия на человека больших доз и увеличивающегося числа различных химических веществ, даже при возможном принятии мер по мониторингу и контролю за их правильным использованием и безопасным удалением промышленных отходов. Новые химические вещества разрабатываются для многих промышленных и непромышленных целей, и отсутствие профилактических мероприятий или недостаточное их использование могут привести к развитию симптомов интоксикации в группах населения, подвергающихся воздействию химических веществ. Более того, воздействие химических веществ или их соединений в различных окружающих условиях может вызвать токсический эффект, не встречавшийся ранее. В современном сельском хозяйстве для удовлетворения возрастающей потребности в продуктах питания особую важность имеют химические вещества, применяемые как удобрения и пестициды, при этом увеличивается воздействие остатков этих химических веществ на население. В большинстве стран мира лица, занимающиеся сельскохозяйственной деятельностью, недостаточно информированы о методах надлежащего использования химических веществ и обусловленных ими вредностях, что может привести к опасному воздействию таких веществ. Имевшее место отравление алкилированными соединениями ртути [ВОЗ, 1979] является примером крупномасштабного поражения, вызванного таким воздействием.

При воздействии химических веществ развитие болезни у человека может происходить разными путями. Прежде всего определенное заболевание может явиться результатом непосредственного контакта со специфическим химическим соединением, например болезнь Минамата, вызванная воздействием метилртути [ВОЗ, 1979]. Далее, воздействие химического вещества может быть одним из нескольких факторов, влияющих на развитие болезни, и, следовательно, быть только слагаемым в цепи многопричинной взаимосвязи. Болезнь ита-ита — пример заболевания сложной этиологии, вызванного несколькими факторами в сочетании с токсическим действием кадмия [Tsuchiya, 1978]. Воздействие химического фактора может также обострить имевшееся в анамнезе заболевание. Например, загрязнение воздуха окислами азота провоцирует появление соответствующих симптомов у больных с поражениями органов дыхания [ВОЗ, 1981]. Таким образом, воздействие химических веществ может представлять собой ведущий фактор в развитии большого спектра болезней человека.

Важным определителем здоровья является равновесие между состоянием *внутренней среды* и состоянием *внешней среды*. Избыток или недостаток в среде обитания природных химических веществ или присутствие антропогенных химических соединений могут изменить это равновесие, сделав ткани тела более уязвимыми. Флюороз, как известно, эндемичен в некоторых районах мира вследствие избыточного содержания фтора в питьевой воде; точно так же есть большие области, где из-за недостатка йода в окружающей среде зоб является эндемическим заболеванием. Важную роль и в воздействии, и в восприимчивости к различным химическим агентам играют факторы питания.

Врач общей практики может быть незнаком со все возрастающим разнообразием химических веществ, которые могут представлять опасность для человека, а также с первоначальными симптомами и признаками интоксикации. Это одна из причин, объясняющая, почему причинно-следственная зависимость между болезнью и воздействием химических агентов выражена не столь линейно, как между болезнью и воздействием инфекционного фактора. Эпизоды отравления химическими веществами (в форме поражения отдельных лиц, групп лиц или массовых вспышек), характеризующиеся проявляющимися, не укладывающимися в рамки симптомокомплексов известных болезней, вероятно, вначале, особенно в развивающихся странах, могут рассматриваться как заболевания инфекционного происхождения или как результат нарушений питания [Аноп, 1984]. Считалось, что афганская вспышка тромбоза печеночных вен была вызвана передающейся через воду инфекцией, пока не была обнаружена химическая этиология поражения при выявлении растения, произрастающего вместе с пшеницей — основной продовольственной культуры. Химическими веществами, вызвавшими заболевание, были алкалоиды пирролизина, содержащиеся в

семенах растения, смешавшихся с зерном [Tandon & Tandon, 1975].

Вообще говоря, нет наборов клинических признаков заболеваний, только по которым исследователь мог бы подозревать химическую этиологию и исключить другие причины. Только когда картина болезни и обстоятельства ее появления рассматриваются в целом, можно заподозрить такую этиологию, хотя некоторые догадки могут появиться даже на основе первых эпидемиологических характеристик.

Эпидемиологические характеристики болезней невыясненной этиологии могут различаться по нижеследующим направлениям.

- а) Внезапная вспышка болезни, которая считается «новой», часто приписывается неизвестному инфекционному агенту. При выяснении этиологии следует принимать во внимание факторы химической природы. Оценка эпидемиологической картины болезни может обеспечить цепные ориентиры, которые целесообразно взять за основу. Например, вспышка болезни печени, которая, как подтвердилось позднее, явилась следствием воздействия афлатоксина [Tandon et al., 1977, 1978a], первоначально рассматривалась как вспышка инфекционного гепатита, поскольку доминирующими признаками болезни были желтуха и другие системные симптомы, предполагающие гепатоцеллюлярную недостаточность. Первоначальные эпидемиологические характеристики болезни указывали на то, что передача вируса вряд ли могла быть причинным фактором, и это подсказало необходимость поиска другого фактора окружающей среды.
- б) Эндемические болезни постоянно возникают и повторяются в определенных географических районах. Хотя такие болезни представляют собой хроническую проблему здравоохранения, которая может изучаться обычными эпидемиологическими методами, этиология многих эндемических болезней связана с факторами среды обитания неизвестной природы. Например, согласно последним оценкам, болезнью Кашина—Бека поражено около 2 млн человек в отдельных эндемичных регионах Китая, но специфическая химическая этиология до сих пор не установлена (Приложение III).
Если уровень воздействия недостаточен, чтобы проявилось группирование случаев, болезнь может остаться незамеченной или неизвестной.
- в) Этиология широко распространенных болезней может включать воздействие химических веществ как фактор риска. Однако роль повсеместного, длительного и незначительного комплексного воздействия химических агентов в многофакторной этиологии таких болезней установить

труднее, и эта проблема не затрагивается в данной публикации.

Поиск этиологических факторов предполагает важность выявления источника химического вещества. Болезни, идентифицированные как вызванные химическими факторами, ассоциировались с различными химическими веществами, происхождение которых показано ниже.

а) Встречающиеся в природе неорганические химические вещества

Многие встречающиеся в природе неорганические химические вещества, как было обнаружено, являются токсичными для человека, например ртуть, свинец и кадмий. Хотя эти химические вещества не создаются и не разрушаются человеком, геохимические условия, естественные процессы, такие, как накопление в определенной биоте, и промышленная деятельность могут приводить к их широкому, но неравномерному распределению или образованию новых соединений, которые могут быть более или менее токсичными, чем встречающиеся в природе формы.

Болезни могут быть вызваны избыточным воздействием неорганических химических веществ, которые в малых дозах оказывают благоприятное действие или даже необходимы для метаболизма. Установлена зависимость между развитием флюороза с поражением костного скелета и длительным повышенным поступлением в организм фтора [ВОЗ, 1988].

б) Химические вещества растительного происхождения

Имеются сообщения о нескольких вспышках болезни вследствие случайного загрязнения зерновых культур некоторыми сорняками и их семенами. Так, загрязнение основных зерновых культур семенами, содержащими алкалоид пирролизидина, стало причиной крупных вспышек болезни, характеризующейся тромбозом печеночных вен, в Афганистане [Tandon & Tandon, 1975; Mohabbat et al., 1976] и в СССР [Дубровинский С. Б., 1952]. Более того, данное заболевание могло быть также вызвано употреблением трав, содержащих алкалоид пирролизидина, в качестве традиционных домашних снадобий, как это наблюдалось в Вест-Индии [Stuart & Bras, 1955] и в других районах [Huxtable, 1980; Ridker et al., 1985].

Основные продукты питания иногда содержат токсичные вещества, которые удаляются в процессе кулинарной обработки или не представляют опасности для здоровья человека в обычных условиях. Однако, как это наблюдалось в Мозамбике, изменение составных частей растений вследствие перемены в окружающей среде наряду с изменением методов приготовления пищи и характера потребления могут привести к острому или подострому отравлению. Вспышка спастического паралича

в Мозамбике была следствием отравления цианидами, содержащимися в маниоке. Во время сильной засухи, естественно, увеличилось содержание цианидов в маниоке. Более того, голод заставил многие семьи обратиться к горькому маниоку с более высоким содержанием цианидов и есть его после сушки в течение всего нескольких дней, в то время как для соответствующей детоксикации требуется несколько недель [Mozambique Ministry of Health, 1984].

в) Микробные токсины (химические вещества, продуцируемые микроскопическими грибами, водорослями и бактериями)

Воздействие токсинов, продуцируемых грибами (микотоксины), происходит в основном во время потребления загрязненных продуктов питания, хотя также возможно воздействие спор грибов, содержащих микотоксины, воздушным путем [ВОЗ, 1982]. Загрязнение продуктов питания растительного происхождения происходит обычно в период после уборки урожая при проникновении плесневых грибов. Их трудно выявить обычными методами проверки продуктов питания из-за микроскопических размеров грибов. Токсическое действие, вызванное афлатоксинами, содержащимися в пищевом зерне, является примером обусловленного микотоксинами заболевания [ВОЗ, 1982]. Воздействие токсинов водорослей обычно имеет место при потреблении в пищу рыбы и моллюсков, которые в свою очередь питались ядовитыми микроскопическими водорослями (планктон) и поэтому задерживали часть токсинов водорослей, не проявляя каких-либо органолептических изменений. Примерами таких болезней являются отравления ядом моллюсков, оказывающим паралитическое действие (сакситоксин и его производные), а также ядом моллюсков, вызывающим диарейные эффекты [WHO, 1984b].

Причиной болезней, обусловленных бактерияльными токсинами, служит неадекватная обработка пищевых продуктов, во время которой бактерии инфицируют пищевые продукты и продуцируют токсины еще до их потребления. Например, стафилококковое отравление пищевых продуктов вызывается энтеротоксинами из *Staphylococcus aureus*, а ботулизм — нейротоксинами из *Clostridium botulinum*, развивающимися в обработанном мясе, рыбе и овощах.

г) Искусственные химические вещества

Ряд острых вспышек и случаев заболеваний, как было обнаружено, вызывается воздействием пестицидов, удобрений, гермицидов или промышленных химических веществ. Некоторые из этих эпизодов объяснялись как вспышки острого отравления, вызванного случайным загрязнением пищевых продуктов, например паратноном [Diggory et al., 1977], гексахлороциклом, содержащимся в предметах домашнего или личного пользова-

ния, таких, как детские порошки (присыпки) [Martin-Bouyer et al., 1982], или пентахлоропреном, содержащимся в стиральных порошках [Robson et al., 1969]. Даже при кратковременном воздействии симптомы интоксикации могут быть стойкими или выздоровление могло быть очень медленным, как это имело место в Японии, где в организм пострадавших попала смесь полихлорированных бифенилов, дибензофуранов и тетрафенилов [Kuratsune et al., 1969], или в Турции, где поражение печени и поздняя порфирия кожи были вызваны потреблением загрязненного гексахлорбензолом зерна.

3. ОБЩИЕ ПОДХОДЫ К ИЗУЧЕНИЮ БОЛЕЗНЕЙ ПРЕДПОЛОЖИТЕЛЬНО ХИМИЧЕСКОЙ ЭТИОЛОГИИ

Характер и значимость рассматриваемой проблемы, а также возможности, имеющиеся для изучения болезней, вероятно вызванных химическими веществами, отличаются в разных странах по многим причинам, включая степень развития служб здравоохранения, а также глубину изучения редких случаев вспышек интоксикации. Страны с хорошо развитыми инфраструктурами служб здравоохранения обычно располагают ригидными системами контроля качества пищевых продуктов, санитарии и водоснабжения, а также достаточной технической базой для материально-исследовательской работы. В таких странах относительно хорошие возможности для медико-санитарной помощи имеются даже в отдаленных районах. Вспышки болезней химической этиологии обычно обусловлены кратковременным воздействием токсичного химического вещества, вызывая ограниченное число случаев, которые скорее всего диагностируются по мере их появления. Таким образом, могут быть предприняты неотложные меры для их изучения и контроля. В странах, где службы здравоохранения развиты неадекватно, изучение и контроль вспышек требуют другого подхода, хотя основные принципы его сохраняются.

В данной публикации обсуждается стратегия, которую можно использовать при изучении эпизодических или эндемических болезней предполагаемой химической этиологии. Вопрос: «Каково действие специфического химического вещества?» может быть заменен другим: «Какие химические вещества могут оказать именно это влияние на состояние здоровья?» Определение различий между болезнями, вызванными химическими веществами, и инфекционными болезнями, а также идентификация этиологического химического агента могут быть затруднены. Разгадка часто ускользает и в значительной степени ее поиск затруднен повседневными или «не такими уж необычными» случаями болезней, поражающих население. Выяснение этиологии часто делает необходимым последовательное планирование для постепенного накопления информации.

Идентификация химических причин болезни предполагает участие ряда взаимосвязанных дисциплин, в частности патологической анатомии, эпидемиологии, клинической медицины и токсикологии. Может быть использован так называемый прямой подход, когда на большую группу людей воздействует химическое вещество с хорошо известными токсическими свойствами, но он не всегда приемлем. Поиск этиологии будет зависеть от научно обоснованной аргументации связей между воздействием химического вещества, биологическим эффектом и субъективными клиническими симптомами.

Приложение II включает описание концептуальной схемы исследований вспышек (эпизодов), обеспечивших успешную идентификацию химического причинного фактора, а затем проведение мер борьбы и профилактики. Однако с самого начала следует сказать, что это не план действий, а пример, который может модифицироваться таким образом, как того требует ситуация. Эта схема предназначена для изучения причин болезней, в развитии которых наличие химических веществ в среде обитания было ведущим, а не второстепенным, способствующим фактором.

Приложение III включает краткое сообщение о современном состоянии исследований, касающихся этнологии широко распространенных эндемических заболеваний, в развитии которых воздействие определенных химических веществ, содержащихся в окружающей среде, рассматривается как важный причинный фактор.

В последующих разделах более подробно обсуждаются подходы, которые должны рассматриваться одновременно, когда исследуются химические этнологические факторы болезни.

4. ПОДХОД, ОРИЕНТИРУЕМЫЙ НА БОЛЕЗНЬ: РАСПОЗНАВАНИЕ И ОПИСАНИЕ ПРОБЛЕМЫ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

4.1 Общие положения

«Подход, ориентируемый на болезнь», — первый шаг в методологической концепции при исследовании этиологии вспышек болезней, вызванных химическими веществами. Затем разрабатываются эпидемиологический и токсикологический подходы, служащие аналитическими инструментами, позволяющими генерировать обоснованные этиологические гипотезы и проверять их на всех этапах изучения. Предполагается, что рекомендуемые этапы или фазы будут последовательными, и решение о прекращении или изменении процесса может рассматриваться на любой фазе, если в этом возникнет необходимость.

Чтобы изучать вспышки болезни или эндемичность заболевания, важно иметь представление об общем характере болезней в определенной географической области. Частота случаев и виды болезней могут отличаться до некоторой степени в различных странах и могут изменяться в зависимости от социально-экономических условий и характера промышленной деятельности. Однако знание эпидемиологических аспектов, характерных для данной популяции, позволяет распознать изменения в картине болезней, появление новых болезней, внезапную вспышку эпидемии инфекционных заболеваний, вспышки отравления или наличие эндемических болезней в ограниченных географических районах. Распознавание таких болезней обычно основывается на сообщениях медицинского персонала о том, что увеличилась частота случаев обычных заболеваний, что встречается неизвестный до сих пор набор клинических проявлений или что изменяется специфическая для возраста заболеваемость. Сообщения о таких наблюдениях подлежат критической оценке, с тем чтобы определить, действительно ли они отражают отклонения от обычной картины. Например, не исключена ситуация, когда врач, проявляющий особый интерес к определенным болезням, может просто чаще распознавать их или когда ошибочно группируются болезни различной этиологической природы.

Методология эпидемиологических исследований, описанная в публикации ВОЗ (1983), определяет в общих чертах выбор схем исследований, методы оценки воздействия, а также признаки и симптомы для оценки влияния на здоровье. Тем не менее точную этиологию исследуемого состояния нельзя установить на основе перечисленных параметров. Кроме того, информация о воздействии может быть недостаточной, могут отсутствовать данные о сочетанных токсических воздействиях или,

что, возможно, важнее всего, может не быть доказательств или данных, подтверждающих гипотезы, связывающие развитие болезни с воздействием специфических факторов окружающей среды. Для обеспечения точной идентификации этнологических факторов необходимо привлечение различных медицинских дисциплин.

Изучение болезни начинается с осознания факта наличия явного и необычного количества или группы (кластера) случаев клинически характеризуемой нозологической формы болезни (показательные, или индексные случаи, как будет обсуждаться ниже). Поэтому на первом этапе изучение почти всегда требует привлечения некоторого уровня эпидемиологических исследований. Необычные клинические феномены среди населения могут:

- а) характеризоваться патогномичными признаками, не встречавшимися в болезни известной этнологии;
- б) обуславливаться сочетанием неспецифических характеристик, признаков, симптомов, а также лабораторных и других данных, которые не подпадают в категорию известной болезни;
- в) составлять группу (кластер) случаев болезни, частота появления которых в обычных условиях низка;
- г) составить эндемическую болезнь неизвестной этнологии.

Установив факт распространения среди населения необычного клинического феномена, поиск химического этнологического фактора и последующие действия можно проводить в соответствии со следующими фазами:

- а) описательная фаза, предполагающая получение клинических, патологоанатомических и эпидемиологических характеристик расстройства;
- б) фаза генерации гипотезы, на которой на основе фактов, полученных из первоначальных исследований, принимается гипотеза относительно возможных этиологических факторов, производится поиск дальнейших подтверждающих фактов;
- в) фаза проверки гипотезы, на которой полученные факты проверяются путем идентификации биологических маркеров воздействия или поражения, детальных патологоанатомических исследований тканей большого человека и пораженных животных, а также токсикологических исследований на животных;

- г) последующая оценка, обеспечивающая проведение последующих действий, если успешно идентифицирован этиологический фактор.

Эти этапы в общих чертах представлены в Приложении II.

4.2 Распознавание индексных случаев

Индексными случаями считаются впервые зарегистрированные случаи или группы случаев исследуемой болезни. Не исключена ситуация, когда первый зарегистрированный случай не является первым происшедшим, а действительный индексный случай останется незамеченным. При ретроспективном анализе всей доступной информации всегда следует предпринять попытку проследить заболевание до действительного индексного случая. В сельских местностях некоторых развивающихся стран эти случаи могут быть выявлены парамедицинским персоналом или врачами, практикующими методы народной медицины. В городских районах на них впервые могут обратить внимание сотрудники служб неотложной помощи или (в промышленной сфере) специалисты по профессиональной гигиене. Чтобы снизить или, возможно, исключить сомнительные варианты из случаев, включенных в категорию болезни, важно определить характеристики таких индексных случаев. В типичных случаях они проявляются как тяжелые формы болезни с выраженными клиническими манифестациями. На этой стадии, возможно, не будет выявлено все многообразие признаков и симптомов, связанных с болезнью, и в дальнейшем необходимо тщательно оценить индексные случаи и разработать определение обобщенного случая.

Если существует предположение, что частота случаев какого-либо заболевания внезапно резко возрастает (или достигает размеров эпидемии) или происходит вспышка болезни, не наблюдавшаяся ранее, необходимо установить, существует ли истинная вспышка. Например, не исключено, что при недооценке некоторых состояний среди населения, пока к ним не будет проявлен особый интерес или не будут использованы соответствующие диагностические методы, произойдет внезапное учащение их регистрации. Это учащение представляет собой просто артефакт сообщений, а не истинное увеличение частоты. Более того, можно думать, что множество случаев болезни представляют собой аналогичное состояние и увеличение этих состояний — опять-таки простой артефакт сообщений.

После того как на основе выявленных определяющих случаев установлены диагностические критерии, должен быть проведен поиск для идентификации всех предполагаемых случаев. Принципы эпидемиологических исследований детально описаны в предшествующей публикации [WHO, 1983]. Выявление характера болезни может быть проведено с помощью последователь-

ного подхода. За первоначальным скринингом населения, направленным на выявление всех предполагаемых случаев, следуют фазы, при которых по мере использования более специфических и лабораторных критериев характер болезни постепенно проявляется более четко. Например, в Индии при изучении вспышки, вызванной афлатоксином [Tandon et al., 1977], первичным скринингом были охвачены все случаи желтухи, вызванной гепатомегалией, и другие системные симптомы. При проведении биопсии печени в отдельных случаях выявлены признаки, характерные для острого инфекционного гепатита, и они были исключены на этапе определения случаев, описанном в разделе 4.4.

4.3 Скрининг населения для выявления предполагаемых случаев

После оценки индексных случаев может быть принято решение о проведении массового обследования населения пораженной общины. Это решение не является автоматическим и должно основываться на предположении соответственно подготовленного медицинского персонала и работников общественного здравоохранения, что имеет место вспышка болезни и что она может иметь еще более широкое распространение, чем выявлено из индексных случаев. Цель скрининга населения — дать оценку общей частоты случаев или распространенности набора признаков и симптомов, указывающих на болезнь, относящуюся к предполагаемой этиологии. В развивающихся странах такой скрининг часто проводится парамедицинским персоналом. Из этого следует, что тесты должны быть простыми в употреблении, например, это могут быть стандартные вопросники, основанные на информации об индексных случаях. Сюда могут быть включены простые тесты для определения координации движений с целью оценки изменений со стороны нервной системы без использования специального медицинского оборудования. Картина анамнеза жизни должна включать такие характеристики, как возраст, пол, род занятий, особенности образа жизни, домашний адрес и продолжительность проживания в данном районе. Кроме этого, медицинский анамнез должен включать соответствующие данные о перенесенных ранее и имеющихся в настоящее время заболеваниях, беременности и лактации.

Число лиц, включенных в первичный скрининг, зависит от специфических обстоятельств вспышки. Ясно, что основными ограничивающими факторами являются экономические ресурсы и наличие персонала. Эффективность скрининга повысится, если будет достигнуто тесное сотрудничество с лицами, возможно страдающими данной болезнью. Следует особо подчеркнуть пользу для населения участия в первичном скрининге. При проведении первичного скрининга очень важна поддержка членов

семьи больного, а также, например, старейшин в деревне или племени. В более урбанизированных областях благоприятное воздействие может оказать поддержка общинных групп или профессиональных рабочих организаций.

4.4 Определение случаев

На этой стадии исследования становится возможным идентифицировать разные стадии болезни. Случаи болезни могут проявляться как очень тяжелыми симптомами, так и только субклиническими признаками. Определение случая не должно быть настолько ограниченным, чтобы выявлялась только «верхушка айсберга». Оно должно быть достаточно специфическим, чтобы отделить интересующую болезнь от заболеваний другого происхождения. Было бы идеально, если бы какой-либо один признак или симптом был бы характерен для изучаемого заболевания. Однако так бывает редко. Обычно для идентификации болезни используется большое число признаков и симптомов и характер их появления. Взятые в отдельности, эти признаки и симптомы не будут ни чувствительными, ни специфичными. В то же время группирование и относительная тяжесть этих признаков и симптомов значительно увеличивают их значение в идентификации случаев болезни.

Процедуры, используемые на этапе определения случаев, обычно гораздо надежнее и сложнее и включают лабораторные и другие методы, не применяемые при первичном скрининге. Для проведения этой части исследования требуется персонал более высокой квалификации, чем для первичного скрининга. Критерии исходят из наиболее тяжелых случаев на первых этапах и поэтому должны рассматриваться как временные, так как они не будут включать слабовыраженные нарушения и субклинические эффекты. Определение случаев должно включать перечисленные ниже моменты.

- а) Идентификация органа или органов-мишеней и характерных эффектов. Наиболее важно понять, что органы системы имеют ограниченные типы реакций, которые редко патогномичны для заболевания, вызываемого данным химическим веществом.
- б) Идентификация специфических групп населения, которые, вероятно, наиболее уязвимы (например, дети или люди, проживающие в пределах определенного радиуса действия химического производства).

Описание клинической картины болезни должно включать ее признаки и симптомы, динамику и патологоанатомические данные. В ранний период вспышки патологоанатомическое исследование тканей больного человека или животных может дать

полезные для установления этиологии сведения. Если нет возможности провести аутопсию, необходимо исследовать биоптаты, взятые у больных, или провести вскрытие пораженных домашних животных, как упоминается в разделе 4. Необходимо собрать более подробную информацию, касающуюся масштабов проблемы (например, точные коэффициенты заболеваемости и смертности и их динамика).

Анализ демографических данных, полученных в процессе скрининга, укажет, имеются ли группы населения с высокой степенью риска, например проживающие в данном районе профессиональные группы, дети или лица с отягощенным анамнезом. Спектр выраженности клинических проявлений в группах людей, пораженных токсичным химическим веществом, может значительно отличаться от такового в группе больных, страдающих инфекционными болезнями. Большой разброс клинических признаков поражения, возможно, обусловлен различием уровней и длительности воздействия, возраста, состояния питания и другими факторами, которые должны быть детально уточнены в процессе идентификации.

На этой фазе исследования желательно проанализировать токсикологическую информацию относительно возможного влияния на здоровье токсичных химических веществ, которые, как предполагают, играют роль в развитии болезни (раздел 6). Сравнение данных позволит выявить не исследованные ранее клинические или биохимические эффекты, которые могут дать основу для подтверждения зависимости между воздействием токсичного агента, определением случаев и наблюдаемыми изменениями. И наконец, токсикологические исследования могут предоставить прогностическую информацию в отношении исхода заболевания, включая вопрос о прогрессировании или обратимости наблюдаемых эффектов.

В связи с тем что исходный уровень распространенности признаков и симптомов среди населения неизвестен, на этой стадии целесообразно обследовать всех лиц, у которых нельзя исключить болезнь. Очень важно включить в исследование группу сравнения, чтобы выявить предполагаемый специфический фактор.

4.5 Идентификация случаев

Определение нозологической формы, основанное на жестком контроле качества, высокой специфичности и чувствительности, приводит к идентификации:

- а) ранних симптомов, которые могли быть не выявлены при первичном скрининге;
- б) сочетанных клинических патологических/рентгенологических признаков болезни;

- в) характерных патологоанатомических признаков в пораженных тканях;
- г) осложненный после острой фазы и последствий.

На этой фазе анализа снова проводится скрининг населения, с тем чтобы выявить пограничные, субклинические или латентные случаи, используя установленные диагностические критерии и специфические биологические маркеры. Он может дать более точное представление о размерах вспышки.

4.6 Значение патологоанатомических исследований

Патологоанатомическое исследование материалов, полученных при биопсии или аутопсии, может обеспечить выявление решающего ключевого фактора (факторов) в идентификации этиологии болезни. Правильное проведение патологоанатомических исследований может содействовать формулированию гипотез относительно этиологии и повлиять на выбор последующих исследований. Морфологические изменения в основном органе-мишене могут быть характерными для этиологического агента. При изучении вспышки болезни в Индии присутствие синцитиальных гигантских клеток в печеночной ткани человека и признание того факта, что ранее аналогичное поражение наблюдалось в печени обезьян, подвергшихся воздействию афлатоксина, навели на мысль об этиологической роли афлатоксина в этой вспышке болезни человека [Tandon et al., 1977, 1978a]. Выявленные морфологические изменения могут также сыграть роль в исключении инфекционного фактора как причины болезни.

По различным причинам могут возникнуть трудности в получении материала аутопсий человека. В таком случае окажутся полезными биопсия больного органа или исследование материала аутопсии животных, пораженных болезнью, идентичной болезни человека, как это имело место при вспышке афлатоксикоза [Tandon et al., 1978a]. Биопсия может проводиться как часть диагностических или лечебных процедур, направленных во благо больного, например биопсия печени или почки может быть сделана после парацентеза или может исследоваться костная ткань, резецированная в ходе корригирующих хирургических вмешательств. Гистологическая картина может определить специфические ткани-мишени и тип пораженных клеток или окончательно указать на инфекционную или какую-либо другую специфическую болезнь. При описаниях рекомендуется использовать принятую на международном уровне стандартную медицинскую номенклатуру.

Ценность патологоанатомического материала можно повысить, предоставив надлежащие рекомендации по фиксации тка-

ней и инструкции по консервации препаратов. Всегда следует учитывать необходимость параллельного взятия проб для химического анализа, такие препараты должны консервироваться замораживанием без фиксации.

4.7 Регистрационные системы и истории болезни

В большинстве стран существуют регистрационные системы для фиксирования инфекционных болезней. Аналогичный подход может быть полезен для регистрации вспышек и эпидемий болезней неизвестной этиологии.

Задержки в уведомлении центральных органов здравоохранения могут произойти по многим причинам. Если различные больные обратились к разным врачам, может пройти какой-то отрезок времени, прежде чем будет установлена вспышка болезни. Следует предпринять все возможные меры, чтобы избежать промедления, так как быстрая и точная регистрация необходима для установления этиологии болезни и контроля вспышки. Необходимо сохранять биологические препараты, особенно от индексных случаев; следует также отмечать временной интервал между началом болезни и взятием проб. Даже первичные исследования могут дать полезные ключевые данные. Истории болезни индексных случаев подлежат хранению, если предполагается их дальнейшая оценка или периодическое повторное исследование, например для создания регистра случаев и долгосрочных последующих исследований. Такой регистр позволит исследователям изучать естественное течение (или прогрессирование) болезни. К сожалению, определенное число индексных случаев может быть потеряно для последующего изучения, когда распознавание вспышки не было своевременным. С другой стороны, создание регистров не всегда желательно или экономично. При желании провести долгосрочные последующие наблюдения за пострадавшими следует отметить некоторые возможные ограничения.

При создании регистра случаев обычно встречаются следующие проблемы:

- а) высокая стоимость и отсутствие финансовой поддержки;
- б) отсутствие (как правило) сообщений о случаях токсического действия химических веществ;
- в) отсутствие достаточно подготовленного медицинского и парамедицинского персонала, способного вести регистр;
- г) движение населения;
- д) отсутствие сотрудничества с персоналом служб здравоохранения;

е) непоследовательность номенклатуры болезней.

Проблемы, встречающиеся в распознавании и регистрации болезней химической этиологии, проиллюстрированы ретроспективными данными о свинцовом отравлении [Grandjean, 1975; Mahaffey, 1985]. Воздействие свинца как причину болезни не смогли распознать вследствие: а) неспособности оценить значение индивидуальной восприимчивости; б) отсутствия предположений о возможных источниках воздействия; в) неспецифических патологоанатомических изменений; г) несовершенства классификации при некоторых недостаточно определенных клинических синдромах. При повсеместном загрязнении окружающей среды свинцом могут проявиться и другие незаметные эффекты, вызванные имевшимся в прошлом или длительным воздействием, которое трудно идентифицировать или выявить.

5. ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ: ПОИСК ДЕТЕРМИНАНТОВ^а

5.1 Общие положения

Одним из важных шагов в установлении этиологии болезни является определение и обоснование связей между болезнью и воздействием одного или более общих факторов, которые могут рассматривать как детерминанты^а. Классический эпидемиологический подход состоит в генерации гипотезы на основе предварительной информации, собранной в ходе описательного исследования, а затем в проверке ее в аналитическом эпидемиологическом исследовании по соответствующей схеме, как детально описано в публикации ВОЗ (1983). Эта последовательность логична, однако следовать ей при изучении химической этиологии болезни не обязательно, особенно когда имеет место острая вспышка заболевания. В таких ситуациях наибольшее значение имеют быстрое распознавание и решение проблемы. Ниже описана серия шагов, хотя на практике они часто должны осуществляться почти одновременно.

Раннее распознавание вспышки или необычного увеличения числа случаев болезни зависит от тщательного наблюдения за имеющимися место случаями и надежной сети оповещения. Нельзя переоценить важность неотложных исследований вспышки или повышения числа случаев. Исследователь должен получить как можно больше информации о географическом распространении вспышки, о группах риска, количестве случаев и их распределении среди населения, клинических проявлениях, времени начала вспышки, а также о том, происходили ли аналогичные вспышки в прошлом. Такая предварительная информация позволит исследователю разработать предварительные гипотезы, необходимые для решения, определяющего выбор должных систем технической поддержки. Соответствующая научная литература, международные агентства и другие учреждения могут предоставить дополнительные рекомендации относительно характера проб, которые следует собрать, а также названия и адреса специализированных лабораторий, обеспечивающих анализ/идентификацию токсичных материалов и биологических жидкостей/тканей, полученных от больных животных и людей.

^а Детерминант - любой фактор, событие, признак или другая поддающаяся определению единица, которая приводит к изменениям состояния здоровья или другим определенным характеристикам [Last et al., 1983]. В этом же источнике в причинной цепи определены предрасполагающие факторы (например, возраст, пол, род занятий), способствующие факторы (например, климат, доходы), ускоряющие факторы (например, воздействие вредных веществ) и усиливающие факторы (например, повторные воздействия).

3.2. Сбор информации и критерии для получения проб

Наличие правильно обученного и проинструктированного персонала — главный элемент в процессе проводимого исследования. В задачи исследовательской бригады входит получение подробных данных о характерных признаках болезни, поэтому в нее должны входить соответственно обученные клиницисты. Для оказания помощи и сотрудничества могут привлекаться международные агентства и другие учреждения как внутри страны, так и в других странах, но в составе исследовательской бригады должны быть местные специалисты, так как культурное и языковое единство с изучаемыми группами населения имеет очень важное значение. Если это возможно, в бригаду следует включить и сотрудника лаборатории, который будет анализировать препараты; в противном случае члены бригады должны быть соответствующим образом проинструктированы специалистом лаборатории относительно типа и количества собираемых проб, методах их хранения, транспортировки и т. п. Особенно важно получить консультацию специалиста по статистике в отношении численности группы населения, которая должна быть исследована, когда проводятся эпидемиологические исследования хронических заболеваний. При отсутствии в исследовательской бригаде идеально подготовленного персонала необходимо попытаться проинструктировать и обучить имеющихся в распоряжении людей.

Следует проводить сбор самой разнообразной специфической информации, чтобы идентифицировать, насколько это возможно, все релевантные факторы, общие для выявления случаев. Примеры таких факторов представлены в таблице. Кроме того, можно использовать классификацию, предложенную Last (1983), с идентификацией предрасполагающих, способствующих, ускоряющих и усиливающих факторов. Однако ситуации могут быть различными и не все перечисленные позиции можно применить в определенных условиях.

Правительственные / муниципальные / районные / больничные / первичные центры здравоохранения должны участвовать в сборе исходных данных общей санитарной статистики (заболеваемость, смертность, частота смертельных исходов) и динамики этих показателей. Особое внимание следует уделить выяснению возможного существования в данном районе в предшествующие годы или в близлежащих районах аналогичных вспышек или даже единичных случаев, представляющих собой необычную нозологическую единицу.

Информация о среде обитания должна включать недавние изменения в ней, если таковые происходили (например, уничтожение лесов, строительство дамб, открытие новых промышленных предприятий, сброс сточных вод, новая серия продуктов или изменение производственных процессов). К агроэкологиче-

Факторы, подлежащие рассмотрению в ходе эпидемиологического исследования болезни неизвестной этиологии

а) Факторы, относящиеся к физической среде

Географическая характеристика (включая высоту над уровнем моря, природные условия, удаленность от рек, озер, болот)
Климатические условия
Сезонность появления симптомов

б) Антропогенные факторы окружающей среды

Питание
Практика создания, кулинарной обработки, потребления и хранения пищевых продуктов
Водоснабжение, санитарное состояние
Практика ведения сельского хозяйства, включая использование удобрений и пестицидов
Производственная среда (включая разработки полезных ископаемых)

в) Факторы, относящиеся к пострадавшему индивиду

Распределение по возрасту
Распределение по полу
Семейное группирование случаев, структура семьи
Социальные и культурные факторы: этнические группы, религия, образование и т. п.
Род занятий
Социально-экономический статус (включая уровень дохода)
Мобильность населения, миграция
Длительность проживания в данном районе

Примечание. Последние изменения, касающиеся любого из перечисленных факторов, подлежат тщательной регистрации.

ским факторам относятся введение новых продовольственных сортов зерна, механизация и химизация сельского хозяйства, методы хранения собранного урожая, изменение характера культивации и т. д.

Одновременное существование аналогичных болезней у человека и некоторых видов животных предоставило важные ключи к разгадке ряда более ранних исследований болезней, позднее идентифицированных как вызванные воздействием химических веществ, присутствующих в окружающей среде. Примерами могут служить исследования болезни Минамата [ВОЗ, 1979], тромбоза печеночных вен [Tandon & Tandon, 1975; Tandon et al., 1977, 1978a] и вызванной афлатоксином вспышки в Индии [Tandon et al., 1977, 1978a]. Полезные сведения может содержать информация, полученная от фермеров или сотрудников ветеринарных служб, о вспышках или отдельных случаях подобных заболеваний сельскохозяйственных и домашних животных или других видов флоры и фауны.

При сборе релевантной информации можно использовать различные дополнительные источники. Наиболее ценные данные обычно собирают сами члены пораженных сообществ. Другими источниками информации являются старейшины общин, социальные работники и медицинский персонал, включая

работников первичной медико-санитарной помощи и вспомогательный персонал, врачей общей практики и лиц, практикующих методы народной медицины. Следует обращать внимание на дополнительные факторы. Например, у члена семьи или пораженной общины можно получить ценные специфические данные о практике хранения пищевых продуктов или об особом использовании пестицидов. Некоторые данные можно собрать, используя формализованные вопросники, предназначенные для уровня деревни, семьи или отдельной личности. Другим методом может быть менее структурированное личное интервью. Полезную информацию могут дать уже имеющиеся сведения, например демографические характеристики.

Необходимо разработать интенсивную или экстенсивную стратегию отбора проб в зависимости от сбалансированного выбора между тем, что желателно получить, и тем, что возможно иметь. Отбору подлежат как пробы биологического материала, так и пробы продуктов питания, воздуха, воды, других продуктов потребления. При отсутствии точной информации о возможном этиологическом факторе и специфическом источнике следует собрать большое количество разнообразных проб, причем объемы проб должны быть достаточны для проведения соответствующего числа анализов. Диапазон отбора проб следует определять после разработки предварительной гипотезы о возможных этиологических факторах, основанной на ранее собранной информации. Однако, даже если не определена точная гипотеза, следует получить необходимые пробы как можно раньше. Желательно, чтобы они были отобраны в индексных случаях (т.е. отбор проб может быть ограничен семьями или отдельными лицами с наиболее типичными историями болезни). Отбор проб следует проводить как на пораженных, так и на непораженных территориях.

На практике имеют место проблемы в плане ограничения числа проб, которые могут быть собраны и оценены, поэтому необходимо решить, что относится к наиболее ценным пробам. Принятие такого решения зависит от временного интервала между развитием заболевания и началом исследования, соответствия проб и возможных путей воздействия. Так, если при острых вспышках есть основания предполагать, что заболевание связано с пищевыми продуктами, пища, потреблявшаяся непосредственно перед появлением болезненных симптомов, будет являться наиболее ценной пробой. При этом подчеркивается значение отбора фактически потреблявшейся приготовленной пищи. Для исследования могут быть взяты также пробы продовольственного зерна и с кухонной утвари из местных и коммерческих складов. Идентификация соответствующего воздействия источников окружающей среды может быть затруднена в случаях хронических заболеваний, так как такое воздействие причинного агента могло иметь место в прошлом или могло быть разным.

Существует опасность, что пробы могут быть загрязнены, уничтожены или повреждены при хранении или транспортировке. Биологические пробы необходимо хранить в формалине или в герметичном контейнере, содержащем лед или сухой лед. Сельскохозяйственные продукты перед транспортировкой следует соответствующим образом высушить. Эти требования должны быть согласованы с аналитической лабораторией.

5.3 Подробное изучение случаев

Первичное исследование случаев завершается идентификацией одного или нескольких факторов, присущих всем выявленным случаям болезни или, возможно, относящихся к ее распространению в общине. Подробное изучение вспышки или отдельных случаев заболевания требует, чтобы популяционные исследования, направленные на идентификацию детерминантов болезни, дополнялись исследованиями по схеме случай — контроль. Планирование такого исследования предполагает подбор равной числу пострадавших группы лиц, не имеющих симптомов болезни (контрольная группа), с целью оценки силы связи между воздействием предполагаемых этиологических факторов и развитием болезни. Такие исследования позволяют рассчитать относительный риск, связанный с воздействием (раздел 5.4).

После проведения оценки ситуации в полевых условиях может быть отобрана специальная подгруппа населения (если только поражена не очень малая популяция), которая изучается глубоко как дополнение к более формальным эпидемиологическим исследованиям. Такое изучение включает использование детальных общенформационных вопросников, медицинское обследование и проведение необходимых лабораторных тестов. Характер подлежащей сбору информации будет зависеть от сложившейся ситуации. Важно получить, насколько это возможно, точную информацию и не накапливать много побочных данных, так как это только мешает анализу данных (см. также разделы 5.2 и 6).

Отбор случаев для подробного исследования во многом зависит от специфических факторов, вызвавших данную вспышку. Заслуживают внимания следующие факторы. В такое исследование необходимо включать наиболее типичные случаи. При поражении более чем одного члена семьи и поиске общего фактора среди семей может быть достаточно обследовать лишь одного человека из семьи. Однако, если необходимо охарактеризовать семью, должны быть обследованы члены семьи. Можно ограничить обследование детьми или другими специфическими контактами населения. В других ситуациях целесообразно проводить поиск общего фактора среди лиц, принадлежащих к различным субпопуляциям. Для идентификации общего фактора может оказаться полезным изучение случаев, внезапно появившихся в другом географическом районе. Для получения

репрезентативных выборок при проведении эпидемиологических исследований в качестве альтернативы можно рекомендовать использование метода случайной выборки.

Располагая информацией, которую легко получить при острой вспышке болезни, можно рассмотреть вопрос о проведении дополнительных исследований (например, более детальное морфологическое изучение пораженных органов-мишеней и химический анализ проб биологических жидкостей и тканей). Кроме фиксации тканей, для морфологических исследований следует заморозить отобранные ткани и биологические жидкости для возможного химического анализа, но только после получения первичных данных, предполагающих возможный токсический агент. Для успешной идентификации этиологического агента важно выявить возможный источник токсичного агента и установить воздействие путем анализа инкриминирующего материала (например, пищи или жидких сред и тканей организма). Пробы таких тканей и жидкостей, а также «инкриминационный» материал должны надлежащим образом собираться и храниться в соответствии с рекомендациями аналитической лаборатории. И наоборот, при отсутствии специальной информации лучшим методом консервации будет замораживание до возможно низких температур. Пробы, взятые от отдельных лиц, следует идентифицировать и хранить отдельно; не следует также накапливать или смешивать пробы. Однако использование этого подхода требует осмотрительности, так как обширный анализ — трудоемкая процедура, и запасы имеющихся проб быстро истощаются.

5.4 Оценка эпидемиологических данных

Собранные данные следует анализировать для выявления существования зависимостей доза — ответ и доза — эффект и специфических различий между пострадавшими и не пострадавшими (контроль) лицами. Желательно, чтобы полученные результаты были репрезентативны для изучаемого населения, однако при изучении острых вспышек не всегда возможно строго придерживаться этого критерия. В таком случае следует сделать соответствующие оговорки в отношении общей валидности таких результатов. При некоторых вспышках острого отравления признаки болезни и развитие эпидемии могут быть настолько специфичны, что не будет возможности или необходимости применять статистический подход. Статистически достоверный результат, возможно, только указывает на «ложную» связь, появившуюся случайно, а недостоверная связь может быть следствием недостаточного числа наблюдений, неточности в проведенных измерениях и других факторов.

Полученная информация должна быть тщательно изучена с целью выявления погрешностей измерения. Например, могут иметь важное значение ошибки при отборе, если исследуются

только лица с тяжелым поражением, которые по определенным существенным характеристикам отличаются от группы больных в целом. Может проявиться субъективизм в выявлении болезни, если предоставляющий информацию сотрудник детально знает случаи и сообщает о них. Возможны случаи предвзятых сообщений, если предшествовавшие сообщения средств массовой информации влияют на ответы в вопросниках. Во многих ситуациях возможны ошибки, когда неправильно маркируются пробы или вводятся артефакты. Проблема может возникнуть вследствие смещения понятий, особенно при исследовании многофакторных заболеваний.

Эпидемиологические данные могут анализироваться на основе подходов случай — контроль и последующего наблюдения [WHO, 1983]. При обоих подходах необходимо отобрать контрольные группы. При первом подходе в контрольную группу включают лиц, не имеющих признаков и симптомов болезни; при другом подходе контрольную группу составляют индивиды, не подвергавшиеся воздействию химического вещества, которое, как предполагают, вызвало болезнь.

При изучении острых вспышек неизвестной этиологии обычно нереально отобрать надлежащие контрольные группы, поскольку здоровые лица на пораженной территории также могут подвергаться воздействию, хотя и в меньшей степени, в то время как причинный агент на этой стадии еще не обнаружен. Обычно в таких случаях отбирается сравнительная группа, в состав которой входят лица, не имеющие признаков и симптомов, характерных для данного заболевания, или которые, вероятно, не подвергались воздействию предполагаемого агента. Фактически эти сравнительные группы никогда не могут быть полностью сравнимы с исследуемыми группами, и необходимо подчеркнуть, что отсутствие надежных сравнительных групп может значительно затруднить оценку исследования. Несмотря на то что во время вспышек не представляется возможным выявить надежные сравнительные группы, следует прийти к предварительному заключению на основе критической оценки всех имеющихся данных. С другой стороны, при рассмотрении эндемических болезней необходимо отобрать соответствующие сравнительные группы для контроля специфических предполагаемых детерминантов на проспективной основе.

6. ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ: ИССЛЕДОВАНИЯ ВОЗМОЖНОЙ РОЛИ ХИМИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ

6.1 Экспериментальные исследования на животных

Для дополнительного изучения вспышек заболеваний или эпидемических болезней предполагаемой химической этиологии используются исследования на животных. Основная цель таких исследований — помочь в идентификации токсичного вещества, а также в выяснении механизма действия такого вещества после его идентификации и в разработке модели на животных для дальнейшего изучения заболевания.

При наличии предположения о возможном пути проникновения токсичного вещества материал может вводиться животным этим путем, чтобы установить, вызывается заболевание или нет. Необходимо, чтобы разработанная модель на животных воспроизводила патологические характеристики очень близко к таковым у человека; при этом следует обращать внимание на органы-мишени и типы пораженных клеток (например, нейроны, хондроциты и т. д.), на присутствие депо материалов в тканях или телец включения, а также на типы клеточных реакций в пораженных тканях. Не всегда удается воспроизвести точное клиническое заболевание у животных, так как выбранный для исследования вид животного может просто не реагировать на токсичное вещество так, как человек. Альтернативные виды могут быть более или менее чувствительны к повреждающему агенту либо у разных видов мишенями являются разные органы. Поэтому предпочтительно, чтобы токсикологические тесты проводились на тех видах животных, у которых болезнь развивается так же, как у человека. В ряде случаев не удается создать модель на животном простым воздействием подозреваемого химического вещества, поскольку возможен многофакторный характер поражения и тогда необходимо использовать одновременное воздействие других средовых факторов, чтобы воспроизвести синдром, сравнимый с заболеванием человека. В числе таких факторов могут быть сопутствующие инфекционные болезни, недостаточность питания и смешанное воздействие химических веществ. Например, при энцефалите, вызванном пероральным введением солей висмута, невозможно воспроизвести болезнь ни на одном из видов животных, несмотря на то что роль этого соединения в болезни человека установлена [Marlin-Bouyer, 1981].

Как уже упоминалось, человек может быть более или менее чувствителен к действию химических веществ по сравнению с животным. Тем не менее рассмотрение зависимости доза — ответ является важным моментом в планировании эксперимен-

тального исследования. В исследовании должно планироваться определение минимальных токсичных доз, выяснение способности токсичных химических веществ накапливаться в организме, а также существования временного интервала между воздействием и эффектом. Например, при массовом отравлении метилртутью в Ираке лепешки хлеба, содержащие токсичные вещества, были скормлены домашним животным, но не было дано время для того, чтобы проявилось токсическое действие (латентный период), и это привело к ложной интерпретации данных, т. е. было сделано заключение о том, что этот хлеб не являлся причиной отравления [Bakir et al., 1973; ВОЗ, 1979]. Следует также иметь в виду, что если материал, скормливаемый животным, является пищевым продуктом, то нужно быть уверенным, что не будет воспроизведен энергетический или питательный дисбаланс или дефицит, которые могут вызвать симптомы, не имеющие отношения к токсичному материалу.

Исследования на животных могут дать информацию о развитии характерных патоморфологических изменений, вызываемых в пораженных органах химическими веществами, которые предположительно играют роль в этиологии болезни. Они также могут помочь в идентификации факторов, влияющих на чувствительность к данному соединению. Когда нельзя исключить возможность того, что развитие заболевания обусловлено воздействием сложных смесей или этиология является многофакторной, будет неправильно основывать оценку только на результатах тестов эффекта воздействия одного соединения.

Исследования биохимических эффектов должны планироваться и интерпретироваться с тщательным учетом других оценок токсичности. Исследования метаболизма и токсикокинетики предполагаемого химического вещества на модели животного могут дать информацию, важную для планирования массовых обследований и интерпретации их результатов для анализа биологических проб на токсичные вещества и их метаболиты. Такая информация включает идентификацию метаболитов, определение скорости выведения и периоды полувыведения химического вещества и его метаболитов. Принципы токсикологической экспертизы и токсикокинетических исследований рассматривались детально в предыдущих документах серии «Гигиенические критерии состояния окружающей среды».

6.2 Анализ на токсичные вещества

Аналитические химические исследования имеют большое значение при изучении эндемических заболеваний или случаев острого и хронического отравления для идентификации и количественного определения токсичного химического вещества в окружающей среде и в организме больного. Желательно количественно оценить поражающее вещество в пробах тканей, чтобы выявить и, если возможно, рассчитать новое воздействие и оп-

ределить зависимость доза — ответ. Однако чувствительные и точные аналитические методы могут быть недоступны на территории, где произошла вспышка заболевания. Более того, некоторые химические вещества быстро метаболизируются и выводятся, затрудняя, а иногда делая невозможным, их определение в жидкостях организма и пробах тканей. Таким образом, временной интервал между воздействием и отбором проб человека может быть определяющим моментом не только в идентификации вызвавших поражение химических веществ (или отдельного вещества) и метаболитов, но и в оценке дозы, вызвавшей наблюдающиеся эффекты.

Особую проблему представляет собой анализ для выявления бактериальных токсинов. Основными источниками отравлений, вызванных бактериальными токсинами, являются пищевые продукты, но известно также воздействие на органы дыхания грибов и содержащихся в водорослях токсинов. Микробиологическое исследование пищевых продуктов, которые предположительно ответственны за заболевание, может стать важным этапом в выявлении причастного химического вещества, указывая, какой химический метод анализа должен использоваться для точной идентификации возбудителя заболевания. Так, если преобладающим элементом в пищевых продуктах, с которыми ассоциируется острый гастроэнтерит, является *Staphylococcus aureus*, то продукты должны анализироваться на присутствие энтеротоксинов *Staphylococcus*. Выявление роста *Aspergillus flavus* в пищевых продуктах (зерновые, семена масличных культур), с которыми связывается острый гепатит, может навести на мысль об анализе на афлатоксины B₁, B₂, G₁ и G₂ [ВОЗ, 1982]. Не существует общепринятых методов для химического анализа некоторых бактериальных токсинов. Идентификацию и количественную оценку их можно проводить методами определения биологической активности, хотя их аналитическая результативность значительно уступает химическим методам. Так, условия воздействия во время вспышки отравления ядом моллюсков, оказывающим паралитическое действие, определялись на основе стандартизированной оценки активности на мышцах [WHO, 1984b; AOAC, 1980]. Однако уже имеются химические методы для определения компонентов яда моллюсков паралитического действия, например высокоэффективная жидкостная хроматография, которые могут вскоре заменить метод биологической оценки.

6.3 Информационные системы данных о токсичных химических веществах

Большинство систем данных созданы на основе изучения токсических эффектов, вызванных воздействием известных специфических химических веществ, растений или их экстрактов, природных токсинов и т. п. Другими словами, эти системы раз-

рабатываются в условиях, когда известен воздействующий агент. Когда отправной точкой исследования является болезнь, то известны признаки и симптомы, а химическое вещество неизвестно или только предполагается. Часть существующих систем данных, содержащих сведения о токсическом действии химических веществ, автоматизирована. Эти системы могут использоваться профессиональными работниками информационных служб для составления списка всех химических веществ, вызывающих по данным исследований специфический эффект (например, нейротоксическое действие). Однако процесс установления диагностических критериев требует знания специфичности различных признаков и симптомов наряду с последовательностью их проявления. Поэтому релевантная информация из таких существующих систем может быть получена при взаимных контактах профессиональных работников информационных служб и работников соответствующей медицинской специальности.

Система может предоставить информацию о сборе биологических проб, типах проб, подлежащих отбору, объеме пробы, необходимом для анализа, способах консервации проб, а также список лабораторий, производящих специфические анализы.

7. ПРОБЛЕМЫ В УСТАНОВЛЕНИИ ХИМИЧЕСКОЙ ЭТИОЛОГИИ

7.1 Причинность в развитии болезней человека

Болезнь человека развивается как результат ряда событий, начинающихся с первичного поражения (или поражений), которое затем прогрессирует. Финальная манифестация болезни может быть обусловлена влиянием различных способствующих, сопутствующих или изменяющих факторов, относящихся, например, к генетическому фону, состоянию питания, образу жизни и окружающей среде. В некоторых ситуациях специфическое заболевание является непосредственным результатом воздействия особого фактора, т.е. имеет место непосредственная зависимость. Однако чаще в развитии болезни вовлекается более чем один фактор. Кроме того, возникновение болезни может ассоциироваться с некоторыми состояниями и характеристиками, необязательно имеющими отношение к этиологии. Следовательно, при поиске химической этиологии болезни человека важно идентифицировать специфические причинные факторы, которые образуют необходимые (хотя редко их бывает достаточно) условия для развития болезни. Во время поиска этих причинных факторов и на основе определения случаев и диагностических критериев исследуемая болезнь должна быть адекватно дифференцирована от аналогичных состояний другой этиологии. Но не следует подразделять болезнь на слишком много разновидностей, так как это затушевывает этиологию. Отдельные нозологические формы часто имеют гетерогенную этиологию (как, например, в случае поражения почек в терминальной стадии или церебральной дисфункции при органических поражениях мозга). Некоторые болезни называют «идиопатическими», или «эссенциальными», их причины неизвестны, и основой для названия болезни или их классификации часто служат эпонимы или патологоанатомические характеристики. Одно и то же заболевание печени химической этиологии даже получило разное название при независимых друг от друга вспышках, а именно «гепатит с асцитом» [Дубровинский С. В., 1952] и «тромбоз печеночных вен» [Tandon & Tandon, 1975], и трудно определить, новая ли это вспышка болезни, происходил ли в прошлом подобные вспышки, была ли уже объяснена этиология заболевания.

При изучении вспышек заболевания или эндемической болезни анализ в первую очередь должен быть сфокусирован на клинических и эпидемиологических характеристиках болезни. Дальнейшую информацию дают патоморфология, токсикология и другие имеющие отношение к исследованию дисциплины. Иногда в идентификации этиологического агента могут оказать помощь детальный анализ клинических проявлений и морфо-

логических изменений в органах [Parish et al., 1979; Cooper & Kimbrough, 1980]. С другой стороны, воздействие некоторых химических веществ, вызывающее острую интоксикацию и смерть, не сопровождается морфологическими изменениями в органах либо такие изменения очень незначительны или неспецифичны [Diggory et al., 1977]. Некоторые соединения вызывают морфологические изменения, которые могут рассматриваться как характерные, даже не будучи специфичны для одного соединения, например спонгиозные изменения белого вещества нервной системы, наблюдаемые после воздействия гексахлорофена или трипсульфана [Kimbrough, 1976]. Могут также считаться характерными некоторые биохимические изменения, такие, как угнетение холинэстеразы фосфорорганическими соединениями [Wills, 1972] или угнетение декарбоксилазы уroporphриногена в печени гексахлорбензолом, что вызывает позднюю порфирию кожи [Cam & Nigogosyan, 1963; Taljaard et al., 1971; Felsher et al., 1982]. Однако необходимо детально исследовать обстоятельства событий, ведущих к болезни, так как патографическая специфичность не позволяет сделать соответствующее суждение без подтверждающих данных.

Еще более проблематичен поиск этиологии многих хронических болезней. Хроническое нарушение может быть результатом острого поражения, например стойкий паралич, вызванный триптортокрезилфосфатом [Morgan & Penovich, 1978], или начало болезни может быть незаметным, что связано с кумулятивным эффектом после повторных поражений, например развитие эмфиземы после многих лет курения. И наконец, этиология болезни может быть сложной, например связанная с дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы анемия, обусловленная сочетанием генетической аномалии и наличия химического вещества в окружающей среде.

Любая болезнь распознается по характерному для нее комплексу симптомов и признаков. Сам по себе каждый компонент необязательно будет патогномичным, но соединение неспецифических в других случаях симптомов и признаков может составить типичную картину. Например, Томас Аддисон в 19-м веке впервые описал пернициозную анемию, выделив ее в самостоятельную форму, поскольку она развивалась вне зависимости от какой-либо известной причины, такой, как кровопотеря или злокачественное заболевание. В случае пернициозной анемии отсутствие других признаков, присутствующих в ранее установленных формах анемии, было удивительным. Впоследствии был открыт витамин В₁₂ и установлен механизм его всасывания в кишечнике. Аналогичным путем развивалось исследование некоторых других болезней.

При изучении этиологии «нового» заболевания возможно поэтапное рассмотрение вопроса, начиная с более общих критериев и завершая детальной оценкой значимости накопленных данных. Наибольшую важность имеют первые этапы, когда

рассматриваются стратегии для объяснения вспышки новой болезни, а окончательная оценка данных схожа с критериями, обычно применяющимися при рассмотрении причинных связей.

Если болезнь возникает в специфических экзогенных условиях, это следует охарактеризовать с учетом набора факторов, рассматривавшихся в разделе 5.2 и в обобщенном виде представленных в таблице. Необходимо принять во внимание генетические болезни. Важно рассмотреть следующие факторы, относящиеся к наследственным болезням: а) встречаемость болезни в определенном соотношении среди лиц, находящихся в кровном родстве; б) отсутствие болезни у не связанных по крови лиц (супруги, родня со стороны супругов); в) характерный возраст начала и течение болезни при отсутствии известных ускоряющих факторов; г) большее совпадение частоты у монозиготных, чем у дизиготных, близнецов. Далее, на генетический компонент могут указать исследования генетических изолятов или рас, более детальное обследование группирования болезни в семьях, связь с группами и факторами крови и наличие характерных хромосомных аномалий [Murphy, 1972]. Многим болезням присущ генетический компонент, который может определить индивидуальную восприимчивость [Kimbrough, 1984]. Некоторые формы наследственных или врожденных болезней проявляются только после воздействия средовых химических веществ или лекарственных средств, например, при атипичной холинэстеразе плазмы [Baker et al., 1977] или дефиците глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы.

Если развитие болезни связано с факторами окружающей среды, риск заболевания выше у присехавших в данную местность; в то же время у лиц, покинувших этот район, течение болезни в дальнейшем может стабилизироваться либо даже наступает выздоровление.

Изучение острой болезни неизвестной этиологии обязательно требует рассмотрения как инфекционных, так и химических причин. Основные исследования причин заболевания должны быть направлены на наиболее вероятный этиологический фактор, однако не следует игнорировать другие возможные причины (инфекционные, химические, многофакторные). Постулаты Коха, разработанные для выявления бактериальных инфекций, к заболеваниям химической этиологии применяются редко или вообще не используются.

7.2 Рассмотрение химической этиологии

При рассмотрении стратегии профилактики болезней особое значение имеет выявление различий между химической и инфекционной этиологией. В этой связи следует рассмотреть два основных набора данных: клинические симптомы и эпидемиологические характеристики. Кроме этого, если требуются дополнительные данные, дальнейшему уточнению вопроса помогут

результаты лабораторных исследований и экспериментальные исследования на животных.

Рассматривая клинические характеристики, химическую этиологию можно предположить, если зарегистрированы случаи внезапной смерти в самом начале вспышки после продромально-го периода в несколько часов. Взятые сами по себе не характерные для заболевания признаки и симптомы не имеют большого значения при дифференциации отравления и инфекции. Так, не являясь обычным признаком болезней, вызванных химическими веществами, повышение температуры возможно при воздействии соединений, нарушающих процесс окислительного фосфорилирования или изменяющих терморегуляцию другими способами. В числе таких соединений пентахлорфенол [Robson et al., 1969], дикумарол [Toolis et al., 1981], гексахлорофен [Martin-Bouyer et al., 1982] и афлатоксин [Ngindu et al., 1982]. Внезапное увеличение лимфатических узлов, лейкоцитоз, продолжающаяся после «прекращения воздействия» диарея и рано появляющиеся острые воспалительные экссудаты обычно не составляют часть клинической картины интоксикации химическими веществами. С другой стороны, при лихорадке наблюдаются и повышение температуры тела, и лейкоцитоз [Parke, 1982]. Это значит, что при оценке этиологии клиническую картину следует рассматривать в целом. Более того, химические вещества могут изменять состояние иммунной системы организма или повышать индивидуальную восприимчивость к инфекции каким-либо другим способом. В этом случае воздействие химических веществ предрасполагает к развитию инфекции.

При изучении этиологии не встречавшейся ранее болезни может оказаться полезным рассмотрение следующих эпидемиологических характеристик:

- а) контактный (case-to-case) путь передачи болезни (наличие или отсутствие вторичных случаев);
- б) общий источник воздействия;
- в) выявление всех лиц, получивших одинаковую дозу химического вещества;
- г) географическое распределение случаев в пределах четко обозначенных районов;
- д) распределение случаев по возрастным группам, полу, социально-экономическому статусу и другим демографическим показателям.

В ранний период вспышки часто трудно идентифицировать черты, характерные для болезней, вызываемых определенными

химическими веществами (например, гексахлорофен) или возбудителями инфекции (например, болезнь легионеров). Наличие инфекционного агента можно предположить при появлении вторичных случаев в одной семье спустя несколько дней или недель. Если вторичные случаи развиваются в нескольких семьях через определенные интервалы, можно думать об инфекции с инкубационным периодом. Однако, например, при болезни легионеров вторичных случаев не наблюдается, поэтому в ранний период вспышки не всегда возможно определить, является ли болезнь инфекционной или вызвана химическим веществом, и необходимо рассмотреть обе версии. По мере развития эпидемии сделать какие-либо заключения, вероятно, становится легче.

7.3 Временная зависимость

Для установления причинной зависимости необходимо знать временную зависимость между болезнью и ассоциируемыми факторами. Временная последовательность является важным критерием в оценке причинности и должна учитываться в раннем периоде процесса.

Иногда с началом болезни могут связываться специфические события, например изменение процесса производства на химическом заводе или использование нового химического вещества в коммерческом продукте, как это имело место в случае, изучавшемся Mallow (1976), когда метилэтилкетон был заменен метил-*N*-бутилкетон. Такие и подобные связи должны подвергаться тщательному изучению. Хотя и следует искать временную зависимость между причиной и эффектом, она не всегда имеет ярко выраженный характер и может быть испредсказуемой.

Воздействие химического фактора должно происходить или начинаться до развития болезни. При остром отравлении вредные эффекты проявляются как явный результат химического воздействия. Но при длительном, непостоянном или смешанном воздействии последствия не будут столь ярко выражены. Некоторые химические вещества быстро метаболизируются и выводятся, исчезая таким образом из организма вскоре после воздействия. В других случаях химическое вещество накапливается в организме и может там оставаться десятилетиями, возможно вызывая болезнь значительно позже первоначального воздействия. Здесь последствия зависят от дозы и индивидуальной чувствительности. Кроме того, при неспецифических, незаметно развивающихся или отдаленных эффектах невозможно точно определить время начала заболевания. Степень выраженности болезни может также определяться фактором, не зависящим от воздействия химических веществ.

Химическое вещество может вызывать острое заболевание, по прошествии которого больному кажется, что наступило выз-

доравливание, однако спустя несколько дней или недель развивается стойкое поражение, например нейротатия после отравления триортокрезилфосфатом [Morgan & Penovich, 1978] или катаракта после попадания в организм диштрофепола [Hornier et al., 1985]. К болезни может привести длительное так пазываемое внутреннее воздействие, например персистентных химических веществ или асбестовых волокон. Некоторые болезни (например, рак или фиброз легких) могут продолжать развиваться даже спустя длительное время после прекращения воздействия.

7.4 Биологическая вероятность

Если предполагают специфическую химическую этиологию на основе клинических и эпидемиологических параметров, дополнительные ключевые данные могут быть получены при детальном исследовании материалов вскрытия и клинических лабораторных данных, включая результаты химического анализа с целью идентификации токсичных веществ (раздел 6.2). Когда подозревают химическое вещество или группу родственных веществ при болезни, вызванной средовыми факторами, необходимо рассмотреть критерий биологической вероятности в установлении роли предполагаемых агентов как этиологических факторов. Этот критерий имеет важное значение при изучении причинных зависимостей. Однако во многих случаях все еще точно не установлены токсикокинетика и/или биохимический механизм токсического действия данного химического вещества. В таких случаях труднее использовать биологическую вероятность в качестве критерия для определения связи между данной болезнью и отдельным химическим веществом. Тем не менее в ходе токсикологических исследований становится возможной связь различных метаболических эффектов со специфическими химическими веществами и ее следует разрабатывать дальше. При анализе токсического действия химических веществ необходимо определить, в какой степени пострадавшее население могло контактировать с рассматриваемыми веществами. Далее, если известно, что предполагаемое химическое соединение оказывает, например, гемолитическое действие, а гемолиз в картине заболевания не проявляется, тогда это соединение можно с успехом исключить как причинный фактор болезни. С другой стороны, если о предположительно причастном агенте известно, что он ингибирует определенные метаболические пути или вызывает ферментные реакции и эта биохимическая активность при изучаемой болезни подавляется или возрастает, то это может рассматриваться как аргумент в пользу участия химического вещества в этиологии болезни.

Когда эффекты воздействия химического вещества, с которым, как обнаружено, связана исследуемая болезнь, не отвечают критерию биологической вероятности, следует рассмотреть

возможность загрязнения химического вещества более токсичным веществом. Чистота промышленных химических веществ различна, и иногда они могут содержать следовые количества высокотоксичных загрязнителей. Более того, воздействие таких смесей может привести к аддитивным, синергическим, потенцирующим или антагонистическим эффектам. Если установлено воздействие соединения технической степени чистоты или менее чистого соединения, объяснение наблюдаемой болезни может быть затруднено, как это имело место при болезни Юшо, когда тяжесть клинических проявлений значительно превышала ожидаемую от воздействия одного полихлорированного бифенила, что, возможно, объяснялось присутствием следовых количеств полихлорированных дибензофуранов [Masuda & Yoshimura, 1984]. Поэтому в таких ситуациях целесообразно оценивать процесс производства интересующего химического вещества и определять количества присутствующих токсичных примесей [Baker et al., 1978].

Токсичные примеси могут также образовываться при хранении при высокой температуре или под воздействием солнечного света. Иногда человек может подвергаться одновременному воздействию нескольких химических веществ, что вызывает возможное их взаимодействие.

Из приведенных выше примеров должно быть ясно, что могут учитываться и патофизиологические, и биохимические изменения, чтобы установить, отвечает ли предполагаемый агент критерию биологической вероятности или нет. Если на ранней стадии исследования выявлено несоответствие критерию, следует провести повторную оценку при получении большей информации.

7.5 Зависимости доза — ответ и доза — эффект

Поиск химической этиологии специфических болезней и ее подтверждение должны, насколько это возможно, включать изучение зависимостей между частотой случаев и тяжестью данной болезни, а также между интенсивностью и длительностью воздействия фактора или факторов, которые, как предполагают, вызывают болезнь. Однако простая зависимость между дозой и исходом болезни не всегда очевидна.

При вспышках острого отравления тяжесть клинических проявлений обычно зависит от дозы химического вещества. Например, могут быть загрязнены продукты питания, но уровень загрязнения и индивидуальное потребление не будут однородными. Лица, потребляющие большое количество пищи, возможно, получат намного большую дозу, чем те, кто ест мало, поэтому у одних пораженных может развиваться тяжелое заболевание, у других появятся лишь некоторые симптомы и признаки, относящиеся к болезни, а у некоторых не будет и таковых. Для некоторых болезней существует квантальная зависимость,

доровление, однако спустя несколько дней или недель развивается стойкое поражение, например лейропатия после отравления триортокрезилфосфатом [Morgan & Penovich, 1978] или катаракта после попадания в организм динитрофенола [Pogner et al., 1985]. К болезни может привести длительное так называемое внутреннее воздействие, например персистентных химических веществ или асбестовых волокон. Некоторые болезни (например, рак или фиброз легких) могут продолжать развиваться даже спустя длительное время после прекращения воздействия.

7.4 Биологическая вероятность

Если предполагают специфическую химическую этиологию на основе клинических и эпидемиологических параметров, дополнительные ключевые данные могут быть получены при детальном исследовании материалов вскрытия и клинических лабораторных данных, включая результаты химического анализа с целью идентификации токсичных веществ (раздел 6.2). Когда подозревают химическое вещество или группу родственных веществ при болезни, вызванной средовыми факторами, необходимо рассмотреть критерий биологической вероятности в установлении роли предполагаемых агентов как этиологических факторов. Этот критерий имеет важное значение при изучении причинных зависимостей. Однако во многих случаях все еще точно не установлены токсикокинетика и/или биохимический механизм токсического действия данного химического вещества. В таких случаях труднее использовать биологическую вероятность в качестве критерия для определения связи между данной болезнью и отдельным химическим веществом. Тем не менее в ходе токсикологических исследований становится возможной связь различных метаболических эффектов со специфическими химическими веществами и ее следует разрабатывать дальше. При анализе токсического действия химических веществ необходимо определить, в какой степени пострадавшее население могло контактировать с рассматриваемыми веществами. Далее, если известно, что предполагаемое химическое соединение оказывает, например, гемолитическое действие, а гемолиз в картине заболевания не проявляется, тогда это соединение можно с успехом исключить как причинный фактор болезни. С другой стороны, если о предположительно причастном агенте известно, что он ингибирует определенные метаболические пути или вызывает ферментные реакции и эта биохимическая активность при изучаемой болезни подавляется или возрастает, то это может рассматриваться как аргумент в пользу участия химического вещества в этиологии болезни.

Когда эффекты воздействия химического вещества, с которым, как обнаружено, связана исследуемая болезнь, не отвечают критерию биологической вероятности, следует рассмотреть

возможность загрязнения химического вещества более токсичным веществом. Чистота промышленных химических веществ различна, и иногда они могут содержать следовые количества высокотоксичных загрязнителей. Более того, воздействие таких смесей может привести к аддитивным, синергическим, потенцирующим или антагонистическим эффектам. Если установлено воздействие соединения технической степени чистоты или менее чистого соединения, объяснение наблюдаемой болезни может быть затруднено, как это имело место при болезни Юшо, когда тяжесть клинических проявлений значительно превышала ожидаемую от воздействия одного полихлорированного бифенила, что, возможно, объяснялось присутствием следовых количеств полихлорированных дибензофуранов [Masuda & Yoshimura, 1984]. Поэтому в таких ситуациях целесообразно оценивать процесс производства интересующего химического вещества и определять количества присутствующих токсичных примесей [Baker et al., 1978].

Токсичные примеси могут также образовываться при хранении при высокой температуре или под воздействием солнечного света. Иногда человек может подвергаться одновременному воздействию нескольких химических веществ, что вызывает возможное их взаимодействие.

Из приведенных выше примеров должно быть ясно, что могут учитываться и патофизиологические, и биохимические изменения, чтобы установить, отвечает ли предполагаемый агент критерию биологической вероятности или нет. Если на ранней стадии исследования выявлено несоответствие критерию, следует провести повторную оценку при получении большей информации.

7.5 Зависимости доза — ответ и доза — эффект

Поиск химической этиологии специфических болезней и ее подтверждение должны, насколько это возможно, включать изучение зависимостей между частотой случаев и тяжестью данной болезни, а также между интенсивностью и длительностью воздействия фактора или факторов, которые, как предполагают, вызывают болезнь. Однако простая зависимость между дозой и исходом болезни не всегда очевидна.

При вспышках острого отравления тяжесть клинических проявлений обычно зависит от дозы химического вещества. Например, могут быть загрязнены продукты питания, но уровень загрязнения и индивидуальное потребление не будут однородными. Лица, потребляющие большое количество пищи, возможно, получат намного большую дозу, чем те, кто ест мало. Поэтому у одних пораженных может развиваться тяжелое заболевание, у других появятся лишь некоторые симптомы и признаки, относящиеся к болезни, а у некоторых не будет и таковых. Для некоторых болезней существует квантальная зависимость,

где один и тот же тип воздействия вызывает или определенный тип болезни, или отсутствие явного вредного эффекта. Разные контингенты населения могут проявлять неодинаковую чувствительность к токсическому действию. В зависимости от дозы возможно развитие эффектов после однократного вдыхания, введения внутрь или попадания на кожу токсичных количеств вещества. Однако при очень низких дозах одноразовое воздействие необязательно вызывает поражение, особенно если химическое вещество обладает свойством накапливаться в организме. Следовательно, и при рассмотрении зависимостей доза — эффект и доза — ответ следует принимать во внимание интегрированное воздействие в течение длительного промежутка времени, что отразит накопление химического вещества в организме. Необходимо сравнить уровни такого длительного воздействия с обычными фоновыми уровнями и, если это возможно, правильно отобранные контрольные районы необходимо исследовать в качестве эталонных.

Результаты исследований в экспериментальной токсикологии показали, что многие химические вещества поражают прежде всего клеточные и субклеточные системы (явные проявления болезни развиваются позже). Некоторые такие эффекты воздействия можно количественно рассчитывать, используя неинвазивные методы или проводя анализ проб крови. Клиническое значение многих этих тестов в настоящее время неясно, они нуждаются в дальнейшем обосновании. С другой стороны, некоторые из этих тестов, например определение уровня холинэстеразы в эритроцитах или экскреции β -микроглобулина с мочой в некоторых группах риска, стали маркерами воздействия химических веществ и/или связанных с этим эффектов и использовались для оценок зависимостей доза — эффект и доза — ответ.

7.6 Влияние мер вмешательства

Существует два типа вмешательства. Первичное вмешательство включает попытки предотвратить продолжающееся воздействие поражающего фактора, а вторичное предотвращает или уменьшает поражение, вызванное воздействием. Различия между этими двумя категориями мер вмешательства не всегда просто определить, особенно когда неизвестен патогенез заболевания. Однако, если обеспечить соответствующую профилактику вторичным вмешательством, поиск специфической химической этиологии становится не таким экстремным.

Сразу после высказывания предположения о химической этиологии следует рассмотреть первичные меры вмешательства с целью профилактики возникновения новых случаев или прогрессирования болезни. При таком подходе часто можно получить дальнейшие доказательства причинной зависимости. Результаты предварительных мер вмешательства часто позволяют проводить последующие, более специфические действия, которые

могут подтвердить причинную зависимость. Предпочтительно включать здесь контрольную группу и необходимо отделить влияющие меры вмешательства от естественных циклов болезни и влияния других средовых факторов. Например, вспышки болезней химического происхождения могут самоограничиваться. Важно знать, проводятся ли меры вмешательства, когда количество случаев еще увеличивается или когда их количество уже уменьшается. Примерами мер вмешательства могут служить удаление загрязненных пищевых продуктов из обращения и предупреждение населения о возможной опасности их применения (например, зерна, обработанного фунгицидами). Следует приложить все усилия для определения и проведения мер вмешательства для того, чтобы предупредить увеличение распространенности болезни.

7.7 Подтверждение причинной зависимости

После установления связи между отдельным химическим веществом и болезнью необходимо подтвердить надежность связи. Причинную зависимость можно подтвердить, например, путем определения токсичного химического вещества или его метаболитов в тканях или биологических жидкостях, а также путем лабораторных исследований на соответствующих экспериментальных видах животных, хотя, как говорилось в разделе 6, модель на животном создать нелегко. В этом плане может помочь информация о вредных эффектах у диких или домашних животных, подвергавшихся воздействию химического фактора. Например, для подтверждения участия афлатоксинов в развитии гепатита человека загрязненные зерна злаков, которые потребляли пострадавшие, скормили утятам, после чего у них выявлена пролиферация желчных протоков в печени, что характерно для афлатоксикоза [Krishnamachari et al., 1975].

Другим средством подтверждения служит сравнение типа, уровня и распространенности воздействия химического вещества с предшествовавшими или последующими вспышками болезни у человека, если таковые имели место. Например, клинические симптомы, содержание афлатоксинов в основных продуктах питания и условия воздействия при вспышке афлатоксического гепатита в Кении были аналогичны тем, о которых сообщали ранее из Индии. Подобным образом ситуация, относящаяся к развитию тромбоза печеночных вен в связи с употреблением в пищу зерна, загрязненного алкалоидами пирролизидина, имела много сходства с условиями, вызвавшими болезнь в Афганистане. Далее, причину эндемически встречающегося остеосклероза обнаружили тогда, когда была описана похожая болезнь, флюороз костного скелета у рабочих, подвергавшихся воздействию избыточных доз фтора.

Идеально, когда при рассмотрении связи между предполагаемым причинным фактором и возникающей в результате бо-

лезнью все собранные данные реально оцениваются в соответствии со следующими установленными критериями, подробно проанализированными Susser (1973), а также Lilienfeld и Lilienfeld (1980):

- а) постоянство связи, т. е. повторяющееся наблюдение связи между воздействием химического фактора и эффектами в различных обстоятельствах;
- б) сила связи, т. е. более интенсивное воздействие ведет к более частым или более тяжелым эффектам;
- в) специфичность связи, т. е. аналогичные признаки и симптомы не наблюдаются в отсутствие предполагаемого агента.

Критерии временной последовательности и согласования (биологическая вероятность), а также зависимость доза — ответ рассматривались в предыдущих разделах (7.3, 7.4 и 7.5 соответственно), но иногда трудно применить все эти критерии на практике. Вспышки отравлений могут быть изолированными, а реакции идиосинкразии или индивидуальная чувствительность могут затушевывать дозовую зависимость. Оценка значения воздействия данного химического вещества еще более затруднена при хронических болезнях, где такое воздействие составляет лишь один из факторов риска.

8. ШАГИ, ПРЕДПРИНИМАЕМЫЕ ПОСЛЕ ПРИЗНАНИЯ ХИМИЧЕСКОЙ ЭТИОЛОГИИ ВСПЫШКИ

Как только идентифицированы природа химического агента, путь воздействия и источник, следует начинать, насколько это возможно, осуществление соответствующих профилактических мер.

Определив масштабы вредного воздействия (имеется в виду численность пораженного населения и площадь затронутой географической территории), необходимо предпринять наряду с известными действиями, направленными на лечение и реабилитацию больных, перечисленные ниже санитарно-гигиенические меры.

8.1 Профилактические действия и контроль

Необходимо разработать стратегию для: а) немедленных шагов по борьбе со вспышкой; б) профилактики подобных вспышек в будущем. В проведении многих из таких мер участвуют несколько секторов и для успеха требуются скоординированные и интегральные подходы. Выбор немедленных профилактических мероприятий зависит от типа предполагаемого химического вещества и пути воздействия. Если загрязнение происходит через продукты питания, следует принять меры, чтобы выявить, конфисковать и уничтожить пораженное или загрязненное зерно или пищевые продукты и предупредить потребление населением таких продуктов питания, причем необходимо предоставить альтернативные источники питания. Там, где это возможно, продукты следует спасти путем очистки или детоксикации, проводимыми под наблюдением. После идентификации химических веществ и их источников становится возможным предотвратить попадание таких веществ в пищевую цепь. Так, обнаружение того факта, что алкалоиды пирролизидина загрязняли продукты питания через семена некоторых растений, позволило ликвидировать такое состояние, как тромбоз печеночных вен путем проведения простых профилактических мероприятий и удаления вредных семян из зерновых [Tandon & Tandon, 1975].

8.2 Система контроля и наблюдения

Необходимо создать или усилить систему контроля при всех случаях болезней, обусловленных химическими факторами, причем такая система должна функционировать с учетом природы воздействия. Если химическое вещество идентифицировано и может быть удалено из окружающей среды, то, кроме мониторинга за его повторным появлением в среде, необходимо длительное последующее наблюдение, особенно за больными. Это

особенно важно, поскольку, как известно из экспериментальных и клинических данных, определенное влияние на здоровье может проявиться через определенный промежуток времени. Это особенно справедливо в отношении канцерогенных эффектов. Таким образом, необходимо создание длительно действующего механизма для последующего надзора, включая периодические обследования состояния здоровья пострадавших и мониторинга появления ранних признаков болезни.

Если химическое вещество точно не установлено или не может быть удалено из окружающей человека среды, рекомендуются следующие меры надзора:

- а) обеспечение надежности данных о показателях заболеваемости и смертности, специфичных для конкретной болезни;
- б) наблюдение за заболеваемостью, т.е. за возникновением новых случаев;
- в) мониторинг изменений в распределении болезни, что может указывать на изменения воздействия;
- г) наблюдение за развитием симптомов и осложнений болезни, чтобы своевременно начать проведение программ реабилитации;
- д) мониторинг специфических вредных факторов окружающей среды, если они обнаружены.

Ценным пособием является официальный регистр случаев.

8.3 Санитарное просвещение

При идентификации химической этиологии болезни и с началом профилактических мер появляется необходимость распространения информации среди участвующих в работе и обучения населения оценке природы поражения; пути и средства профилактики и уменьшения поражения нельзя переоценить. В этой области особая роль принадлежит средствам массовой информации. Чтобы повысить восприятие медицинским и парамедицинским персоналом этой информации, следует включить соответствующие разделы о роли химических веществ в этиологии заболеваний в программы обучения врачей, медицинских сестер и парамедицинского персонала.

9. НЕОБХОДИМОСТЬ В МЕЖДУНАРОДНОМ СОТРУДНИЧЕСТВЕ

9.1 Сотрудничество и совместные действия стран

Техническое сотрудничество стран имеет чрезвычайную важность, и ниже представлены моменты, объясняющие это.

- а) Одинаковые болезни предполагаемой химической этиологии могут быть обнаружены в нескольких странах, в различных частях мира или в странах, расположенных в одном географическом регионе, где население подвергается одним и тем же вредным факторам окружающей среды. Следовательно, существует необходимость распространения информации среди стран, в которых имеют место эндемические болезни, и объединения таких стран в борьбе с общими проблемами общественного здравоохранения. Соответствующее обсуждение болезни Кашина — Бека приведено в Приложении III.
- б) Существует необходимость объединить усилия в подготовке персонала, в обмене знаниями и специалистами, в использовании сложных лабораторных тестов для постановки клинического диагноза, а также в проведении патологоанатомических и токсикологических исследований.
- в) Существенно важны обмен опытом и совместное использование клинической, эпидемиологической и медико-санитарной информации, чтобы осуществлять надзор и мониторинг деятельности, направленной на решение общих и вновь возникающих проблем.
- г) Необходимы совместные усилия в области научных исследований, касающихся проблем взаимного интереса. Решению проблем может способствовать образование «родственных учреждений», занимающихся аналогичными проблемами в разных странах.
- д) Сотрудничество стран позволяет осуществлять более обширные исследовательские программы по общим медико-санитарным проблемам, причем в распоряжении таких программ будут ресурсы, больше, чем имеются в какой-либо одной стране; такое сотрудничество позволит разрабатывать и проводить в жизнь профилактические мероприятия в интересах населения всех участвующих стран.

- е) Необходима техническая и экономическая взаимопомощь при катастрофах для разрешения неотложных ситуаций.

Все эти аспекты должны рассматриваться в контексте социального и экономического развития стран-участниц, принимая во внимание необходимость многосекторального подхода к профилактике болезней химической этиологии и борьбе с ними.

9.2 Деятельность на глобальном и региональном уровне

Подход, ориентированный на болезнь, который использовался при установлении роли определенных химических веществ в этиологии вспышек местных эндемических заболеваний, обеспечил основу для профилактики этих болезней и борьбы с ними; следовательно, он должен быть признан как важный компонент химической безопасности. Существует необходимость усилить сотрудничество в области методологии как на глобальном, так и на региональном уровне, и этот методологический компонент МПХБ играет четко определенную роль в данном контексте. В рамках МПХБ необходимо разрабатывать региональные и глобальные регистры эндемических болезней предполагаемой химической этиологии, чтобы обеспечить согласованность действий, направленных на улучшение понимания их причин, на профилактику этих болезней и борьбу с ними.

Таким образом, и на глобальном, и на региональном уровне существует необходимость:

- а) расширить понимание того, что химические вещества могут вызывать болезни и что необходимо международное сотрудничество для обеспечения химической безопасности, включая профилактику болезней химической этиологии и борьбу с ними;
- б) усилить потенциальные возможности государств в эпидемиологии окружающей среды, токсикологии и связанных с ними областях;
- в) содействовать развитию релевантных научных исследований и координировать их;
- г) разработать руководящие принципы в области эпидемиологии окружающей среды;
- д) выявить соответствующие учреждения на уровне стран, чтобы содействовать обучению и научным исследованиям в данной области;
- е) применять гигиенические критерии в установлении национальных стандартов и в поддержании регуляторных норм

в соответствии с потребностями различных стран и специфическими эпидемиологическими ситуациями;

- ж) содействовать оценке существующих программ борьбы;
- з) разработать новые и улучшать существующие показатели, которые должны использоваться в эпидемиологических исследованиях вспышек болезни и хронических эндемических болезней и для оценки мероприятий по борьбе с ними;
- и) усилить системы мониторинга и надзора на уровне страны;
- к) усилить инфраструктуру служб здравоохранения для проведения в жизнь деятельности по контролю за вредными факторами окружающей среды и для создания или совершенствования системы надзора, лабораторных служб и научно-исследовательских учреждений;
- л) помочь странам-участницам в определении ряда приоритетных задач по контролю за вредными химическими факторами в рамках концепции здоровья для всех к 2000 г. и ее основной стратегии — первичной медико-санитарной помощи.

9.3 Заключительные рекомендации

Подводя итоги сказанного, следует выделить следующие три основные рекомендации, которые необходимо проводить в жизнь на глобальном, региональном и национальном уровне;

- содействовать и стимулировать сотрудничество и совместные действия стран-участниц, направленные на осуществление коллективных усилий для улучшения понимания и проведения в жизнь мер контроля в решении общих проблем, касающихся химической безопасности;
- ускорить и расширить обучение специализированного персонала в различных регионах и странах-участницах;
- продвигать вперед и стимулировать процесс накопления и совместного использования клинических, эпидемиологических и биологических данных, касающихся вспышек, обусловленных химическими факторами болезней и хронических эндемических заболеваний.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- ANON (1984) Pyrrolizidine alkaloids: editorial. *Lancet*, 1: 201—202.
- AOAC (1980) **Official methods of analysis of the Association of Official Analytical Chemists**, 14th ed., Washington DC, Association of Official Analytical Chemists, pp. 344—345.
- BAKER, E. L., SMREK, A., KIMBROUGH, R. D., HUDGINS, M., LANDRIGAN, P. J., & LIDDLE, J. A. (1977) Hereditary cholinesterase deficiency: A report of a family with two rare genotypes. *Clin. Genet.*, 12: 134—138.
- BAKER, E. L., ZACK, M., MILES, J. W., ALDERMAN, L., MCWILSON, W., DOBBIN, R., MILLER, S., & TEETERS, W. R. (1978) Epidemic malathion poisoning in Pakistan malaria workers. *Lancet*, 1(8054): 31—34.
- BAKIR, F., DAMLUJII, S. F., AMIN-ZAKI, L., MURTADHA, M., KHALIDI, A., AL-RAWI, N. Y., TIKRITI, S., DHAHIR, H. I., CLARKSON, T. W., SMITH, J. C., & DOHERTY, R. A. (1973) Methylmercury poisoning in Iraq. *Science*, 181: 230—241.
- BRAS, G., JELLIFFE, D. B., & STUART, K. L. (1954) Venocclusive disease of liver with nonportal type of cirrhosis, occurring in Jamaica. *Arch. Pathol.*, 57: 285—300.
- CAM, C. & NIGOGOSYAN, G. (1963) Acquired toxic porphyria cutanea tarda due to HCB. *J. Am. Med. Assoc.*, 180: 88—91.
- COOPER, W. W. & KIMBROUGH, R. D. (1980) Acute dimethylnitrosamine poisoning outbreak. A case report. *J. forensic Sci.*, 25(4): 874—882.
- DIGGORY, H. J. P., LANDRIGAN, P. J., LATIMER, K. P., KIMBROUGH, R. D., LIDDLE, J. A., CLINE, R. E., & SMREK, A. L. (1977) Fatal parathion poisoning caused by contamination of commercial flour. *Am. J. Epidemiol.*, 106: 145—153.
- ДУБРОВИНСКИЙ С. В. Этиология токсического гепатита с асцитом//Токсический гепатит с асцитом. —Ташкент: Изд-во САГУ, 1952. — С. 9—25.
- FELSHER, B. F., CARPIO, N. M., ENGLEKING, D. W., & NUNN, A. T. (1982) Decreased hepatic uroporphyrinogen decarboxylase activity in porphyria cutanea tarda. *New Engl. J. Med.*, 306: 766—769.
- GRANDJEAN, P. (1975) Lead in Danes: historical and toxicological studies. *Environ. Qual. Saf. Suppl.*, 2: 6—75.
- HORNER, W. D., JONES, R. B., & BOARDMAN, W. W. (1985) Cataracts following the use of dinitrophenol: preliminary report of 3 cases. *J. Am. Med. Assoc.*, 105: 108—110.
- HUXTABLE, R. J. (1980) Herbal teas and toxins: novel aspects of pyrroliziding poisoning in the US. *Perspect. Biol. Med.*, 24: 1—14.
- KIMBROUGH, R. D. (1976) Hexachlorophene: toxicity and use as an antibacterial agent. *Essays Toxicol.*, 7: 99—120.
- KIMBROUGH, R. D. (1984) Relationship between dose and health effects. *Clin. Lab. Med.*, 4: 507—519.
- KRISHNAMACHARI, K. A. V. R., BHAT, R. V., NAGARAJAN, V., & TILAK, T. B. G. (1975) Hepatitis due to aflatoxicosis. *Lancet*, 1: 1061.
- KURATSUNE, M., MORIKAWA, Y., HIROHATA, T., ET AL. (1969) An epidemiological study on "Yusho" or chlorobiphenyls poisoning. *Fukuoka Acta med.*, 60: 513—532.
- LAST, J. M., ed. (1983) **A dictionary of epidemiology**. New York, Oxford University Press.
- LILIENFELD, A. M. & LILIENFELD, D. E. (1980) **Foundations of epidemiology**, 2nd ed., New York, Oxford University Press.
- MAHAFFEY, K. R. (1985) **Dietary and environmental lead: human health effects**, Amsterdam, Elsevier Scientific Press.
- MALLOV, J. S. (1976) MBK neuropathy among spray painters. *J. Am. Med. Assoc.*, 235(14): 1455—1457.
- MARTIN-BOUYER, G. (1981) Epidemiological study of encephalopathies following bismuth administration. *Clin. Toxicol.*, 19(11): 1277—1283.

- MARTIN-BOUYER, G., LEBRETON, R., TOGA, M., STOLLEY, P. D., & LOCKHART, J. (1982) Outbreak of accidental hexachlorophene poisoning in France. *Lancet*, **1**: 91—95.
- MASUDA, Y. & YOSHIMURA, H. (1984) Polychlorinated biphenyls and difenzofurans in patients with Yusho and their toxicological significance a review. *Am. J. ind. Med.*, **5**: 31—44.
- MOHABBAT, O., SRIVASTAVA, R. N., YOUNOS, M. S., SEDIQ, G. G., MERZAD, A. A., & ARAM, G. N. (1976) An outbreak of hepatic veno-occlusive disease in Afghanistan. *Lancet*, **2**: 269—271.
- MORGAN, J. P. & PENOVICH, P. (1978) Jamaica ginger paralysis. *Arch. Neurol.*, **35**: 530—532.
- MOZAMBIQUE MINISTRY OF HEALTH (1984) Mantakassa: an epidemic of spastic paraparesis associated with chronic cyanide intoxication in a cassava staple area of Mozambique. *Bull. World Health Organ.*, **62**: 477—494.
- MURPHY, E. A. (1972) The application of genetics to epidemiology. In: Stewart G., ed. *Trends in epidemiology*, Springfield, Illinois, Thomas, pp. 102—138.
- NGINDU, A. (1982) Outbreak of acute hepatitis caused by aflatoxin poisoning in Kenya. *Lancet*, **2**: 1346—1348.
- PARISH, G. G., GLASS, R., & KIMBROUGH, R. (1979) Acute arsine poisoning in two workers cleaning a clogged drain. *Arch. environ. Health*, **34**: 224—227.
- PARKE, W. R. (1982) *Occupational lung disorders*, 2nd ed., London, Butterworth.
- RIDKER, P. M., OIKUMA, S., MCDERMOTT, W. V., TREY, C., & HUXTABLE, R. J. (1985) Hepatic veno-occlusive disease associated with consumption of pyrrolizidine alkaloid containing dietary supplements. *Gastroenterology*, **88**: 1050—1054.
- ROBSON, A. M., KISSANE, J. M., ELVICK, N. H., & PUNDAVELA, L. (1969) Pentachlorophenol poisoning in a nursery for newborn infants. I. Clinical features and treatment. *Pediatr. Pharmacol. Ther.*, **75**: 309—316.
- STUART, K. L. & BRAS, G. (1955) Clinical observations on veno-occlusive disease of the liver in Jamaican adults. *Br. med. J.*, **2**: 348—352.
- SUSSER, M. (1973) *Causal thinking in the health sciences; concepts and strategies of epidemiology*, New York, Oxford University Press, pp. 140—162.
- TALJAARD, J. J. F., SHANLEY, B. C., & JOUBERT, S. M. (1971) Decreased uroporphyrinogen decarboxylase activity in experimental symptomatic porphyria. *Life Sci.*, **10**: 887—893.
- TANDON, H. D. & TANDON, B. N. (1975) *Epidemic of liver disease in Gulran District, Herat Province, Afghanistan*, Alexandria, WHO Regional Office for the Eastern Mediterranean (Unpublished assignment report No. EM/AFG/OCD/001/RB).
- TANDON, R. K., SINGH, D. S., ARORA, R. R., LAL, R., & TANDON, B. N. (1975) Epidemic dropsy in New Delhi. *Am. J. clin. Nutr.*, **28**: 883—887.
- TANDON, B. N., TANDON, H. D., TANDON, R. K., NARENDRANATHAN, M., & JOSHI, Y. K. (1976) Epidemic of veno-occlusive disease in central India. *Lancet*, **2**: 271—272.
- TANDON, B. N., KRISHNAMURTHY, L., KOSHY, A., TANDON, H. D., RAMALINGASWAMI, V., BIIANDARI, J. R., MATHNI, M. M., & MATHUR, P. D. (1977) Study of an epidemic of jaundice in North-West India, presumably due to toxic hepatitis. *Gastroenterology*, **72**: 488—494.
- TANDON, H. D., TANDON, B. N., & RAMALINGASWAMI, V. (1978a) An epidemic of toxic hepatitis in India of possible mycotoxic etiology. *Am. J. Gastroenterol.*, **70**: 607—613.
- TANDON, H. D., TANDON, B. N., & MATTOCKS, R. R. (1978b) An epidemic of veno-occlusive disease of the liver in Afghanistan. *Am. J. Gastroenterol.*, **72**: 607—613.
- TOOLIS, F., ROBSON, H. R., JULIAN, A., & CRITCHLEY, J. H. (1981) Warfarin poisoning in patients with prosthetic heart valves. *Br. med. J.*, **283**: 581—582.

- TSUCHIYA (1978) **Cadmium studies in Japan: a review**, Amsterdam, Elsevier Biomedical Press, 376 pp.
- ВОЗ. Гигиенические критерии состояния окружающей среды 1. Ртуть//Женева. — Всемирная организация здравоохранения. — 1979. — 149 с.
- ВОЗ. Гигиенические критерии состояния окружающей среды 8. Окислы серы и взвешенные частицы//Женева — Всемирная организация здравоохранения. — 1982. — 131 с.
- ВОЗ. Гигиенические критерии состояния окружающей среды 11. Микотоксины//Женева. — Всемирная организация здравоохранения. — 1982. — 146 с.
- WHO (1983) **ENC 27: Guidelines on studies in environmental epidemiology**, Geneva, World Health Organization, 349 pp.
- ВОЗ. Гигиенические критерии состояния окружающей среды 36. Фтор и фториды//Женева. — Всемирная организация здравоохранения. — 1988. — С. 112.
- WHO (1984b) **ENC 37: Aquatic (marine and freshwater) biotoxins**, Geneva, World Health Organization, 72 pp.
- WHO (in press) **ENC: Pyrrolizidine alkaloids**, Geneva, World Health Organization.
- WILLS, J. H. (1972) The measurement and significance of changes in the cholinesterase activities of erythrocytes and plasma in man and animals. **CRC crit. Rev. Toxicol.**, 1: 152—202.

Приложение I. ПЕРЕЧЕНЬ ИСХОДНЫХ РАБОТ

- AMIN-ZAKI, Professor L.
A tale of two alkylmercury poisoning epidemics in Iraq
- BABABUNMI, Professor E. A.
(a) Possible involvement of Cassava in certain tropical endemic diseases
(b) A biochemical approach for establishing the role of cyanide in the etiology of tropical ataxic neuropathy
- BIHAT, Dr R. V.
Endemic disease outbreaks in India due to chemical toxins
- BORGONO, Dr J.
The problem of chemical etiology of certain human diseases
- EGASHIRA, Dr Y.
An outline of history of research on Kashin-Beck disease in Japan
- GOYER, Dr R. A.
Identification of diseases caused by chemicals in the environment
- GRANDJEAN, Dr P.
Constraints in establishing the etiology of environmentally-induced disease
- IVANOV, Dr V. V.
Biochemical criteria of environmentally-induced diseases
- KIMBROUGH, Dr R. D.
Investigation of acute outbreaks of human illness caused by chemicals
- KROGH, Professor P.
Strategies employed in the elucidation of causal associations in human diseases caused by fungal and algal toxins
- LEVANDER, Dr O. A.
Theories of nutritional deficiency in the etiology of endemic diseases
- MAHAFFEY, Dr K. R.
Techniques for investigating the etiology of disease
- MARTIN-BOUYER, Dr G.
Thoughts on three epidemiological enquiries into collective accidents due to a poison
- SHIBATA, Professor S.
(a) Nephritogenic glycopeptide, nephritogenoside
(b) Vasculitis
- TANDON, Professor H. D.
On investigating the chemical etiology of endemic diseases and episodes or outbreaks of chemical poisoning with special emphasis on developing countries
- YANAGAWA, Professor H. & SHIGEMATSU, Professor I.
The epidemiological approach to the chemical etiology of specific diseases: Itai-itai disease, Minamata disease, and Yusho (PCB poisoning)

Приложение II. КОНЦЕПТУАЛЬНАЯ ОСНОВА, ИСПОЛЬЗОВАННАЯ В РЯДЕ ИССЛЕДОВАНИЙ, ПРИВЕДШИХ К ИДЕНТИФИКАЦИИ ХИМИЧЕСКОЙ ЭТИОЛОГИИ ВСПЫШЕК БОЛЕЗНИ

ВВЕДЕНИЕ

Эта основа, первоначально представленная на совещании Специальной группы, состоявшемся в Пекине с 28 октября по 8 ноября 1985 г., базируется на опыте исследований вызванной афлатоксином вспышки в Индии [Tandon et al., 1977; ВОЗ, 1982] и вспышках тромбоза печеночных вен в Афганистане [Tandon & Tandon, 1975; Tandon et al., 1978b] и Индии [Tandon et al., 1976]. На совещании редакционной группы, проходившем в Женеве с 28 апреля по 2 мая 1986 г., эта основа дополнена примерами исследований, в которых использовался аналогичный подход при установлении химической этиологии вспышек болезней, вызванных гексахлорофеном [Martin-Bouyer et al., 1982] и дикумарином [Martin-Bouyer, 1983].

КОНЦЕПТУАЛЬНАЯ ОСНОВА

Для изучения этиологии болезни следует использовать подход, «ориентированный на болезнь», в противоположность применяемому в токсикологии и классическому подходу, «ориентированному на вещество». Первым требованием для применения такого подхода является признание наличия необычной болезни.

Нозологическая форма может считаться необычной, если болезнь:

- а) характеризуется патогномоничными признаками, которые отсутствуют при известной болезни;
- б) включает неспецифические клинические черты, признаки и симптомы, клинико-лабораторные и другие данные, которые не подпадают в категорию известной болезни;
- в) присутствует как группа случаев болезни, которая обычно встречается реже;
- г) присутствует как эндемическая болезнь неизвестной этиологии.

Ниже представлены три фазы процесса поиска этиологии болезни.

1. ОПИСАТЕЛЬНАЯ ФАЗА

После признания того факта, что болезнь «необычная», могут изучаться общие характеристики болезни, обстоятельства, при которых она возникает, а также численность и характер популяции или особенности лиц, которых она поражает. Для проведения этого процесса предлагаются нижеследующие этапы.

1.1 Разработка определения случая

Проведение эпидемиологических исследований и обеспечение однородности собираемых данных требуют разработки инструкции о проведении скрининга населения. Необходимо создать критерии для двух уровней скрининга — первичного, или массового — и более позднего, требующего диагностического критерия для подтверждения случаев.

1.1.1 Критерии для распознавания индексных случаев при массовом скрининге

Критерии для идентификации индексных случаев включают основные клинические признаки и симптомы, например:

- а) острая желтуха при вспышке, вызванной афлатоксинами;
- б) быстро развивающийся асцит при вспышке, вызванной алкалоидами пирролизидина;
- в) энцефалит с буллезным дерматитом на ягодницах при отравлении гексахлорофеном;
- г) геморрагический синдром у новорожденных без повышения температуры при отравлении дикумарином.

1.1.2 Критерии для подтверждения случаев, подозреваемых после массового скрининга

Такие критерии могут состоять из сочетаний симптомов, признаков, лабораторных данных, рентгеновских снимков и данных других исследований, а также заключений патологоанатомических исследований.

В данной работе в качестве примеров использовались следующие критерии, выбранные в исследованиях:

- а) характерные морфологические признаки, выявленные в биоптатах печени при токсикозе, вызванном афлатоксинами и алкалоидами пирролизидина;
- б) Характерные морфологические изменения в центральной нервной системе и присутствие химического вещества

в крови и костной ткани при вскрытии при отравлении гексахлорофеном;

- в) геморрагический диатез, протекающий с авитаминозом К, при отравлении дикумарином.

1.2 Описательная модель болезни

Эта модель может включать исследование клинических признаков болезни, доминирующих признаков и симптомов, клинического течения болезни и при вспышке примерное представление о численности пораженного населения, уровне смертности и других показателях. Невозможно переоценить важность посещения тех мест, где распространена болезнь, исследовательской группой, в которую должны входить соответственно обученные медицинские работники. Чрезвычайно важную информацию можно получить при изучении места обитания и семейного уклада жизни, практики приготовления пищи и ее потребления. Необходимо, чтобы исследовательская группа в основном состояла из лиц той же культурной среды, что и пораженное население, или по крайней мере из лиц, знакомых с ней. Кроме того, можно получить нижеследующую информацию.

- а) Кластерный анализ случаев или в соответствии с факторами, относящимися к физической окружающей среде (например, географическими, сезонными) или касающимися пострадавших (например, возраст, пол, структура семьи, социально-экономический статус, род занятий).
- б) Ретроспективное изучение показателей санитарной статистики для данной территории, полученных из правительственных, муниципальных и местных учреждений, а также из больниц и других служб региона, оказывающих медицинскую помощь.
- в) Модель болезней в пораженном и контрольном районе.
- г) Изучение первичных источников пищевых продуктов и практики их хранения.
- д) Идентификация местных эндемических болезней (при наличии таковых).

В случае вспышки болезни местные общепрактикующие врачи, работники первичной медицинской помощи, вспомогательный персонал, работники органов здравоохранения и социальных служб, школьные учителя также могут оказать помощь в получении вышперечисленной информации и других важных сведений, имеющих отношение к этиологии болезни, особенно если известно, что аналогичная болезнь была зафиксирована в прошлом.

1.3. Изучение локально распространенных болезней животных

Следует отметить необычные случаи болезней, если они были, в животноводческих хозяйствах, а также среди диких и домашних животных.

2. ФАЗА ГЕНЕРАЦИИ ГИПОТЕЗЫ

После сбора описательных данных о болезни и вышеупомянутых сведений могут возникнуть догадки, предполагающие хотя бы природу вероятного этиологического фактора (факторов). При генерации гипотезы следует сфокусировать внимание на наиболее типичных случаях, при этом предполагаются нижеследующие этапы.

2.1 Исследование пораженных тканей

Исследование даже одного или двух препаратов тканей, особенно основного пораженного органа, может дать ценные сведения об этиологии болезни с учетом описательной модели, полученной в первой фазе исследования. Если это возможно, следует изучать пораженные ткани и животных, и человека.

Например, при исследовании вспышки, вызванной афлатоксином, роль микотоксина в этиологии была выдвинута после обнаружения в ткани печени человека синцитиальных гигантских клеток, аналогичных тем, что были найдены у обезьян резусов после введения им афлатоксина.

2.2 Возможные ключи к разгадке в окружающей среде

Необходимо изучить следующие факторы:

- а) необычные явления в окружающей среде: засуха, наводнения, более обильные, чем обычно, дожди и так далее;
- б) открытие новых промышленных процессов, производство новых химических веществ или продуктов, использующих их, изменения в производственном процессе;
- в) использование пестицидов и фунгицидов;
- г) внедрение новых методов семеноводства и ведения сельского хозяйства, включая использование новых химических веществ;
- д) удаление промышленных отходов;

- е) технологическая практика на местных промышленных предприятиях;
- ж) изменения привычек питания;
- з) возможное загрязнение основных продуктов питания и среды, где готовится пища;
- и) использование новых химических веществ в быту.

2.3 Рассмотрение возможных путей воздействия

Обычно воздействие химического вещества происходит при его попадании в организм через рот или при вдыхании, однако следует учитывать, что иногда может иметь место и кожный путь воздействия.

3. ФАЗА ПРОВЕРКИ ГИПОТЕЗЫ

На основе вышеперечисленных данных можно предположить наличие одного или более этиологических факторов и генерировать гипотезу, которую затем следует проверить, как это описано ниже.

3.1 Исследование сообщений о наличии подобных случаев или болезней где-либо в мире с использованием имеющихся данных

3.2 Развитие стратегии дальнейшего исследования с учетом специфических характеристик предполагаемого агента

Этот этап включает:

- а) идентификацию специфических биологических маркеров воздействия и токсичности;
- б) перечисление лабораторных процедур и анализов, подлежащих выполнению:
 - (i) в полевых условиях;
 - (ii) в местных учреждениях;
 - (iii) в специализированных лабораториях;
- в) установление объемов и типов эпидемиологических данных, подлежащих сбору;
- г) решения о категориях и компетентности специалистов, требующихся для проведения полевых исследований, помимо основного состава клиницистов и патологоанатомов;

- д) перечисление токсикологических исследований, которые надлежит провести на лабораторных животных.

3.3 Взятие дополнительных патологоанатомических проб

Подробные исследования материалов аутопсии и биопсии могут быть проведены на животных и человеке. Биопсия может осуществляться как часть диагностической или терапевтической процедуры, например проведение биопсии печени и/или почки после парацентеза.

3.4 Взятие и хранение биологических проб и проб из окружающей среды для дальнейшего анализа

4. ПОСЛЕДУЮЩАЯ ОЦЕНКА

В конце всего процесса после проверки надежности гипотезы и установления причинной зависимости между химическим агентом и идентифицированными случаями болезни должны быть предприняты следующие шаги:

- а) распространение знаний о признаках и симптомах среди медицинских работников, чтобы выявить все случаи болезни и получить точную картину масштабов вспышки или эпизода;
- б) поиск менее заметных признаков и симптомов среди групп населения, подвергавшихся воздействию агента, что может позволить выявить пограничные случаи и повысить точность оценки;
- в) идентификация механизма загрязнения и детерминантов воздействия на специфические группы населения.
- г) наконец, идентификация наиболее подходящих мероприятий с целью удаления причинного агента или сведения к минимуму опасности его воздействия на население.

Приложение III. ЗАКЛЮЧИТЕЛЬНЫЙ ДОКЛАД НА СОВЕЩАНИИ МПХБ/РБЗТО/КНР ПО БОЛЕЗНИ КАШИНА — БЕКА

Общие предпосылки

Болезнь Кашина — Бека впервые была описана в прошлом веке Кашиным, а позднее Бекон и Бекон (заболевание обнаружено в районе реки Уров в Восточной Сибири). Дальнейшие исследования и практические мероприятия, проведенные в СССР, позволили успешно справиться с эндемической болезнью в этом районе.

В Китае эта болезнь, которая, вероятно, существовала в эндемических регионах веками, впервые была изучена в первой половине этого столетия, однако только в последние десятилетия эта проблема здравоохранения, распространенная в 14 из 29 провинций муниципальных и автономных областей континентального Китая, получила должное внимание. Основные патоморфологические изменения при этой болезни, обычно начинающейся в детском возрасте, заключаются в дегенерации и некрозе суставных хрящей и ростовых пластинок, что может привести к стойкой инвалидизации. По нынешним оценкам, этой болезнью страдают около 2 млн человек и более чем 30 млн человек, проживающих в эндемических регионах Китая, подвергаются риску заболеть ею. Китайская Народная Республика, выразив интерес к Международной программе по химической безопасности ВОЗ/МОТ/ЮНЕП, подчеркнула важность этой болезни и поэтому под эгидой Министерства здравоохранения Китайской Народной Республики, Международной программы по химической безопасности и Регионального бюро Западной части Тихого Океана (РБЗТО) было созвано объединенное совещание с целью обзора современной информации об этой болезни и ее вероятной этиологии.

План Совещания

Совещание проходило в Институте здоровья Китайского Национального центра профилактической медицины в Пекине с 28 октября по 1 ноября 1985 г. После вступительного слова проф. Chen Chunming, директора Китайского Национального центра профилактической медицины, к присутствующим обратился д-р Guo Ziheng, заместитель министра Министерства здравоохранения Китайской Народной Республики, который разъяснил значение совещания для содействия исследованиям химической этиологии специфических заболеваний. Заместитель министра подчеркнул важность того факта, что после совещания по болезни Кашина — Бека в том же институте через неде-

лю будет проведено второе совещание МПХБ по критериям, устанавливающим химическую этиологию специфических заболеваний, как основу для их профилактики. Д-р Е. Goop (представитель ВОЗ в Пекине) и д-р J. Parizek (МИХБ/ВОЗ) приветствовали совещание по поручению ВОЗ. Проф. Chen Chunming был избран председателем, проф. В. А. Насонова и д-р Niu Shigu — заместителями председателя; доклады сделали д-р Chen Junshi и д-р O. A. Levander. Список основных работ, предложенных совещанию, содержится в Приложении I.

В работах, касающихся болезни Кашина — Бека и представленных на совещание китайскими учеными, рассматриваются следующие аспекты:

- а) эпидемиология, географическое распределение и клинические характеристики;
- б) патологоанатомические и биохимические характеристики;
- в) профилактика болезни.

По просьбе организаторов совещания от Китайской Народной Республики дополнительно была представлена работа, отражающая современные взгляды ведущего ученого из того региона СССР, где болезнь Кашина — Бека является эндемической.

В последний день были представлены работы по болезни Кашина и эндемическому селенозу человека в Китае.

Резюме результатов, представленных на совещании: современная ситуация, касающаяся болезни Кашина — Бека

1. Основные эпидемиологические характеристики

а) Географическое распределение

Чаще всего болезнь встречается в гористых и холмистых местностях умеренных лесных и лесостепных зон и очень редко наблюдается на равнинной территории. Климатические условия в эндемичных областях обычно характеризуются длительным периодом холодов и большими различиями между дневными минимальными и максимальными температурами. Пораженные деревни располагаются мелкими очагами в пределах эндемичной области. Распространенность болезни в соседних деревнях может значительно различаться и изменяться со временем. В деревнях, где ранее не регистрировались случаи болезни, могут появляться новые больные. Иногда распространенность в неко-

торых тяжело пораженных деревнях «спонтанно» снижалась и в течение более 10 лет новых случаев не отмечалось.

б) Возраст больных

Болезнь поражает главным образом детей в возрасте от 5 до 13 лет и очень редко развивается у подростков и взрослых. В сильно пораженных районах новые случаи могут регистрироваться у 2—3-летних детей, а в слабopораженных областях новые случаи могут не встречаться среди детей моложе 10 лет.

в) Характеристики семьи

В эндемичных районах болезнь встречается главным образом в крестьянских семьях. Уязвимы также и дети сельскохозяйственных (государственных) работников. Очень мало случаев возникает в так называемых профессиональных (не крестьянских) семьях. Однако больные могут встречаться и в профессиональных семьях, если они потребляют большое количество основных зерновых культур (кукуруза, высокогорный ячмень, пшеница), производимых в эндемичных областях. Частота новых и тяжелых случаев может снижаться после изменения потребления таких культур.

Важно отметить, что в отличие от других эндемических болезней, таких, как болезнь Кешана, в некоторых местах, где болезнь Кашина — Бека эндемична, в последние годы число выявленных случаев увеличивается. Этиология болезни остается неясной, но она связана с определенным химическим составом пищи и, возможно, воды. В Китае болезнь Кашина — Бека встречается главным образом в областях с недостаточным содержанием селена, однако сам по себе дефицит селена еще не может объяснить болезнь. В некоторых работах, представленных на совещании, рассматривалась роль токсинов, продуцируемых грибами (*Fusarium oxysporum*) или бактериями.

2. Клинические признаки и симптомы

Клиническая картина болезни характеризуется слабостью, за которой следует тугоподвижность суставов. Может быть выражена ограниченность флексии указательного, среднего и безымянного пальцев к ладони с последующим ограничением движения в локтевом суставе и его утолщением и деформацией. Поражение напоминает первичный остеоартроз. В Китае болезнь клинически классифицируется следующим образом:

- ранняя стадия: флексия дистальных суставов пальцев, согнутые пальцы и боли в коленном и голеностопном суставах;

- I степень: утолщение и крепитация мелких суставов;
- II степень: укорочение пальцев, утолщение и дисфункция суставов среднего размера;
- III степень: утолщение и дисфункция крупных суставов (задержка в росте).

При прогрессировании болезни может наблюдаться «мышечная дистрофия».

Рентгенологическое исследование выявляет следующее:

- а) линия кальцинации становится стертой, тонкой, прерывистой и исчезающей, что характерно для хондронекроза;
- б) дефекты метафизальной пластинки, дистальных отделов кости и запястной и пястной костей после хондронекроза;
- в) деформацию эпифиза, синостоз эпифизальной пластинки вследствие некроза всего слоя эпифизальной пластинки;
- г) утолщение суставов и укорочение пальцев; симптомы вторичного остеонекроза.

Патологоанатомическое исследование показывает, что поражения вовлекают прежде всего гиалиновый хрящ. В наибольшей степени поражаются эпифизальный и суставной хрящ, а также эпифизальные ростовые пластинки. Эти изменения носят дистрофический характер. Основным патологоанатомическим признаком является множественный локализованный хондронекроз в глубоко расположенной части хрящевой ткани. Хондронекроз ростовой пластинки может привести к нарушению эндохондрального окостенения и даже вызвать раннее закрытие ростовой пластинки эпифиза. Рост длинных костей прекращается, и это ведет к укорочению пальцев на руках и ногах, укорочению конечностей и даже задержке роста. Хондронекроз суставных хрящей может вызвать образование рубцов и привести к утолщению костей, образованию остеофитов и обезображиванию пораженных суставов (эндемический деформирующий остеоартроз). Нарушения эндохондрального окостенения ростовых пластинок и прогрессирующий вторичный остеоартроз — таковы два кардинальных проявления болезни.

Биохимические исследования указывают на ряд метаболических нарушений, включая:

- а) изменения метаболических процессов в хрящевой ткани, затрагивающие главным образом сульфат хондроитина и протеогликан;

- б) изменения клинической биохимической картины, включая содержание ферментов в плазме крови (например, щелочной фосфатазы, глутаминощавелевоуксусной транс-аминазы, бета-гидроксимасляной дегидрогеназы), а также выведение креатинина и гидроксипролина с мочой;
- в) изменения состава некоторых липидов и селена в мембранах эритроцитов;
- г) характерные признаки статуса низкого содержания селена, включая изменения активности глутатионпероксидазы, содержания токоферола и перекисей липидов в плазме крови.

3. Профилактические меры

Следующие методы профилактики болезни Кашина — Бска изучались китайскими учеными и обсуждались на совещании. Все эти подходы использовались в исследованиях групп населения разной численности, и на совещании сделаны были сообщения о положительных результатах в отдельных исследованиях.

а) Комплексная профилактика

Рекомендуется разнообразить пищу детей (имея в виду использование различных пищевых продуктов и различных источников), предлагать два раза в неделю суп, содержащий соевые бобы, а также морские водоросли и поливитамины. Очищать питьевую воду (использовать воду из артезианских колодцев с преципитацией) и повысить меры личной гигиены. Были сообщения, что такие профилактические меры снижали распространенность рентгенологических изменений и изменений метафиза.

б) Устранение дефицита селена

Добавление селена проводилось тремя различными способами:

- (i) путем перорального введения селенита натрия в дозе 1 мг в неделю или 2 мг в неделю детям в возрасте 7—10 и 11—13 лет соответственно;
- (ii) путем использования пищевой соли, содержащей селенит натрия в концентрации 16,7 мг/кг;

(iii) путем распыления раствора селенита натрия на люсовы пшеницы с расходом 15 г/га (1 г/мю)^а.

При использовании этих методов заболеваемость снижалась в течение одного года и отмечались случаи обратного развития изменений в метафизе.

в) Качество воды

Очистка воды может проводиться методами осаждения, фильтрации и хлорирования. Использование этих методов и/или потребление воды из артезианских колодцев сопровождается смягчением клинических симптомов и снижением частоты случаев.

г) Замена пищевого зерна

Замена пищевого зерна, выращенного в местных условиях, на зерно из других областей приводила к предупреждению новых случаев, снижению частоты рентгенологических изменений и большей обратимости процессов изменения в метафизе.

Специальные правительственные и оздоровительные мероприятия в эндемичных районах СССР привели к значительному снижению распространенности и тяжести болезни Кашина — Бека. К наиболее эффективным мерам относятся организованное переселение населения из эндемичных районов в неэндемичные, ввоз пищевых продуктов из неэндемичных регионов, термическая обработка местных продуктов и воды, ежегодные осмотры детей и взрослого населения эндемичных регионов медицинскими работниками, разработка соответствующих программ санитарного просвещения населения. На основе теории биогеохимических провинций, объединяющей некоторые эндемические болезни с геохимическими характеристиками и качеством почвы и воды в некоторых областях, исследованиями в СССР установлена связь между очень высоким содержанием фосфатов и марганца в почве, пищевых продуктах и питьевой воде в эндемичных областях и болезнью Кашина — Бека. Частью профилактических мероприятий, проводимых в настоящее время в СССР, является снижение содержания этих химических веществ в пищевых продуктах и воде. Как уже упоминалось в обсуждении, различий в уровне селена между пораженными и непораженными областями, изучавшимися в СССР, не обнаружено.

^а 1 мю = 0,0667 га. Из: Beijing Language Institute (1979). Chinese English Dictionary, Beijing, Commercial Press.

4. Заключение и рекомендации

- а) Болезнь Кашина — Бека — заболевание, приводящее к тяжелой деформации постоянного характера, поражающее в основном детей. Только в Китае в настоящее время поражено около 2 млн человек, а более 30 млн человек, проживающих в эндемичных областях, подвергаются прямому риску развития болезни. Все данные свидетельствуют о том, что болезнь обусловлена определенными факторами окружающей среды, специфичными для эндемичных регионов, куда входят большая часть Китая и области соседних стран. Некоторые исследования указывают на участие в качестве факторов, влияющих на этиологию этой болезни, ряда химических веществ, присутствующих в пище и воде (марганец, фосфор, микотоксины, микробные токсины, гуминовая кислота и другие), наряду с несбалансированным питанием (особенно с недостатком селена).

Необходимы скоординированные усилия, чтобы пролить свет на этиологию болезни, эндемичной для очень специфической территории Азии. Международные организации должны поддерживать сотрудничество стран, в которых имеют место эндемические болезни, с целью разработки единых диагностических критериев и протоколов для эпидемиологических исследований по проверке вышеперечисленных гипотез и более точному установлению причины болезни и содействующих факторов. Другим компонентом такого межгосударственного сотрудничества должен стать обмен информацией об эффективных мерах профилактики болезни, а также обучение персонала, необходимого для проведения профилактической, диагностической и лечебной работы. В качестве первого шага в этом направлении наряду с развитием методов и их использованием в вышеупомянутых совместных усилиях следует всемерно поддерживать обмен учеными между странами, имеющими эндемичные регионы.

Такая деятельность будет в значительной степени способствовать обеспечению химической безопасности и решению проблем, касающихся населения нескольких соседствующих стран-участниц.

- б) Болезнь Кашина — Бека первично поражает суставы, однако связь с другими остеоартрозами и возможные участвующие этиологические факторы в настоящее время не установлены.

Следовательно, в сотрудничестве с неправительственными и другими организациями необходимо созвать совещание, чтобы определить специфические признаки, идентифицировать факторы риска и рассмотреть возможности

профилактики болезни и борьбы с ней, а также ее вероятную связь с другими остеоартрозами.

- в) Несмотря на значимость болезни Кашина — Бека для общественного здравоохранения, она еще не нашла достаточного отражения в медицинской литературе, поэтому данные, представленные на этом совещании, являются высокоинформативными.

Организациям-спонсорам рекомендуется рассмотреть возможность публикации всех материалов этого совещания в виде монографии. Следует также рассмотреть возможность обеспечения большей доступности видеолент, подготовленных для данного совещания в эндемичных районах.

**Дополнение к приложению III.
СОВЕЩАНИЕ МПХБ/ВОЗ/КНР
ПО БОЛЕЗНИ КАШИНА — БЕКА**

Участники

- Professor L. Amin-Zaki, Consultant Paediatrician, Central Hospital, Abu Dhabi, United Arab Emirates
- Professor E. A. Bababunmi, Director, Laboratory of Biomembrane Research, Department of Biochemistry, University of Ibadan, College of Medicine, Ibadan, Nigeria
- Dr. R. V. Bhat, National Institute of Nutrition, Indian Council of Medical Research, Hyderabad, India
- Dr J. Borgoño, Professor of Preventive Medicine, University of Chile, Chief, Department of International Affairs, Ministry of Health, Santiago, Chile
- Dr Y. Egashira, Honorary Staff, National Institute of Health, Hatano Research Institute, Food and Drug Research Centre, Hatano-shi, Kanagawa-ken, Japan
- Dr R. A. Goyer, Deputy Director, National Institute of Environmental Health Sciences, Research Triangle Park, North Carolina, USA
- Dr P. Grandjean, Institute of Community Health, Department of Environmental Medicine, Odense University, Odense, Denmark
- Д-р В. Н. Иванов, директор, Читинский медицинский институт, Чита, СССР
- Д-р В. В. Иванов, заведующий, кафедра патофизиологии, Красноярский медицинский институт, Красноярск, СССР
- Dr R. D. Kimbrough, Research Medical Officer, Toxicology Branch, Clinical Chemistry Division, Bureau of Laboratories, Center for Environmental Health, Centers for Disease Control, Atlanta, Georgia, USA
- Professor P. Krogh, Department of Microbiology, Royal Dental College, Copenhagen, Denmark
- Dr O. A. Levander, Vitamin and Mineral Nutrition Laboratory, Nutrition Institute, US Department of Agriculture, Beltsville, Maryland, USA (*содокладчик*)
- Dr K. R. Mahaffey, Division of Standards Development and Technology Transfer, National Institute for Occupational Safety and Health, Cincinnati, Ohio, USA
- Dr G. Martin-Bouyer, Conseiller Technique, Ministère des Affaires Sociales et de la Solidarité Nationale, Direction Générale de la Santé, Paris, France
- Проф. В. А. Насонова, директор, Институт ревматологии, АМН СССР, Москва, СССР (*заместитель председателя*)
- Dr Bai Shicheng, The Basic Medical Institute of Liaoning Province, Shenyang, People's Republic of China
- Professor Chen Chunming, Director, China National Center for Preventive Medicine (CNCPPM), Beijing, People's Republic of China (*председатель*)
- Dr Chen Junshi, Deputy Director, Department of Nutrition and Food Hygiene, Institute of Health, China National Centre for Preventive Medicine, Beijing, People's Republic of China (*докладчик*)
- Dr Chen Xiaoshu, Deputy Director, Institute of Health, China National Centre for Preventive Medicine, Beijing, People's Republic of China
- Dr Deng Jiayun, The Health and Antiepidemic Station of Sichuan Province, Chengdu, People's Republic of China
- Dr Geng Jinzhong, Deputy Director, Division of Environmental Hygiene, Ministry of Public Health, Beijing, People's Republic of China
- Dr Guo Xiong, Research Laboratory of Endemic Bone Disease, Xian Medical University, Xian, People's Republic of China
- Professor Li Fangsheng, The Basic Medical Institute of Liaoning Province, Shenyang, People's Republic of China
- Dr Li Guangshen, Institute of Endemic Disease, Norman Bethune University of Medical Sciences, Changchun, Jilin Province, People's Republic of China

- Professor Li Jiyun, Northwestern Institute of Soil and Water Conservation, Chinese Academy of Sciences, Shaanxi, People's Republic of China
- Dr Li Sheng, Deputy Director, Division of Technical Assistance and Development, China National Center for Preventive Medicine, Beijing, People's Republic of China
- Dr Li Chongzheng, Institute of Prevention and Cure of Endemic Diseases, Gansu Province, People's Republic of China
- Dr Liang Shutang, Institute of Prevention and Cure of Endemic Diseases, Shaanxi Province, People's Republic of China
- Dr Ma Tai, Tianjin Medical College, Tianjin, People's Republic of China
- Dr Mo Dongxu, Research Laboratory of Endemic Bone Diseases, Xian Medical University, Xian, People's Republic of China
- Dr Niu Guanghou, The Health and Antiepidemic Station of Heilongjiang Province, Haerbin, People's Republic of China
- Professor Niu Shiru, Director, Institute of Health, China National Centre for Preventive Medicine, Beijing, People's Republic of China (*заместитель председателя*)
- Professor Peng An, Institute of Environmental Chemistry, Chinese Academy of Sciences, Beijing, People's Republic of China
- Professor Ren Hongzao, The Basic Medical Institute of Liaoning Province, Shenyang, People's Republic of China
- Dr S. Shibata, Director, Division of Clinical Research, National Medical Centre of Japan
- Dr Sun Xi, Head, Division of Science and Technology, Office for Endemic Diseases (CPCCC), Shenyang, People's Republic of China
- Professor Tan Jianan, Institute of Geography, Chinese Academy of Sciences, Beijing, People's Republic of China
- Dr Xi Guangzeng, The 323 Hospital of the People's Liberation Army, Xian, People's Republic of China
- Dr Xu Guanglu, Research Laboratory of Keshan Disease, Xian Medical University, Xian, People's Republic of China
- Professor Yang Fuyu, Institute of Biophysics, Chinese Academy of Sciences, Beijing, People's Republic of China
- Professor Yang Guangqi, Department of Nutrition and Food Hygiene, Institute of Health, China National Centre for Preventive Medicine, Beijing, People's Republic of China
- Professor Yang Jianbo, Haerbin Medical University, Haerbin, People's Republic of China
- Professor Yang Tongshu, Institute of Endemic Disease, Normal Bethune University of Medical Sciences, Changchun, People's Republic of China
- Dr Yin Peipu, Institute of Endemic Bone Diseases, Xian Medical University, Xian, People's Republic of China
- Dr Ying Mingxin, Haerbin Medical University, Haerbin, People's Republic of China
- Professor Yu Weihai, Haerbin Medical University, Haerbin, People's Republic of China
- Dr Zhai Shusheng, The Second Institute of Prevention and Cure of Endemic Diseases, Jilin Province, People's Republic of China
- Dr Zhao Tieli, Deputy Director, Office for Prevention of Endemic Diseases (CPCCC), Shenyang, People's Republic of China
- Dr Zhou Zhenglong, Institute of Prevention and Cure of Endemic Diseases, Shanxi Province, People's Republic of China

Представители других организаций

- Dr R. Hoffmann, Senior Programme Officer, United Nations Children's Fund (UNICEF), Beijing, People's Republic of China^a

^a Присутствовал на открытии совещания.

Dr Zhang Naizheng, International League Against Rheumatism (ILAR), Capital Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing, People's Republic of China

Секретариат

- Dr Eric H. T. Goon, WHO Representative and Programme Coordinator, Beijing, People's Republic of China
- Dr M. Mercier, International Programme on Chemical Safety, World Health Organization, Geneva, Switzerland
- Dr М. Митрофанов, Division of Noncommunicable Diseases, World Health Organization, Geneva, Switzerland
- Dr J. Parizek, International Programme on Chemical Safety, World Health Organization, Geneva, Switzerland (*секретарь*)
- Dr Xu Genlin, Director, Office of Research Management, Institute of Health, Beijing, People's Republic of China
- Dr Yao Peipei, Division of Pneumoconiosis, Institute of Health, Beijing, People's Republic of China
- Dr Liu Yuying, Division of Industrial Toxicology, Institute of Health, Beijing, People's Republic of China
- Dr Wang Zhiwu, Institute of Washin-Beck Disease of Heilongjiang Province, Haerbin, People's Republic of China

*Перевод с английского И. Н. ЗАК
Ответственная за редактирование А. Г. ТРУШЕВСКАЯ*