EUR/ICP/PCS 010
0250A
ОРИГИНАЛ: АНГЛИЙСКИЙ

СИНДРОМ ТОКСИЧНОГО МАСЛА И СИНДРОМ ЭОЗИНОФИЛИИ-МИАЛГИИ

О параллелизме в области патогенеза

Отчет о совещании ВОЗ

Вашингтон
8-10 мая 1991 г.

1992 г.

ЕРБ/ЗДВ задача 22

РЕЗЮМЕ

Рабочее совещание было созвано Региональным бюро в сотрудничестве с соответствующими учреждениями Испании и Соединенных Штатов для рассмотрения различных возможностей для совместного исследования синдрома токсичного масла (СТМ) и синдрома эозинофилии-миалгии (СЭМ). В высшей степени всеобъемлющие заключения, выводы и рекомендации совещания указывают на сходства и различия между двумя вышеназванными синдромами с точки зрения клинических аспектов, патологии, иммунологии, эпидемиологии, химической токсикологии, токсикологии животных, а также междисциплинарных аспектов исследования и вытекающих из них выводов в плане патогенеза.

ЗАДАЧА 22

БЕЗОПАСНОСТЬ ПРОДУКТОВ ПИТАНИЯ

Примечание

СОДЕРЖАНИЕ

Введение

В мае 1981 г. в провинции Испании Мадрид и вокруг нее возникло и широко распространилось заболевание, передаваемое через продукты питания. Это заболевание, которое получило наименование синдрома токсичного масла (СТМ), развилось у людей, которые употребляли в пищу денатурат рапсового масла, продававшийся незаконным образом в качестве годного в пищу масла. Жертвой СТМ стало более 20 000 человек, и только за один год несколько сот человек умерло. Многие жертвы СТМ все еще продолжают жить с симптомами заболевания. В клиническом отношении СТМ характеризовался повышением температуры, сыпью, пневмонитом, мышечными болями, эозинофильным лейкоцитозом, а также хроническими последствиями, включающими нейромышечные отклонения и нарушения, легочную гипертензию и кожные изменения, напоминающие склеродермию.

В ноябре 1989 г. вспышка болезни, получившей наименование синдрома ЭОИ-миалгии (СЭМ), была отмечена в Соединенных Штатах. С тех пор СЭМ ассоциировался с приемом внутрь пищевой добавки L-триптофана - незаменимой в питании человека аминокислоты, используемой от бессонницы, депрессии, предменструального синдрома, а также, менее часто, от потери веса и в программах устранения токсического действия лекарственных средств. Проведенные эпидемиологические и аналитические химические исследования показали, что СЭМ был, по-видимому, вызван той или иной примесью (или загрязнителем) в таблетках и капсулах, содержащих L-триптофан. В Соединенных Штатах было зарегистрировано более 1500 случаев заболевания, из которых 29 характеризовались летальным исходом, хотя, согласно оценкам, имели место менее 5 000 незарегистрированных случаев. Хотя СЭМ отмечался и в других странах, выводы и рекомендации настоящего отчета касаются, за отсутствием иных показаний, синдрома, отмеченного в Соединенных Штатах. Хотя для СЭМ характерны некоторые черты, сходные с симптомами других заболеваний, у него имеется много общего с СТМ, а именно: сильные мышечные боли, интенсивная эозинофилия и вовлечение в патологический процесс множества систем. Кроме того, для СЭМ характерна та же потенциальная возможность долгосрочных последствий, что и для СТМ.

Насколько позволительно проводить параллели в области патогенеза и что можно применить для целей обычных научных исследований? Как можно увязать и сопоставить основные характеристики СТМ и СЭМ с клиническими аспектами, патологией, эпидемиологией, иммунологией, химической токсикологией и токсикологией животных? Имеются ли какие-либо параллели и совпадающие моменты в исследованиях, которые можно было бы разрабатывать дальше, и какие выводы можно было бы сделать в плане патогенеза?

Для ответа на эти вопросы Европейским региональным бюро ВОЗ был организован в сотрудничестве с Испанским фондом научных исследований в области здравоохранения (Фонд санитарных исследований), Центрами борьбы с болезнями (США), Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (США), Национальными институтами здравоохранения США и Национальным институтом США по охране психического здоровья рабочее совещание, длившееся два с половиной дня. В совещании приняли участие 42 временных консультанта и четыре наблюдателя, а также представители Европейского регионального бюро ВОЗ и Регионального бюро ВОЗ для стран Америки/Панамериканской организации здравоохранения.

Выводы

КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

Сходные моменты

1. Как СТМ, так и СЭМ поражают одни и те же органы: кожу, мышцы, легкие, нервную систему и фасции. Аналогичными являются также и разные конституциональные симптомы (такие как общее недомогание, усталость и лихорадочное состояние).

2. Для обоих синдромов характерны общие специфические характеристики: алопеция, зуд, сухость во рту, легочная гипертензия и папулы на коже.

3. К числу сходных лабораторных результатов относятся выраженная эозинофилия, повышанная альдолаза с повышенной

фосфорной креатиназой и рентгенологические данные легочных интерстициальных инфильтратов.

4. Оба синдрома обнаруживали до настоящего времени аналогичную эволюцию. Кроме того, различия, наблюдавшиеся между СТМ и СЭМ на ранних стадиях, последнее время обнаруживают тенденцию к исчезновению.

5. При обоих синдромах налицо аналогичная структура поражения кожных покровов и глубоких тканей, хотя степень серьезности поражения может быть различной.

6. Описанные в связи с СТМ тромбо-эмболические явления, как правило, не регистрировались при СЭМ, хотя неопубликованные данные одного из когортных исследований, проводившихся в Южной Каролине, свидетельствуют об аналогичной распространенности при обоих синдромах.

Различия

7. Раннее и зачастую серьезное поражение легкого является фактически всеобщим при СТМ, но менее распространено и/или является менее серьезным при СЭМ.

8. Повышение на ранней стадии уровней содержания иммуноглобулина Е (IgE) примерно в 50% случаев СТМ не наблюдается, как правило, в случаях СЭМ.

9. Оба синдрома поражают различные контингенты населения. Это объясняется различием характера воздействия токсических веществ, в частности, в связи с социально-экономическими различиями в зависимости от принадлежности к тем или иным слоям населения, пола и возраста.

10. Гипергликемия и повышенные уровни содержания триглицерида, которые были обнаружены в промежуточной стадии СТМ, при СЭМ не отмечались.

Области, требующие пояснения

11. Наличие последовательных маркеров или поддающихся определению факторов, определяющих возможную степень подверженности синдрому или степени его серьезности, нужда-

ются в уточнении применительно к СТМ и СЭМ. К числу возможных областей, могущих представить интерес, относится иммуногенетика, особенно в качестве фактора потенциального риска с точки зрения хронической стадии СТМ и СЭМ, пола и других факторов-носителей.

12. В дальнейшем выяснении нуждается разительная потеря веса, отмечаемая на поздней стадии СТМ.

13. Все еще не ясно, представляют ли собой СТМ и СЭМ общее выражение одного и того же окончательного патогенного процесса.

14. Провести оценку довольно неопределенных познавательных изменений на конечной стадии СЭМ оказалось затруднительным.

15. Поздняя диагностика СЭМ сопряжена с трудностями. В настоящее время синдром определяется с помощью ряда симптомов, связанных с известным воздействием L-триптофана. Критерии, являющиеся менее строгими по сравнению с контрольным определением СЭМ, следует рассматривать в клиническом диагнозе и в ходе дальнейших исследований.

Трудности с данными

16. Сравнение данных по обоим вышеназванным синдромам осложняется ввиду следующих проблем:

- в Испании и в Соединенных Штатах для характеристики клинических результатов и данных используются несколько отличающихся друг от друга описательных терминов и стандартов;

- проводящиеся в настоящее время для изучения СЭМ проверки отсутствовали десять лет тому назад и, следовательно, не могли использоваться для изучения СТМ; и

- различия в системах оказания медико-санитарной помощи в Испании и Соединенных Штатах могли бы повлиять на интерпретацию и сопоставление данных.

17. Данные контрольных обследований в странах по СЭМ не содержат информации о различной распространенности конкретных проявлений этого синдрома по времени.

18. Основанные на изучении тех или иных контингентов населения данные являются неполными в том, что касается СЭМ и, в какой-то степени, СТМ. Так, например, из-за высокой специфичности первоначальных контрольных критериев по СЭМ и из-за предоставления весьма неполных данных, в Соединенных Штатах не удалось выявить всех случаев СЭМ.

ПАТОЛОГИЯ

1. В обоих синдромах наблюдаются значительные сходства и аналогии в том, что касается сосудистых изменений, легочных изменений, патологии кожного покрова, поражений костно-мышечной системы, периферийных нервных изменений и отклонений и нарушений сердечной деятельности.

2. Однако патологические нарушения при СТМ являются гораздо более серьезными, чем при СЭМ, что может свидетельствовать о том, что этиологический агент при СТМ является более сильным или что его действие является более экстенсивным и/или интенсивным по сравнению с СЭМ.

3. По прошествии времени и после дальнейшего изучения в СЭМ могут быть установлены носящие более хронический характер изменения, присущие СТМ.

4. Имеющиеся для изучения патологии применительно к СТМ материалы значительно превышают объем и характер материалов, могущих быть использованными для изучения СЭМ. Это различие связано с относительным масштабом распространения эпидемии, распределением заболевших людей, наличием больших количеств материалов вскрытий в случае СТМ и с более продолжительным периодом наблюдения больных СТМ.

ИММУНОЛОГИЯ

1. Были отмечены два значительных момента сходства, а именно:

- эозинофилия является весьма важным компонентом в обоих синдромах;

- кровяные уровни основных базовых белков в гранулах эозинофилии являются повышенными в обоих синдромах.

2. Были отмечены также следующие важные различия:

- уровни IgE были повышенными на ранних стадиях развития СТМ в отличие от СЭМ;

- для СТМ было характерно наличие нескольких видов аутоиммунных антител, тогда как при СЭМ высокая распространенность не отмечалась;

- число базофильных лейкоцитов было пониженным при СТМ в отличие от СЭМ;

- незначительное повышение числа дополнительных компонентов было отмечено у некоторых пациентов СТМ, что не было характерным для пациентов СЭМ;

- снижение количеств клеток CD8+T было отмечено среди пациентов СТМ и не регистрировалось среди пациентов СЭМ; и

- возможная предрасположенность к лейкоцитарным антигенам человека описывалась в последних проявлениях СТМ, тогда как сравнимых данных по СЭМ не имеется.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

1. Эпидемиологические исследования позволили провести успешное выявление причинных факторов, вызывающих как СТМ, так и СЭМ. Этиологический возбудитель СТМ был выявлен в масле из семян рапса, денатурированном с помощью анилина, подвергнувшемся последующейся обработке и проданным для употребления в пищу. Носитель же заболевания в случае СЭМ содержался в L-триптофане, произведенном одной из японских компаний.

2. Несмотря на выявление носителей, эпидемиологические обследования не позволили со всей определенностью и точностью выявить конкретный этиологический агент по каждому из синдромов. Тем не менее удалось установить взаимосвязь и взаимозависимость между заболеванием и определенными аспектами химического состава соответствующих продуктов.

Присутствие жировых кислотных анилидов (в частности анилида олеоила) в образцах масла, которые были собраны в ходе эпидемии СТМ, со всей определенностью связывается с наличием заболевания в семьях, в которых было взято масло. Однако имеющиеся на сегодняшний день данные эпидемиологических обследований оставляют открытым вопрос о том, что СТМ может вызываться одним или большим числом других основывающихся на анилине соединений или того, что причинным агентом является соединение, не связанное с анилином, являвшимся загрязнителем в анилине (или его производным), добавленном к маслу или находившемся в автоцистернах, использовавшихся для транспортировки масла из Франции в Испанию.

Исследование серий случаев и контрольных партий триптофана из связываемой с вышеназванными синдромами компании свидетельствует о связях между классификацией как серий случаев и количествами определенных загрязняющих веществ, присутствующих в небольших количествах. Особый интерес вызывает при этом возможная связь между отдельным хроматографическим максимумом (пиковая величина Е или пик 97, считающаяся сейчас соответствующей 1,1'-эфилиден-бис-[L-триптофан] или ЭБТ) и заболеванием. Тем не менее, имеющиеся в настоящее время эпидемиологические данные являются недостаточными для подтверждения ЕВТ как специфического этиологического агента СЭМ.

3. Случаи СТМ вызывались воздействием этиологического агента по прошествии одного года после начала эпидемии, что указывает на возможную относительную химическую стойкость данного агента.

4. Имеющиеся данные самым определенным образом свидетельствуют о повышенном риске заболевания СТМ среди женщин (возможно, потому, что они подвергаются воздействию чаще), хотя особая предрасположенность по возрасту не на-

блюдается. Что же касается СЭМ, то, хотя повышение возраста и влияет, по-видимому, слегка на степень риска для лиц, подвергающихся воздействию L-триптофана, то различия по полу представляются не играющими сколько-нибудь существенной роли.

5. Течение во времени и географическое распространение обеих эпидемий различается. Вспышка СТМ носила взрывной характер, множество случаев заболевания произошло буквально за несколько недель на относительно ограниченной территории (провинция Мадрид и 13 прилегающих провинций), и поэтому болезнь была выявлена почти без промедления. Случаи же СЭМ наблюдались в различных частях Соединенных Штатов, и, хотя они приходились, главным образом, на лето и осень 1989 г., они протянулись во времени на период в несколько месяцев. Поэтому для выявления эпидемий потребовалось несколько месяцев, тогда как отдельные случаи имели место за несколько лет до вспышки.

6. Случаи СТМ происходили, главным образом, в рабочих семьях, тогда как случаи СЭМ имели место все больше среди представителей средних и вышесредних, с социально-экономической точки зрения, слоев населения. Этот контраст отражает различия в структуре потребления носителей этиологических агентов.

7. Примерно 2% от общего числа (приблизительно) в 1500 пациентов СЭМ к настоящему времени умерли, что составляет пропорцию, сравнимую с количеством смертных случаев, происшедших за равновеликий период после начала вспышки СТМ или, возможно, даже превышающий это число. Так, хотя раннее легочное поражение при СЭМ является менее распространенным, чем при СТМ, все же СЭМ не может считаться более легким заболеванием.

8. Заболевание СЭМ не ограничилось только Соединенными Штатами. Такие случаи имели место в Германии (примерно 100 зарегистрированных случаев), Канаде (12 случаев), Соединенном Королевстве (11 случаев), а также в других странах.

9. При обоих синдромах, за исключением специфических контингентов, выявляемых черед воздействие, подсчет сум-

марных уровней поражения осложняется отсутствием информации о том, какое количество людей фактически потребило зараженные продукты и подвергается поэтому риску заболевания.

ХИМИЧЕСКАЯ ТОКСИКОЛОГИЯ

1. Как содержащие L-триптофан продукты, ассоциирующиеся с СЭМ, так и масло, связываемое с синдромом СТМ, содержат целый ряд химических загрязняющих примесей. Однако в обоих случаях лучшими маркерами продукта, связываемого с заболеванием, являются дериваты ароматического амина. В случае СЭМ это 1,1'-этилиден-бис[L-триптофан], обозначаемый также как ди-триптофан аминал ацеталдегида (ДТАА), пик Е или пик 97; тогда как при СТМ речь идет о таких связанных с анилином продуктах, как жировые кислотные анилиды.

2. Вызывают ли эти ароматические дериваты амина соответствующие синдромы, пока не известно. Это может быть подтверждено лишь с помощью соответствующей модели, испытываемой на животных, или количественного определения биологической активности. Поэтому у исследователей пока еще нет ясности по вопросу о том, искать ли им этиологические агенты аналогичной (или идентичной) химической структуры или значительно отличающейся структуры.

3. Некоторые из клинических симптомов, имеющих место при СЭМ и СТМ, вызывались в результате воздействий различных химических веществ, однако одна и та жа общая структура симптомов не вызывалась ни одним из известных химических веществ или классов химических веществ.

4. В отдельных образцах L-триптофана был обнаружен бацитрацин. Симптомы класса СЭМ после перорального приема бацитроцина людьми не отмечались, однако возможную этиологическую роль видоизмененных соединений бацитрацинного ряда исключить нельзя.

ТОКСИКОЛОГИЯ ЖИВОТНЫХ

1. Выявить животную модель СТМ не удалось даже после проведения обстоятельных исследований в ряде животных систем.

2. В проводящихся в настоящее время исследованиях СТМ упор делается на симуляцию денатурирования масла из семян рапса с помощью двупроцентного анилина, желая тем самым имитировать или воспроизвести процессы очистки, в результате которых получается токсичное масло, вызывающее СТМ. Предполагается провести широкое фракционирование, с испытанием самых различных компонентов в системах количественного определения биологической активности. Возможно, такие исследования явятся более лучшим подходом, нежели широкое применение имеющихся "токсических" и контрольных масел, а также других масел, взаимосвязи которых с СТМ не известны.

3. Крыса Льюиса может оказаться полезной при изучении воздействия проб L-триптофана, имеющих отношение к СТМ, и может быть также применена при изучении СТМ.

МЕЖДИСЦИПЛИНАРНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ ИССЛЕДОВАНИЙ И ПОСЛЕДСТВИЯ С ТОЧКИ ЗРЕНИЯ ПАТОГЕНЕЗА

1. Конкретный(-е) этиологический(-е) агент(агенты) СТМ и СЭМ пока еще полностью не установлен(ы).

2. Патогенные механизмы СТМ являются сложными по своему характеру и, вероятно, напоминают механизмы, описание которых давалось в литературе в связи с аналогичными воспалительными, васкулярными и фиброзными синдромами.

3. СЭМ, возможно, является результатом сложной системы воспалительных и целевых клеточных взаимодействий, проделывающих определенную эволюцию в течение времени, включая взаимодействия цитокинеза в результате деления активированных клеток и действия промежуточных продуктов обмена триптофана, получившего вторичное усиление в ходе воспаления.

4. Окончательные общие патогенные пути могут быть аналогичными в обоих синдромах.

Рекомендации

КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

1. Необходимо всячески поощрять проведение систематических исследований обоих синдромов среди населения с целью определения полного спектра этих синдромов и течения СЭМ в областях, характеризовавшихся наиболее интенсивным текущим выявлением случаев заболеваний.

2. Необходимо проводить изучение как СТМ, так и СЭМ с целью определения таких факторов восприимчивости и подверженности хронической стадии каждого из синдромов, как иммуногенетические определяющие факторы, половые и другие характеризующие носителей факторы.

3. Необходимо продолжить динамическое наблюдение и контроль за выявленными предварительно случаями и контингентами как в отношении СТМ, так и СЭМ. Необходимо продолжить работу по разработке диагностических методов с утверждением/валидацией их для использования при заболеваниях, которые могут быть обнаружены в дальнейшем.

4. Следовало бы провести сравнение и сопоставление причин смерти от СТМ и СЭМ.

5. Следовало бы провести исследование для более точного установления возможности познавательных изменений при СЭМ, с целью обеспечения более точного диагноза и последующего наблюдения и контроля за данным компонентом синдрома.

6. Для стандартизации описания клинических данных по обоим синдромам следовало бы создать международную группу врачей для совместного наблюдения за людьми, пораженными СТМ или СЭМ.

7. Необходимо продолжить усилия с целью разработки конкретного диагностического инструментария как для СТМ, так и для СЭМ.

ПАТОЛОГИЯ

1. Поражения печени, поджелудочной железы, слюнных желез, центральной нервной системы и желудочно-кишечного тракта уже характеризовались при СТМ и должны выявляться в связи с СЭМ.

2. Для обеспечения более всестороннего сравнения с патологическим материалом для СТМ необходимо проводить сбор патологических данных по СЭМ более систематическим образом. Всестороннее гистопатологическое изучение следует осуществлять на материале вскрытий в связи с СЭМ.

3. Необходимо проводить сравнительно-сопоставительные исследования конкретных органов в связи с обоими синдромами, используя для этого современные иммунопатологические методы.

4. Для выявления любого рода критического цитокинеза, патенциально причастного к патогенезу обоих синдромов, необходимо использовать новый эффективный опытный инструментарий и методы, такие как гибридизация in situ и цепную реакцию полимеразы.

ИММУНОЛОГИЯ

Общие цели

1. Несмотря на выявление целого ряда различий между СТМ и СЭМ, все же эти критерии следовало бы самым тщательным образом пересмотреть, используя для этого везде, где это возможно, консервированные пробы СТМ. Сравнимые данные по СЭМ в некоторых случаях пока еще отсутствуют.

2. Для определения того, одинаково ли используются иммунопатогенные механизмы при СТМ и СЭМ, необходимы новые виды данных. Поэтому требуется предпринять следующие действия:

- провести сравнения различных иммунологических изменений при СТМ и СЭМ;

- провести дифференциацию между ранними и поздними стадиями проявлений и механизмов обоих синдромов;

- поиск опосредующих и реализующих звеньев по каждой из стадий каждого синдрома; и

- выявить этиологический агент в каждом из синдромов.

Специфические процедуры

3. Отклоняющиеся иммунологические параметры (как гуморальные, так и клеточные), отмеченные в СТМ, следовало бы определять применительно к процессу СЭМ.

4. Следовало бы определить количественные параметры уровней соответствующего цитокинеза (такого как фактор, стимулирующий гранулоцитный макрофагоцит (GMCSF), интерлейкин 2 (IL-2), IL-3, IL-4 и IL-5) следовало бы определять, используя хорошо консервировавшиеся сывороточные пробы СТМ. В настоящее время измерение уровней IL-4 в крови связано с трудностями.

5. Используя фиксированные срезы тканей больных СТМ или СЭМ, следовало бы провести поиск с пробами рибонуклеиновой кислоты на предмет выявления производящих цитокиноклеток в воспалительных инфильтратах.

6. Следовало бы измерить уровни IgE в сывороточных пробах, взятых ранее при СЭМ.

7. Следовало бы определить количественные параметры производства фактора(факторов) эозинофильного выживания, вызванного маслом или его фракциями, ассоциируемого со случаями СТМ, как это делалось при СЭМ.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

1. По обоим эпидемиям, вероятно, может быть получена дополнительная информация по этиологии на базе дальнейших токсико-эпидемиологических исследований, при которых проводится систематическое сравнение результатов химико-ана-

литических замеров и смежной информации, соответствующих конкретному случаю заболевания и контрольным контейнерам или сериям носителей этиологических агентов. Применительно к СТМ объектами таких анализов должны были бы быть прежде всего дериваты анилина или других соединений, в отношении которых было бы установлено, что они вызвали загрязнение масла. Что же касается СЭМ, то возможные агенты могли бы быть выявлены путем химического анализа соответствующих серий L-триптофана. Несмотря на трудности материального и методологического характера, связанные с обеими эпидемиями, следовало бы продолжить работу по систематическому сбору информации по долгосрочному развитию синдромов, с дальнейшим ее налаживанием и усовершенствованием. Эти усилия могли бы включать в себя сбор данных о возможных поздних последствиях СЭМ и СТМ (таких как сердечная аритмия, повышение частотности атеросклеротической болезни сосудов, легочная гипертензия, различные виды рака и изменения психического состояния).

3. Следовало бы продолжить работу по дальнейшему изучению смертности пациентов, обусловленной каждым из синдромов. Общую смертность следовало бы сравнить с ожидаемой на основе уровней смертности по возрасту и полу среди населения в целом. Исследование следовало бы дополнить анализом, направленным на выявление чрезмерной смертности в результате конкретных причин смерти.

4. Поскольку СЭМ и СТМ могут представлять собой два конкретных случая в ряде связанных друг с другом болезней, включая эозинофилию, странам следовало бы рассмотреть вопрос об осуществлении контроля в отношении эозинофилии. Такой контроль мог бы проводиться из специально отобранных контрольно-наблюдательных пунктов в целях сбережения усилий и средств.

5. Следовало бы изучить возможность связи между экологическими факторами, не имеющими отношения к L-триптофану и токсичному маслу, и известными заболеваниями, включая эозинофилию (как, например, синдром гиперэозинофилии).

6. Последующая работа в отношении СЭМ в Соединенных Штатах должна быть сосредоточена на областях, в которых проводилась особенно активная работа по исследованию и

выявлению данных, и на определенных контингентах, по которым имеются особенно хорошие данные о токсическом воздействии.

7. Следовало бы завершить исследования, направленные на выявление вопроса о том, связан ли тот или иной особый гаплотип антигена лейкоцитов с повышенным риском хронической стадии СЭМ.

8. Следовало бы продолжить работу по изучению случаев СЭМ или СЭМ-подобных заболеваний у пациентов без анамнеза, характеризующегося попаданием/приемом триптофана, для выявления возможности того, что болезнь могла возникнуть вследствие любого другого воздействия.

9. Следовало бы провести тщательную проверку/обследование пациентов, в организм которых был введен L-5-гидроксиптриптофан (будь то в контрольных исследованиях или в любом ином контексте) на предмет выявления эозинофилии или любых других признаков или симптомов СЭМ или СТМ.

ХИМИЧЕСКАЯ ТОКСИКОЛОГИЯ

1. Необходимо продолжить химический анализ для выявления этиологического(-их) фактора (агентов) при СЭМ и СТМ.

2. Следовало бы учредить и обеспечить функционирование сети связи между исследователями, занимающимися выявлением химической подоплеки СЭМ и СТМ.

3. При изучении СТМ необходимо приложить дальнейшие усилия с целью выявления химических веществ и продуктов, которые перевозились в автоцистернах, в которых осуществлялась транспортировка рапсового масла.

4. При изучении СЭМ следовало бы добиться того, чтобы тот или иной изготовитель L-триптофана представил дополнительные партии L-триптофана, изготовленные в различных рабочих условиях вместе с некоторыми культурами бактериальных штаммов, соответствующим исследователям.

5. Следовало бы разработать подробные схемы последовательности операций по производству и очищению L-триптофана

(как в ходе, так и до начала изготовления ассоциируемого с соответствующим случаем заболевания L-триптофана) и изготовлению, а затем очищению масел, имеющих отношение к СТМ. Следовало бы тщательным образом изучить и проанализировать любые процессы, могущие привести к аналогичным побочным продуктам (таким как дериваты О-аминобензойной кислоты).

6. Следовало бы провести химический анализ образцов лизина, никотиновой кислоты и аскорбиновой кислоты (витамин С), якобы связанных с СЭМ, для выявления соединений со структурой, аналогичной пробам, найденным в ассоциируемых с заболеванием и содержащим L-триптофан продуктах.

7. Следовало бы рассмотреть возможность проведения анализа 3-фениламино-1,2-пропанедиола и его производных в масле, ассоциируемом с СТМ, и в контрольном масле.

8. Связываемые с заболеванием содержащие L-трипотофан материалы и пробы токсичного масла следовало бы фракционировать вместе с контрольными и тщательно рассмотреть, комбинируя при этом подходящие испытания на животных и биологические пробы in vitro, а также химический анализ.

9. Следовало бы изучить литературу по другим соединениям ароматических аминов, которые предписываются или же регулярно принимаются вовнутрь, чтобы выявить, не имели ли место аналогичные случаи заболевания.

ТОКСИКОЛОГИЯ ЖИВОТНЫХ

1. Исследования СЭМ на животных следовало бы распространить на другие виды, включая различные породы мышей, а также другие породы крыс, собак и приматов. Метаболизм предполагаемых этиологических соединений как СЭМ, так и СТМ надлежит изучать в целостных животных системах или, если это целесообразно, в системах in vitro.

2. С учетом важности разработки животной модели как для СТМ, так и для СЭМ, следует считать узкоприоритетными нижеследующие задачи:

а) Текущие опыты по СЭМ, проводимые на крысах Льюиса, следует продолжить с дальнейшим их совершенствованием и оценкой. Эта потенциальная животная модель должна изучаться очень тщательным образом, а исследования должны способствовать исчерпывающей оценке всех поражений, связанных с лечением с применением зараженных проб L-триптофана. Следует также давать характеристику видов клеток, связанных с такими поражениями.

б) Следует изучить вопросы, связанные с использованием крыс Льюиса для исследований СТМ, с особым упором на связываемое со случаем СТМ масло и известные химические компоненты этих масел.

в) В процессе работы в дальнейшем следует рассмотреть взаимосвязи между результатами, получаемыми с использованием крыс Льюиса, и системами биопроб in vitro, как в количественном, так и в качественном отношении.

г) Продукты, полученные в результате имитации процессов изготовления и рафинирования, следует исследовать в испытательных системах in vivo и in vitro, как только появится достаточное количество соединений.

д) Следует приложить максимум усилий для дублирования сортов семян и условий обработки, применяемых для производства сырого масла из семян рапса, которые были в конечном счете применены для производства токсичного масла, связываемого с СТМ. В этой работе следовало бы рассмотреть возможное содействие и повышение токсичности за счет глюкозинолатов и инолилглюкозинолатов или же иных компонентов.

МЕЖДИСЦИПЛИНАРНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ ИССЛЕДОВАНИЙ И ПОСЛЕДСТВИЯ С ТОЧКИ ЗРЕНИЯ ПАТОГЕНЕЗА

Исследователям необходимо установить, являются ли этиологические факторы/агенты СТМ и СЭМ аналогичными, или же, наоборот, не связанными друг с другом по своему характеру. Возможно широкий спектр потенциальных этиологических

агентов следует определять путем проверки различных имеющих эпидемиологическое значение и связанных в химическом отношении агентов в системах in vivo и in vitro.

Патогенез синдромов следует сравнивать путем определения масштаба и структуры стимулирующего цитокинеза и продуктов активации соответствующих целевых клеток. Необходимо провести анализы и испытания на сыворотке, плазме и консервированных клетках и срезах тканей. В качестве методов анализа должны применяться, в том числе, биохимический анализ, радиоиммуноанализ, северный анализ, гибридизация in situ, гистохимия, а также световая и электронная микроскопия в зависимости от конкретных случаев.

1. Дополнительные общие потенциальные этиологические факторы и агенты в СТМ и СЭМ должны сравниваться на системах, в которых применяются животные, и в системах исследований in vitro. Эти агенты должны включать в себя таких "предвестников" синтетического характера и метаболиты, характерные для денатурированных масел и L-триптофана, как антраниловая кислота и анилинообразные соединения. Кроме того, может быть проведена оценка этиологического агента в "лихорадке тумана" (3-метиловый индол).

2. Необходимо определить и сравнить между собой характеристики факторов цитокина, характерных для СТМ и СЭМ. К ним должен относиться стимулирующий эозинофилию цитокинез, как, например, IL-3, IL-5, GMCSF, альфа-интерферон и гамма-интерферон, а также стимулирующий фибробласт цитокинеза, такой как фактор b роста Т-лимфоцита.

3. Целевые клетки, включая лимфоциты, макрофаги и фибробласты, следует проверить по поводу активирующих маркеров. Продукты клеточной активации (как, например, коллагеновидные) и эозинофильные продукты, включая основной базовой протеин и нейротоксин, являющийся дериватом эозинофила, следует искать в поражениях/повреждениях.

4. Следовало бы провести исследование целевых тканей с целью выявления дополнительных клеток, могущих способствовать воспалению и фиброзу (тучные клетки и тромбоциты).

5. Следовало бы создать надежные качественные и обеспечивающие быстрое считывание данных системы для выявления индукции любых признаков синдрома in vitro и in vivo. Сюда можно было бы отнести патологические, гистохимические, молекулярные и биохимические методы, в зависимости от рассматриваемой исследовательской системы.

6. Эпидемиологические обследования и клинические исследования должны быть направлены на определение патогенных факторов. Эпидемиологические подходы могли бы быть особенно полезными при определении потенциальных содействующих принимающих факторов (реципиентов) и возможного "вклада" использования вводившихся параллельно лекарственных средств у пациентов, принявших вовнутрь меньшее количество оказавшего свое воздействие L-триптофана. Аналогичную роль эти подходы могли бы сыграть при определении факторов, предрасполагающих к эволюции синдромов к хронической стадии.

Приложение 1

Участники

ВРЕМЕННЫЕ КОНСУЛЬТАНТЫ

Dr I. Abaitua-Borda
Fondo de Investigación Sanitaria (FIS), Madrid, Spain

Dr W.N. Aldridge
4 Stoke Charity Road, Kings Worthy, Hampshire, United Kingdom

Dr E.E. Back
New York State Department of Health, Bureau of Environment and Occupational Health, Albany, NY, United States of America

Dr E.A. Belongia
AIDS/STD Prevention Services, Minnesota Department of Health, Minneapolis, MN, Unites States of America

Dr J.T. Bernert, Jr.
Division of Environmental Health and Laboratory Sciences, MS F19, Centers for Disease Control, Atlanta, GA, United States of America

Dr R. Cottrell
Leatherhead Food RA, Leatherhead, United Kingdom

Dr L. Crofford
Arthritis and Rheumatology Branch, National Institute of Arthritis ans Musculoskeletal and Skin Disease, National Institutes of Health, Bethesda, MD, United States of America

Dr M. Dalakas
Neuromuscular Disease Section, National Institutes of Health, Bethesda, MD, United States of America

Dr A.G. Engel
Mayo Medical School, Mayo Clinic, Rochester, MN, United States of America

Dr H. Falk
Environmental Hazards and Health Effects, Centers for Disease Control, Atlanta, GA, United States of America

Dr E. Gelpi
Centro de Investigación y Desarollo, Departamento de Neuroquímica, Barcelona, Spain

Dr G.J. Gleich
Mayo Medical School, Mayo Clinic, Rochester, MN, United States of America

Dr W. Glinsmann
Center for Food Safety and Applied Nutrition, Food and Drug Administration, Washington, DC, United States of America

Dr R. Goulding
36 Ashley Court, Morpeth Terrace, London, United Kingdom

Dr P.A. Hertzman
Los Alamos Medical Center, Los Alamos, NM, United States of America

Dr R. Hill
Environmental Health and Laboratory Sciences, Centers for Disease Control, Atlanta, GA, United States of America

Dr Mary L. Kamb
Centers for Disease Control, Atlanta, GA, United States of America

Dr L.D. Kaufman
Division of Allergy and Rheumatology, Health Sciences Center 16, State University of New York, Stony Brook, NY, United States of America

Dr E.M. Kilbourne
Epidemiology Program Office, Centers for Disease Control, Atlanta, GA, United States of America

Dr K.C. Klontz
Clinical Assessment, Food and Drug Administration, Washington, DC, United States of America

Dr C. Lahoz
Departamento de Immunologia, Clinica de la Concepción, Fundación Jimenez Dias, Madrid, Spain

Dr S. Madero Garcia
Hospital "12 de Octubre", Madrid, Spain

Dr A. Mayeno
Mayo Medical School, Mayo Clinic, Rochester, MN, United States of America

Dr T.A. Medsger Jr
Division of Rheumatology & Clinical Immunology, Pittsburgh, PA, United States of America

Dr J. Nadal
Hospital General de Cataluña, Barcelona, Spain

Dr J.J. Navas-Palacios
Hospital Germans Trias y Pujol de Badalona, Barcelona, Spain

Dr L. Needham
Environmental Health and Laboratory Sciences, Centers for Disease Control, Atlanta, GA, United States of America

Dr Rossanne M. Philen
Division of Environmental Hazards and Health Effects, Centers for Disease Control, Atlanta, GA, United States of America

Dr M. Posada de la Paz
Fondo de Investigación Sanitaria (FIS), Madrid, Spain

Dr L.E. Posey
Division of Environmental Hazards and Health Effects, Centers for Disease Control, Atlanta, GA, United States of America

Dr Jeanne Rader
Nutrient Toxicity Section, Division of Nutrient, Food and Drug Administration, Washington, DC, United States of America

Dr J.J. Gómez Reino
Hospital "12 de Octubre", Madrid, Spain

Dr F. Pozo Rodrigues
Fondo de Investigación Sanitaria (FIS), Madrid, Spain

Professor N.R. Rose
Department of Immunology and Infectious Diseases, Johns Hopkins University, School of Public Health, Baltimore, MD, United States of America

Dr Mercedes Diez Ruiz-Navarro
Fondo de Investigación Sanitaria (FIS), Madrid, Spain

Dr L.E. Shulman
National Institute of Arthritis ans Musculoskeletal and Skin Disease, National Institutes of Health, Bethesda, MD, United States of America

Dr R. Silver
Department of Medicine, Division of Rheumatology and Immunology, Medical University of South Carolina, Charleston, SC, United States of America

Dr L. Soldevilla
Fondo de Investigación Sanitaria (FIS), Madrid, Spain

Dr J. Sphon
Institute of Biophysics, Food and Drug Administration, Washington, DC, United States of America

Dr Esther M. Sternberg
National Institute of Arthritis ans Musculoskeletal and Skin Diseases, National Institutes of Health, Bethesda, MD, United States of America

Dr F. Martinez Tello
Departamento Anatomía Patalógica, Hospital "12 de Octubre", Madrid, Spain

Dr J. Varga
Scleroderm Center, Thomas Jefferson University, Philadelphia, PA, United States of America

НАБЛЮДАТЕЛИ

Dr Lisa Carr-Fischer
Clinical Research, Fresenius AG, Oberursel, Germany

Dr T. Ichikawa
Applied Food Research Division, National Institute of Health and Nutrition, Tokyo, Japan

Dr Lori A. Love
Center for Food Safety and Applied Nutrition, Food and Drug Administration, Kensington, MD, United States of America

Dr K. Ono
Division of Pharmacognosy and Phytochemistry, National Institute of Hygiene Sciences, Tokyo, Japan

ВСЕМИРНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Региональное бюро для стран Америки (Панамериканская организация здравоохранения)

Д-р C. Almeida
Ветеринарная программа общественного здравоохранения

Г-н A. Trujillo
Ветеринарная программа общественного здравоохранения

Европейское региональное бюро

Д-р S. Tarkowski
Директор, Окружающая среда и здоровье

Г-жа Elaine C. Grandjean
Администратор проекта, Специальный проект по синдрому токсического масла

Г-жа Susana Louro
Секретарь, Специальный проект по синдрому токсического масла