



Е: 32567

EUR/SPA/PCS 010/B(S)

4666A

ОРИГИНАЛ: АНГЛИЙСКИЙ

КРАТКИЙ ОТЧЕТ



Третье совещание руководящего научного комитета ВОЗ
по синдрому токсичного масла

Копенгаген
3-4 мая 1990 г.

1990 г.

ЕРБ/ЗДВ задача 19

SUMMARY REPORTS are issued by the Regional Office in English, French, German and Russian, but may be reproduced, or translated into any other language, providing due acknowledgement is made.

Les RAPPORTS SOMMAIRES sont publiés par le Bureau régional en allemand, anglais, français et russe, mais ils peuvent être reproduits, ou traduits dans n'importe quelle autre langue, à condition que la source soit dûment mentionnée.

KURZBERICHTE werden vom WHO-Regionalbüro in Deutsch, Englisch, Französisch und Russisch herausgegeben. Nachdruck oder Übersetzung in andere Sprachen mit Quellenangabe gestattet.

КРАТКИЕ ОТЧЕТЫ издаются Региональным бюро на английском, немецком, русском и французском языках, но могут быть размножены или переведены на любой другой язык при наличии соответствующего указания на источник.

ЗАДАЧА 19

Мониторинг, оценка и борьба с опасными факторами окружающей среды

К 1990 г. все государства-члены должны располагать адекватными механизмами для мониторинга, оценки и борьбы с опасными факторами окружающей среды, представляющими угрозу для здоровья населения, включая потенциально токсичные химические вещества, радиацию, вредные для здоровья потребительские товары и биологические агенты.

Index:

FOOD POISONING
BRASSICA
RESEARCH
SPAIN

Введение

Синдром токсичного масла – новая болезнь, которая приобрела размеры эпидемии в Испании в 1981 г., уже поразила более 20 000 человек, из которых несколько сотен умерло в течение первого года. Болезнь носит хронический характер, и средств для ее окончательного излечения пока еще не найдено. Накопленные знания свидетельствуют преимущественно о том, что причиной заболевания является употребление в пищу испорченного примесями рапсового масла, продававшегося незаконно в качестве масла для жарения, однако точного этиологического возбудителя или возбудителей не установлено.

Для улучшения понимания механизмов и развития этой болезни Европейское региональное бюро ВОЗ и Фонд научных исследований по охране здоровья и социальному обеспечению Испании (Fondo de Investigacion Sanitaria) (FIS) совместно координируют программу широких научных исследований, которые проводятся под общим руководством Руководящего научного комитета ВОЗ по синдрому токсичного масла. В центре исследований вопросы эпидемиологии, клинические аспекты синдрома, патология, иммунология и аналитическая и экспериментальная токсикология.

Третье совещание Руководящего комитета было созвано для рассмотрения и оценки научно-исследовательской программы и определения наиболее подходящей стратегии или стратегий для проведения дальнейших исследований. Основой для обсуждения послужили пять обзорных документов, охватывающих все известные работы по синдрому токсичного масла, а также результаты 27 исследований, финансировавшихся в рамках научно-исследовательской программы ВОЗ/FIS. Помимо этого, перед 23 участниками ставилась задача оценить возможные последствия новообозначенного синдрома эозинофилии-миалгии, с точки зрения его этиологического, клинического и патологического сходства с синдромом токсичного масла.

Ход обсуждения

Эпидемиология

Была точно установлена связь дозы и ответной реакции между уровнем загрязнения масла анилином/анилидом и риском для членов семьи заболеть синдромом токсичного масла. Дальнейшие исследования касаются оценки уровня заболеваемости и смертности в исследуемой когорте и дальнейшего уточнения эволюционного процесса или процессов, включая возможные последствия данного заболевания, проявляющиеся позднее. Приоритетной задачей, по-прежнему, является сбор и оценка данных из различных источников.

Клинические аспекты

Различаются три отдельные стадии. Острая стадия характерна возникновением эозинофилии, отека легких, миалгии, горячки и сыпи. Отличительными особенностями промежуточной стадии являются миалгия, потеря веса, болезнь печени и синдром обезвоживания. В хронической стадии основными клиническими проявлениями являются заболевание периферийной нервной системы, болезнь печени, склеродермия и повышенное давление в легочных сосудах. После восьми лет лечения у большинства выживших проявляется постепенное клиническое улучшение. Тем не менее, новые случаи повышенного давления в легочных сосудах, хронического гепатита и гипергликемии все еще периодически возникают.

За исключением кортикостероидов, применяемых для лечения эозинофилии, никакого другого эффективного средства лечения не найдено. В хронической стадии оказывает определенную помощь реабилитационная терапия.

Патология

В основе заболевания было поражение сосудов, сопровождающееся их набуханием и последующей воспалительной инфильтрацией в стенке сосуда. Это поражение, вероятно, лежит в основе патологии всех концевых органов, связанной с синдромом токсичного масла. Первым органом, который подвергался тяжелому поражению, были легкие. В хронической стадии поражаются кожа и нервы. Поражение органов дыхания в хронической стадии подобно тем, которые наблюдаются при первичной гипертонии в легочных сосудах. В легочных сосудах наблюдается расширение внутренних стенок сосудов, гипертрофия мышечной оболочки стенки и тромбоз с эмболией. Наблюдается неспецифический воспалительный процесс, холестатический гепатит, нодулярная регенеративная гиперплазия и открытый цирроз печени. В хронической стадии наблюдается фиброз слюнных желез в сочетании с синдромом обезвоживания.

Отсутствие систематических или комплексных соглашений о вскрытии трупов лиц, умерших от этой болезни, может означать, что в некоторых случаях вскрытие не производилось.

Иммунология

Иммунологически болезнь, как представляется, имеет раннюю и позднюю фазы, которые могут иметь несколько механизмов действия. Ранняя стадия отличается гиперэозинофилией и часто высоким уровнем концентрации иммуноглобулина Е, свидетельствуя о существовании реакции прямой гиперчувствительности. Поздняя стадия заболевания отмечена большей продолжительностью и характеризуется, в первую очередь, образованием мононуклеаров. Что касается реакций отторжения, которые приводят к образованию аутоантител, то действительно у жертв этой болезни аутоантитела имеют место. Исследование механизмов гиперчувствительности и образования аутоантител представляет большой интерес.

Экспериментальная токсикология

Большинство исследований на токсичность дали негативные результаты. Однако имеется сомнение относительно того, действительно ли образцы масла, использовавшиеся во многих этих исследованиях, соответствуют аутентичному маслу, употребление в пищу которого приводило к заболеваниям, и действительно ли отмеченные поражения связаны с этиологическим агентом синдрома токсичного масла или они являются результатом экспериментального артефакта. Все самые последние токсикологические исследования, проведенные соответствующим образом, с использованием масла, аутентифицированного с возникновением случаев заболеваний, дали отрицательные результаты. Эти выводы говорят о том, что либо этиологический агент характерен для специфичных видов, либо его концентрация с течением времени снижается.

Аналитическая токсикология

Основные затруднения при химическом анализе масла, связанного со случаями заболеваний, вызывает наличие в нем многих соединений. Эти соединения включают не только анилиды жирной кислоты, но и продукты реакции анилина и триглицеридов. Помимо этого, чистый анилин после нагревания образует еще и другие соединения.

Единственными веществами, которые могут считаться в настоящее время имеющими эпидемиологическую связь с заболеванием, в отношении которых имеются аналитические свидетельства их присутствия в масле, вызвавшем заболевание, и которые довольно стабильны в течение определенного времени, являются анилиды олеиновой, линолевой и линоленовой кислот. Кроме того, результаты токсико-эпидемиологических исследований, выполненных к настоящему времени, указывают на анилиды жирных кислот как на единственные приемлемые биомаркеры для идентификации видов масел, вызывающих данное заболевание.

Еще одной большой трудностью является отсутствие модели исследования на животных; к настоящему времени данная болезнь не была воспроизведена ни разу в лабораторных исследованиях на животных.

Синдром эозинофилии-миалгии

Этот новый синдром отличают некоторые одинаковые клинические признаки, характерные для синдрома токсичного масла, включая интенсивную эозинофилию, морфологию поражения сосудов, нейропатию нервных клеток цереброспинальной системы, склеродермиформные поражения кожи и повышенное давление в легочных сосудах. Он ассоциируется с приемом внутрь L-триптофана, аминокислоты, длительное время использовавшейся в качестве пищевой добавки. Что касается синдрома токсичного масла, то специфического этиологического агента для синдрома эозинофилии-миалгии пока не выявлено, однако имеются подозрения на заражение в ходе приготовления пищи. Около 1500 случаев, включая 20 смертных случаев, зарегистрированы в Соединенных Штатах Америки, 90 случаев заболеваний в Федеративной Республике Германия и один случай в Соединенном Королевстве. Желательно было бы провести изучение клинических, патологических, иммунологических и химических сходств обоих синдромов.

Выводы

Общие замечания

1. Научно-исследовательская программа требует сосредоточить усилия на тех остающихся нерешенными проблемах, которые были указаны на данном совещании. Для удовлетворения этого требования будут сформированы специальные научно-исследовательские группы, которым будут выделяться средства на осуществление конкретных проектов. В необходимых случаях международные усилия будут направлены на формирование квалифицированных групп, которые смогут представить предложения о проведении научных исследований по таким проектам.
2. Одинаковые признаки, присущие синдрому токсичного масла и синдрому эозинофилии-миалгии, указывают на необходимость более тесного сотрудничества исследователей, занимающихся каждым из этих заболеваний в отдельности. Желательно было бы организовать обмен информацией между Европейским региональным бюро ВОЗ и центрами США по борьбе с болезнями, вызываемыми синдромом токсичного масла и синдромом эозинофилии-миалгии.

Эпидемиология

3. Сбор данных затрудняется отсутствием координации между врачами, лечащими тех, кто заболел синдромом токсичного масла, и научными работниками, исследующими данное заболевание. Помимо этого, данные, требуемые для статистического анализа заболеваемости и смертности, труднодоступны для исследователей в связи с действием законов об охране врачебной тайны.

4. Учитывая хронический характер заболевания, было бы желательно провести ряд дополнительных исследований по отдельным конкретным аспектам данной болезни.

5. В связи с тем, что регулярного исследования трупов умерших не проводится, необходимо наладить координацию действий между многими отделениями патологии и судебной медицины в различных больницах.

Патология

6. Проведение дальнейших исследований будет зависеть от идентификации и доступа к адекватно подготовленным образцам тканей и жидкостей, взятых для исследования после вскрытия трупов лиц, ставших жертвами этой болезни. Эти исследования затрудняются в связи с неполным характером описи материалов, взятых при вскрытиях.

Иммунология

7. Прямой связи с иммунологическими механизмами действия при синдроме токсичного масла не установлено. Иммунологическую основу заболевания установить будет очень трудно без модели испытаний *in vitro* или *in vivo*. Более практичным подходом может стать поиск биомаркеров синдрома токсичного масла.

Токсикология

8. Испытания на токсичность различных образцов масла, непосредственно относящихся к диагностированным случаям заболеваний, дало весьма скромные результаты. Помимо этого, пока еще не найдено достаточно подходящей модели испытаний на животных. В свете отрицательных результатов, полученных после испытаний на животных видов масла, аутентичных тем, которые вызвали заболевание, было бы желательно перенести акцент на испытание токсичности соединений, содержащихся в маслах, экспериментально очищенных для имитирования масла, вызвавшего заболевание.

Рекомендации

Общие замечания

1. Необходимо провести семинар для исследователей, изучающих либо синдром токсичного масла, либо синдром эозинофилии-миальгии. Целью семинара будет поощрение обмена мнениями между исследователями и создание творческой среды, в которой могут вероятно возникнуть идеи по совместным проектам.

Эпидемиология

2. Для того чтобы избежать утери данных, необходимо наладить координацию действий между врачами, лечащими больных синдромом токсичного масла, и учеными, исследующими данное заболевание. Помимо этого, необходимо обеспечить доступ к данным для статистического анализа заболеваемости и смертности.

3. Продолжение исследований необходимо вести в следующих направлениях:

- систематический сбор клинических данных о пациентах;
- систематическая оценка каждого случая смертности;
- создание регистра раковых заболеваний в Мадридской области;
- исследование специфических хронических проявлений, таких как нейропатия, гепатопатия, склеродермиформные изменения кожного покрова и повышенное давление в легочных сосудах;
- сбор и анализ данных о врожденных нарушениях, а также о других болезнях у потомков лиц, заболевших этой болезнью.

Помимо этого, в первую очередь, необходимо обратить внимание на продолжение усилий по созданию соответственно оформленного регистра всех жертв данной болезни.

4. Необходимо проводить исследование трупов всех жертв данной болезни и результаты вносить в центральный банк данных.

Патология

5. Необходимо вести опись всех случаев смерти жертв этой болезни, независимо от официальной причины смерти. Опись должна включать вид и источник материалов, взятых при аутопсии, и указание интервала между началом воздействия присутствующего в токсичном масле возбудителя и наступлением смерти.

Иммунология

6. Необходимо проводить иммунологические исследования в трех основных областях:

- иммунодиагноз - исследование иммунологических характеристик синдрома;
- иммунопатогенез - идентификация компонентов иммунной системы, участвующих в поражении тканей;
- иммуноэтиология - исследование иммунологически активного агента, возбуждающего данную болезнь.

Токсикология

7. Первоочередное внимание необходимо уделять следующим областям:

- использование азотомаркированного анилина для идентификации и количественного определения всех анилиновых производных в анилинсодержащем масле, подвергаемом имитируемому процессу обработки;
- изучение токсичности этих анилиновых производных в системах *in vitro*;
- идентификация не связанных с анилином соединений в очищенных маслах;
- исследование токсичности различных фракций масла на лабораторных животных;
- исследование биологически активных соединений или продуктов их распада в аутентичном масле, вызвавшем заболевание, и в контрольном образце масла;
- создание методов биоисследований специфичных компонентов масла *in vitro* и *in vivo*;
- разработка методов воздействия липидов на клетки, не доводя их до гибели.