HUMÁNNÍ BIOMONITORING A JEHO VÝVOJ Z NÁRODNÍHO I MEZINÁRODNÍHO HLEDISKA

HUMAN BIOMONITORING AND ITS DEVELOPMENT ON THE DOMESTIC AND INTERNATIONAL LEVELS

MILENA ČERNÁ^{1, 2}, ANDREA KRŠKOVÁ¹, DANA OČADLÍKOVÁ¹, KATEŘINA FORYSOVÁ^{2, 3},
RŮŽENA KUBÍNOVÁ¹

¹*Státní zdravotní ústav, Praha*

²*Univerzita Karlova, 3. lékařská fakulta, Ústav obecné hygieny, Praha*

³*Krajská hygienická stanice Libereckého kraje se sídlem v Liberci*

SOUHRN

Článek v přehledu shrnuje vývoj humánního biomonitoringu (HBM) v České republice, jeho návaznost na biologické expoziční testy v pracovním lékařství, využití cytogenetické analýzy periferních lymfocytů při sledování profesionální expozice genotoxickým karcinogenům a začlenění biomonitoringu do Systému monitorování zdravotního stavu obyvatel v r. 1994. Charakterizuje vzestup zájmu o rozvoj HBM ve světě, který na základě jeho zakotvení v Evropském akčním plánu prostředí a zdraví pro období 2004–2010 vedl k ustavení evropského projektu COPHES s cílem vytvoření jednotného metodického postupu biomonitoringu pro státy EU a ověření tohoto postupu formou pilotní studie DEMOCOPHES. Obou projektů se účastní Česká i Slovenská republika.

Klíčová slova: biologický monitoring, Česká republika, biomarkery, veřejné zdraví – ochrana, COPHES

SUMMARY

The article summarizes the development of human biomonitoring in the Czech Republic, its relationship to biological exposure tests in occupational medicine, utilization of cytogenetic analysis of peripheral lymphocytes for supervision of occupational exposure to genotoxic carcinogens and incorporation of human biomonitoring into the 1994 Environmental Health Monitoring System. The article further describes increased worldwide interest in biomonitoring. Based on the grounding of HBM in the European Environment Health Action Plan during the 2004–2010 period, the EU COPHES project was established with the aim of creating a unified methodology of HBM for EU countries and confirmation of this approach in the DEMOCOPHES pilot study. The Czech and Slovak Republics are participants in these projects.

Key words: human biomonitoring, Czech Republic, biomarkers, public health protection, COPHES

Úvod

Humánní biomonitoring (HBM) je definován jako metoda odhadu expozice člověka chemickým látkám z prostředí na základě detekce a dlouhodobého opakování sledování těchto látek, jejich metabolitů či změn vyvolaných těmito látkami v tělních tekutinách a tkáních člověka. HBM vychází z dlouholeté zkušenosti pracovního lékařství, kde tzv. biologické expoziční testy jsou používány od 50. let minulého století k ověření profesionální expozice pracovníků. U nás se o rozvoj této oblasti zasloužil především prof. Teissinger a jeho pracovní skupina (1). Biologické expoziční testy (BET) jsou i v současné době součástí preventivních prohlídek při sledování expozice pracovníků rizikovým chemickým látkám v rámci závodní preventivní péče (2). V USA jsou od r. 1982 používány pro kontrolu expozice pracovníků tzv. Biological Exposure Indices (BEI), schvalované

americkou konferencí vládních průmyslových hygieniků (3). Na přípravě BEI se významně podílela i prof. Věra Fišerová-Bergerová Thomas, bývalá spolupracovnice prof. Teissingera (4).

Vývoj a současný stav HBM v České republice

V ČR se od 70. let 20. století orientoval biomonitoring především na sledování a hodnocení profesionální expozice karcinogenům. Toto zaměření bylo motivováno možností zaregistrovat a podchytit časnou pracovní expozici genotoxickým karcinogenům ještě v době, kdy lze potenciální či počínající karcinogenní proces zvrátit či zpomalit vhodně nastavenými preventivními opatřeními (např. snížením koncentrací genotoxických látek na pracovišti, úpravou limitních hodnot, náhradou rizikové látky jinou, bezpečnější apod.). Jako skupinový biologický expoziční test byla v hygienické službě od konce 70. let

používána cytogenetická analýza lidských periferních lymfocytů. Národní referenční laboratoř genetické toxikologie Státního zdravotního ústavu (SZÚ) vypracovala standardní metodický postup, který byl používán v laboratořích genetické toxikologie hygienické služby (5) pro monitorování profesionální expozice genotoxikantům. Ještě v polovině 90. let 20. století působily v ČR tyto laboratoře v 7 krajských a 15 okresních hygienických stanicích (6, 7). Výsledky bylo možno interpretovat nejen jako indikátor expozice, ale i jako biomarker účinku, a to vzhledem k epidemiologicky prokázanému vztahu mezi zvýšeným počtem aberantních buněk a zvýšeným rizikem nádorových onemocnění v budoucnosti (8–10). V současné době je v rámci zdravotních ústavů v provozu 5 laboratoří genetické toxikologie a Národní referenční laboratoř (NRL) v SZÚ.

Poznatky a zkušenosti s využitím cytogenetické analýzy v pracovním lékařství byly posléze využity i v dalších programech orientovaných na vztah faktorů prostředí a zdraví – Program Teplice (11) a Systém monitorování zdravotního stavu české populace ve vztahu k prostředí (dále MZSO) (12), kde byla cytogenetická analýza rovněž zařazena mezi sledované biomarkery (13). Poslední výsledky cytogenetické analýzy byly získány v r. 2008 (u dětí) a 2007 (u dospělých osob).

Humánní biomonitoring, který je součástí MZSO (dále CZ-HBM), zahrnuje několik dalších skupin biomarkerů vybraných na základě a) toxikologického významu sledovaných environmentálních toxikantů, b) reálnosti expozice české populace a c) dostupnosti analytických postupů. V zásadě se jedná o vybrané toxické kovy (14), stopové prvky a vybrané perzistentní chlorované organické látky (15) s nesystematickým zařazením dalších biomarkerů, zejména mykotoxinů (16). Česká republika se tak zařadila mezi několik málo států, které humánní biomonitoring realizují dlouhodobě a systematicky. Výsledky CZ-HBM jsou ve formě odborných zpráv včetně deskriptivní statistiky k dispozici na webu SZÚ.

Přístup k HBM a jeho realizace ve světě

V posledních desetiletích se HBM zařadil mezi nástroje umožňující blíže posoudit i expozici obecné populace, populačních skupin či jedince chemickým stresorům prostředí a odhadnout či předvídat nežádoucí zdravotní účinky (17).

Přestože se HBM stal předmětem intenzivního zájmu odborníků hodnotících a řídících zdravotní rizika faktorů prostředí, není dosud mnoho států, které by systematicky a zejména dlouhodobě sledovaly expozici běžné (všeobecné) populace tímto způsobem. V USA organizuje a provádí biomonitoring dětské i dospělé populace CDC v Atlantě již od začátku 80. let v rámci širšího programu National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) s postupně se rozšiřující paletou biomarkerů od pouhého monitorování olova v krvi v r. 1976 až po téměř 150 anorganických a organických chemických látek a jejich metabolitů v krvi či moči sledovaných v poslední době (18–20). V Evropě má dlouholetou tradici HBM ve Spolkové republice Německo, kde tento typ šetření probíhá již od r. 1985 pod názvem German Environmental Survey (GerES), nejprve v historických zemích, od r. 1989 pak ve všech

zemích SRN. Komise pro humánní biomonitoring v SRN současně posuzuje relevantnost publikovaných epidemiologických studií zaměřených na experimentální i epidemiologické studie související s expozicí chemickým látkám z prostředí a na základě dostupných dat průběžně navrhuje zdravotně významné limitní hodnoty v tělních tekutinách a tkáních (21). Ve Švédsku je expozice dětí olovu (plumbemie) monitorována kontinuálně od r. 1978 (22).

HBM se postupně realizuje i v dalších státech. Počátkem tohoto tisíciletí byl zahájen rozsáhlý projekt HBM ve vlámské části Belgie (23), ve Francii (24) či v Kanadě (25). Výsledky prokazující přítomnost a množství environmentálních kontaminantů v tělních tekutinách různých populačních skupin jsou postupně získávány i v dalších státech, byť se mnohdy nejedná o klasický monitoring, tedy opakované a systematické sledování, ale zatím o jednorázově získaná, přesto významná data.

Realizace HBM v dalších státech a komplikace při objektivním porovnání výsledků jednotlivých států získaných různými metodickými postupy vedly k myšlence sjednotit standardní metodické postupy alespoň na úrovni států EU. Tato myšlenka, podpořená zakotvením HBM do Evropského akčního plánu prostředí a zdraví (EHAP) jako Akce 3 pro období 2004–2010, začala být postupně naplňována. V r. 2007 bylo ustaveno konsorcium expertů ze států EU, jejichž úkolem bylo postupně pracovat na vývoji koherentního přístupu k HBM v Evropě ve spolupráci s implementační skupinou sestávající ze zástupců ministerstev životního prostředí a ministerstev zdravotnictví jednotlivých států. V rámci projektu ESBIO (Expert team to support Bio-monitoring in Europe) pak byly formulovány možnosti, podmínky a požadavky na koordinaci metodických postupů HBM v rámci států EU (26). V prosinci 2009 byla pak zahájena pilotní studie COPHES (Consortium to perform human biomonitoring on a European scale), financovaná 7. rámcovým programem, se zastoupením 24 členských států EU a tří států mimo EU – Chorvatsko, Norsko a Švýcarsko. Protokol pilotní studie s názvem DEMOCOPHES je od září 2011 realizován v 16 členských státech EU a ve Švýcarsku; výsledky byly zveřejněny 22.–25. 10. 2012 na konferenci na Kypru. Všechny zmíněných mezinárodních projektů se zúčastnila i Česká republika prostřednictvím Státního zdravotního ústavu v Praze.

K rozvoji a rozšíření HBM a k podpoře realizace zmíněných mezinárodních projektů významně přispěly tři odborné konference zaměřené na HBM, které v roce 2010 proběhly v krátkém časovém sledu v období od září do listopadu.

První z konferencí bylo v pořadí již 8. mezinárodní sympozium Biological Monitoring in Occupational and Environmental Health ve dnech 5.–8. 9. 2010, ve městě Espoo, ve Finsku. Tato sympozia mají již dlouhou tradici, konají se s odstupem 2–3 let a Finsko (FIOH – Finnish Institute of Occupational Health) bylo organizátorem této konference již podruhé. Je to důkazem kontinuálního zájmu FIOH a severských zemí obecně o problematiku expozice člověka stresorům na pracovišti, který se posléze rozšířil i na expozici populace a zdravotní rizika v životním prostředí.

Další konference, zaměřená specificky na problematiku HBM, která proběhla ve dnech 27.–28. září 2010 v Berlíně, byla motivována heslem Political Benefits

– Scientific Challenges. Cílem konference bylo přivést k jednacímu stolu zainteresované osoby (stakeholdery) rozličného zaměření spojené zájmem o využití HBM pro hodnocení a řízení environmentálních a zdravotních rizik a pro bezpečné užívání chemických látek. Byli mezi nimi mezinárodní odborníci v této problematice z Evropy, Severní a Jižní Ameriky, Asie a Afriky i zástupci průmyslu a nevládních organizací, kterých se tato problematika dotýká, např. prostřednictvím legislativy EC platné od 1. 7. 2007, jež reguluje bezpečné užívání chemických látek (REACH – registrace, evaluace, autorizace a restrikce chemických látek). Součástí programu byla i diskuse ke vznikajícímu evropskému projektu COPHES.

Triádu konferencí završila ve dnech 27.–28. 10. 2010 konference s názvem From human biomonitoring to policy: a sustainable „marriage“ between health and environment, kterou v Bruselu pořádala Belgie v rámci svého předsednictví EU. Na této konferenci byla zahájena pilotní studie DEMOCOPHES, která byla ukončena 30. 11. 2012.

HBM a jeho význam pro veřejné zdraví

Význam HBM z hlediska ochrany veřejného zdraví a kontroly (policy) znečištění prostředí spočívá zejména a) ve zjištění, zda chemické látky s nežádoucími zdravotními účinky znečišťující prostředí vstupují do lidského organismu a mohou být detekovány jako biomarkery ve formě výchozích látek, jejich metabolitů či jiných souvisejících změn v lidském organismu; b) ve sledování a ověření poklesu těchto parametrů v důsledku cílených restriktivních či preventivních opatření; c) v monitorování trendů vývoje dlouhodobých časových řad; d) v odhadu referenčních hodnot sledovaných biomarkerů (27, 28) a e) v odhadu závažnosti expozice populace zejména ve vztahu k existujícím zdravotně významným limitním hodnotám. Příkladem praktického využití výsledků HBM v našich podmínkách je dokumentace signifikantního poklesu hladiny olova v krvi po zákazu používání olovnatého benzínu na národní (29) i mezinárodní úrovni, snížení hladiny olova u dětí žijících v okolí kovohutí po aplikaci cílených preventivních programů (30) či sledování zátěže obyvatel žijících v okolí Spolany Neratovice chlorovanými pesticidy, polychlorovanými bifenylly a dioxiny po povodni v r. 2002 (31).

Závěr

HBM představuje účinný nástroj ke kontrole expozice populace, zejména pak zvýšeně vnímavých populačních skupin (dětí), a ke sledování dlouhodobých trendů. Je úspěšně využíván v mnoha intervenčních studiích ke kontrole jejich efektivity. Tento nástroj je však nezbytné soustavně rozvíjet a upřesňovat. Důležitý je vývoj nových, vysoce citlivých analytických metod umožňujících ultrastopovou analýzu, detekci širšího spektra chemických látek a jejich možných účinků i rozvoj genomických, metabolomických a metabonomických metod. Důležitým aspektem je hlubší pochopení biologické variability, komunikace výsledků na úrovni politické, odborné i individuální, vnímání výsledků veřejností

a zvažování etických principů v individuální interpretaci výsledků. Lze si jen přát, aby výsledky HBM byly systematicky distribuovány všem potenciálním uživatelům a aby byly skutečně využívány k ochraně a podpoře veřejného zdraví.

Poděkování:

Práce byla částečně realizována za podpory projektu COPHES, FP7 – ENV, Grant Agreement No. 244237.

LITERATURA

1. Teisinger J, Škramovský S, Srbová J. Chemické metody k vyšetřování biologického materiálu v průmyslové toxikologii. Praha: Státní zdravotnické nakladatelství; 1956.
2. Tuček M, Cikrt M, Pelclová D. Pracovní lékařství pro praxi: příručka s doporučenými standardy. Praha: Grada; 2005.
3. Morgan MS. The biological exposure indices: a key component in protecting workers from toxic chemicals. Environ Health Perspect. 1997 Feb;105 Suppl 1:105-15.
4. Fiserova-Bergerova V. Development of biological exposure indices (BEIs) and their implementation. Appl Ind Hyg. 1987;2(2):87-92.
5. Metody biologického monitorování genotoxických účinků faktorů prostředí. Cytogenetická analýza periferních lymfocytů: aktualizace platné standardní metodiky. Acta Hyg Epidemiol Microbiol. 2007(1):1-30.
6. Rössner P, Černá M, Bavorová H, Pastorková A, Očadlíková D. Monitoring of human exposure to occupational genotoxins. Cent Eur J Public Health. 1995 Nov;3(4):219-23.
7. Šrám RJ, Rössner P, Šmerhovsky Z. Cytogenetic analysis and occupational health in the Czech Republic. Mutat Res. 2004 Jan;566(1):21-48.
8. Hagmar L, Bonassi S, Strömberg U, Brøgger A, Knudsen LE, Norppa H, et al. Chromosomal aberrations in lymphocytes predict human cancer: a report from the European Study Group on Cytogenetic Biomarkers and Health (ESCH). Cancer Res. 1998 Sep 15;58(18):4117-21.
9. Šmerhovsky Z, Landa K, Rössner P, Brabec M, Zudova Z, Hola N, et al. Risk of cancer in an occupationally exposed cohort with increased level of chromosomal aberrations. Environ Health Perspect. 2001 Jan;109(1):41-5.
10. Rössner P, Boffetta P, Ceppi M, Bonassi S, Šmerhovsky Z, Landa K, et al. Chromosomal aberrations in lymphocytes of healthy subjects and risk of cancer. Environ Health Perspect. 2005 May;113(5):517-20.
11. Šrám RJ, Benes I, Binková B, Dejmek J, Horstman D, Kotěsovec F, et al. Teplice program - the impact of air pollution on human health. Environ Health Perspect. 1996 Aug;104 Suppl 4:699-714.
12. Kliment V, Kubínová R, Kazmarová H, Kratzer K, Šišma P, Ruprich J, et al. Systém monitorování zdravotního stavu ve vztahu k životnímu prostředí - pět let činnosti. Hygiena. 2000;45(3):127-141.
13. Černá M, Spěváčková V, Čejchanová M, Beneš B, Rössner P, Bavorová H, et al. Population-based biomonitoring in the Czech Republic - the system and selected results. Sci Total Environ. 1997 Oct 1;204(3):263-70.
14. Černá M, Spěváčková V, Beneš B, Čejchanová M, Batáříová A, Šmíd J. Biomonitoring III. Výsledky analýzy vybraných toxických stopových prvků (Pb, Cd, Hg) v krvi české populace. Ces Slov Hyg. 2004;1(1):4-7.
15. Černá M, Šmíd J, Svobodník J, Grabic R, Chřová Š, Kubínová R. Monitoring of selected polyhalogenated hydrocarbons in breast milk: Czech Republic, 1994 to 2001. Fresenius Environ Bull. 2003;12(2):203-7.

16. Malíř F, Ostrý V, Černá M, Kačerovský J, Roubal T, Škarková J, et al. Stav sledování významných biomarkerů mykotoxinů (ochratoxinu A, aflatoxin M1) u populace v České republice. *Cas Lek Ces.* 2004;143(10):691-6.
17. Angerer J, Ewers U, Wilhelm M. Human biomonitoring: state of the art. *Int J Hyg Environ Health.* 2007 May;210(3-4):201-28.
18. Pirkle JL, Kaufmann RB, Brody DJ, Hickman T, Gunter EW, Paschal DC. Exposure of the U.S. population to lead, 1991-1994. *Environ Health Perspect.* 1998 Nov;106(11):745-50.
19. Centers for Disease Control and Prevention. Fourth national report on human exposure to environmental chemicals [Internet]. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention; 2009 [cited 2012 Oct 10]. Available from: <http://www.cdc.gov/exposurereport>.
20. Calafat AM. The U.S. National Health and Nutrition Examination Survey and human exposure to environmental chemicals. *Int J Hyg Environ Health.* 2012 Feb;215(2):99-101.
21. Schulz C, Wilhelm M, Heudorf U, Kolossa-Gehring M. Reprint of "Update of the reference and HBM values derived by the German Human Biomonitoring Commission". *Int J Hyg Environ Health.* 2012 Feb;215(2):150-8.
22. Strömberg U, Schütz A, Skerfving S. Substantial decrease of blood lead in Swedish children, 1978-94, associated with petrol lead. *Occup Environ Med.* 1995 Nov;52(11):764-9.
23. Schoeters G, Den Hond E, Colles A, Loots I, Morrens B, Keune H, et al. Concept of the Flemish human biomonitoring programme. *Int J Hyg Environ Health.* 2012 Feb;215(2):102-8.
24. Fréry N, Vandentorren S, Etchevers A, Fillol C. Highlights of recent studies and future plans for the French human biomonitoring (HBM) programme. *Int J Hyg Environ Health.* 2012 Feb;215(2):127-32.
25. Haines DA, Murray J. Human biomonitoring of environmental chemicals - early results of the 2007-2009 Canadian Health Measures Survey for males and females. *Int J Hyg Environ Health.* 2012 Feb;215(2):133-7.
26. Joas R, Casteleyn L, Biot P, Kolossa-Gehring M, Castano A, Angerer J, et al. Harmonised human biomonitoring in Europe: activities towards an EU HBM framework. *Int J Hyg Environ Health.* 2012 Feb;215(2):172-5.
27. Batápiová A, Spěváčková V, Beneš B, Čejchanová M, Šmíd J, Černá M. Blood and urine levels of Pb, Cd and Hg in the general population of the Czech Republic and proposed reference values. *Int J Hyg Environ Health.* 2006 Jul;209(4):359-66.
28. Černá M, Krsková A. Biomonitoring - význam a použití pro hodnocení expozice populace chemickým (toxickým) látkám z prostředí. *Prakt Lek.* 2010;90(8):474-9.
29. Černá M, Spěváčková V, Batápiová A, Čejchanová M, Šmíd J, Beneš B. Hladiny olova v krvi české dospělé a dětské ne-exponované populace. *Ces Prac Lek.* 2008;9(2-3):67-71.
30. Cikrt M, Smerhovský Z, Blaha K, Nerudová J, Sediva V, Fornusková H, et al. Biological monitoring of child lead exposure in the Czech Republic. *Environ Health Perspect.* 1997 Apr;105(4):406-11.
31. Černá M, Kratěnová J, Žejglicová K, Brabec M, Malý M, Šmíd J, et al. Levels of PCDDs, PCDFs, and PCBs in the blood of the non-occupationally exposed residents living in the vicinity of a chemical plant in the Czech Republic. *Chemosphere.* 2007 Apr;67(9):S238-46.

Došlo do redakce: 20. 6. 2012

Přijato k tisku: 30. 8. 2012

Prof. MUDr. Milena Černá, DrSc.

Státní zdravotní ústav

Šrobárova 48

100 42 Praha 10

E-mail: mcernea@szu.cz