

Тимашева Г.В.

Современные лабораторные маркеры ранних нарушений состояния здоровья у работников хлорорганических производств

ФБУН УфНИИ медицины труда и экологии человека, г. Уфа

Timasheva G.V.

Up-to-date laboratory markers for early metabolic disorders in petrochemical workers

Резюме

Представлены результаты комплексных лабораторных обследований 287 работников хлорорганических производств химической промышленности: производств 2,4 дихлорфеноксиуксусной кислоты, монохлоруксусной кислоты, хлорбензола. Была выявлена активация свободно-радикальных процессов и признаки эндогенной интоксикации по увеличению уровня молекул средней массы в организме, являющиеся признаками ранних нарушений в организме работников. У обследованного контингента обнаружены нарушения показателей периферической крови (ретикулоцитоз, моноцитоз), липидного обмена, повышение активности ферментов, признаки гиперкоагуляции. Определены лабораторные маркеры ранних признаков неблагоприятного действия факторов производственной среды на организм работников химических производств.

Ключевые слова: хлорорганические производства, лабораторные исследования, маркеры ранних нарушений

Summary

The results of comprehensive laboratory testing 287 employees organochlorine chemical industries: manufacturing 2,4 dichlorophenoxyacetic acid, monochloroacetic acid, chlorobenzene. Activation was found free-radical processes and signs of endogenous intoxication to increase the level of the average molecular weight of the body that are early signs of disorders in the body of workers. We surveyed the contingent violations detected in the peripheral blood (reticulocytosis, monocytosis), lipid metabolism, increased enzyme activity, signs of hypercoagulability. Identified laboratory markers of early signs of adverse effects in the work environment on the body of employees of chemical plants.

Key words: organochlorine production, laboratory tests, markers of early disturbances

Введение

Ведущей в химической промышленности является хлорорганическая технология, продукция которой широко применяется при изготовлении гербицидов, ядохимикатов, медикаментов, различных красок и других производств. Производства хлорорганических соединений: 2,4-дихлорфеноксиуксусной кислоты (2,4-Д), хлорбензола (ХБ), монохлоруксусной кислоты (МХУК) являются опасными и вредными в связи с применением и получением в технологических процессах комплекса вредных веществ, обладающих различным действием на организм работающего. Среди вредных веществ, которые могут загрязнять воздух рабочей зоны в хлорорганических производствах присутствуют вещества с преимущественно раздражающим действием (хлор, кислоты, щелочи, фенол), вещества общетоксического действия (хлорбензол, трихлорэтилен, хлорфенол и др.), группа веществ с преимущественно наркотическим действием (бензол, диметиловый эфир, дихлорбензол, тетрахлорбензол и др.) [1,2]

Проблема токсического влияния хлорорганических соединений актуальна для медицины труда и экологии человека в целом, что обусловлено отсутствием надежных методов ранней диагностики хронических интоксикаций на этапе доклинических проявлений. В Республике Башкортостан данная проблема столь же актуальна, как и во всем мире, поскольку производства хлорорганического синтеза продолжают работать и производить продукцию, необходимую для народного хозяйства.

Гигиеническая оценка условий труда производств хлорорганических соединений, проведенная сотрудниками отдела гигиены и физиологии труда, выявила, что содержание вредных веществ, как правило, не превышают соответствующих предельно допустимых уровней. Лишь уровни фенола, тетрахлорэтилена в производстве 2,4-Д превышали нормативные в 1,5-2,0 раза в 40-50% анализов. Результаты исследований

показали, что превышение ПДК по химическим веществам в производстве 2,4-Д составляет 13,1%, в производстве МХУК- 5,4-8%, ХБ- 4,4-9% [1].

Комплексные клинико-функциональные, эпидемиологические, медико-биологические исследования работников современных производств хлорорганического синтеза, выполненные сотрудниками института, установили, что эти соединения действительно создают высокий профессиональный риск ущерба здоровью. На химических производствах, где присутствуют хлорорганические соединения в 1,5-1,7 раз выше уровень общей заболеваемости, чем в группах сравнения [3].

Для формирования эффективных и конкретных мер по профилактике профессиональной заболеваемости работающим необходима своевременная и точная диагностика заболеваний на ранних стадиях. Выявление патогенетических основ общих и специфических реакций организма и изучение причинно-следственных зависимостей влияния факторов рабочей среды на здоровье работников невозможно без лабораторных исследований, раскрывающих изменения обменных процессов на молекулярном и клеточном уровнях [4].

В связи с этим, *целью* нашей работы явилось обоснование лабораторных критериев диагностики ранних признаков нарушения в состоянии здоровья работников современных хлорорганических производств.

Материалы и методы

Работникам хлорорганических производств - гербицидов 2,4-дихлорфеноксиуксусной кислоты (2,4-Д), монохлоруксусной кислоты, хлорбензола были проведены углубленные медицинские осмотры сотрудниками УФНИИ медицины труда и экологии человека. Комплексные клинико-биохимические исследования выполнялись у работников основных профессий: аппаратчиков и слесарей, составляющих 43,5% и 21,4% всех обследованных: 98 работников производства гербицида 2,4-дихлорфеноксиуксусной кислоты (2,4-Д), 62 работников производства хлорбензола (ХБ) и 55 работников цеха монохлоруксусной кислоты (МХУК) ПО «Уфанефтехим». Средний возраст составил 42,0±2,9 года. Группа сравнения представлена 73 работниками, не связанными с химическим производством: бухгалтеры, инженерные работники, обслуживающий персонал. Обследованные работники были поделены на группы с учетом стажа работы на производстве: стаж до 5 лет имели 37,1% рабочих, стаж 6-15 лет - 27,9%, стаж более 15 лет - 35,0% обследованных, средний стаж всех обследованных 15,2±2,3 года

У обследованных работников определялись гематологические показатели: содержание гемоглобина, лейкоцитов, тромбоцитов, ретикулоцитов, а также лейкоцитарная формула.

Для характеристики функционального состояния гепатобилиарной системы исследовали биохимические показатели: активность аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспаратаминотрансферазы (АСТ), щелочной фосфотазы (ЩФ) и γ -глутаминтрансферазы (ГГТ), а также содержание билирубина и его фракции, общий белок и белковые фракции унифицированными лабораторными методами [5].

Для оценки сердечно-сосудистой системы исследовались показатели липидного обмена – содержание об-

щего холестерина, холестерина липопротеидов высокой плотности (α -холестерин), триглицеридов (ТГ), а также показатели свертывающей системы: протромбиновый индекс, фибриноген, гематокрит, спонтанный фибринолиз. Процессы свободно-радикального окисления оценивали по уровню малонового диальдегида – конечного продукта перекисного окисления липидов (ПОЛ), для оценки эндогенной интоксикации определяли молекулы средней массы по методу Н.И.Габриэляна с соавторами [5]. Исследования показателей липидного обмена и активности ферментов выполнялись в группе на биохимическом анализаторе «Autohumalyzer-900 plus».

Для оценки информативности лабораторных показателей использовали расчет диагностической значимости по формуле, которая была использована Антошиной Л.И. при обследовании работников горнорудных производств с вибрационной патологией [6]: $D3 = P/N * 100\%$; где P – число обследованных в группе со значением показателя, отличающегося от нормы; N – общее число обследованных определенной группы. Результаты исследования обрабатывались с использованием пакета прикладных программ статистического анализа «Statistica for Windows».

Результаты и обсуждение

Оценка результатов гематологических исследований выявила статистически значимое увеличение количества ретикулоцитов и моноцитов у обследованных всех производств (рис.1). Ретикулоцитоз в большинстве случаев не превышал 20%. Определение диагностической значимости показало, что среди работников производства 2,4Д достоверное повышенное число ретикулоцитов ($p < 0,01$) определялось у 55,4±5,0%, у обследованных производства хлорбензола и монохлоруксусной кислоты - у 36,7±7,5 и 36,3±6,5% ($p < 0,05$), соответственно. Выявлена тенденция повышения частоты ретикулоцитоза с увеличением стажа работы на производстве. Установлено статистически значимое повышение количества моноцитов ($p < 0,05$) у значительного числа обследованных: у каждого третьего работника производств хлорбензола и 2,4Д и у 23,2±5,7% работников производства МХУК. С увеличением стажа работы частота проявлений моноцитоза повышалась у работников всех производств. Среднее количество тромбоцитов было у 12,0% и 13,5% обследованных производств хлорбензола и 2,4Д, соответственно. Обращает внимание, что количества лейкоцитов увеличено в меньшей степени и только у 7,3±3,0% обследованных. В тоже время, в лейкоцитарной формуле отмечалось статистически значимое повышение среднего числа эозинофилов у обследуемых: у 10,3±2,1% ($p < 0,05$) и 20,2±3,0% ($p < 0,05$) работников производств хлорбензола и 2,4Д, соответственно по сравнению с группой сравнения. Среднее содержание гемоглобина и количество эритроцитов у большинства обследованных находилось в пределах нормальных величин.

Анализ результатов биохимических исследований выявил следующие нарушения у работников хлорорганических производств (рис.2). Выраженные изменения обнаружены в показателях свободно-радикальных про-

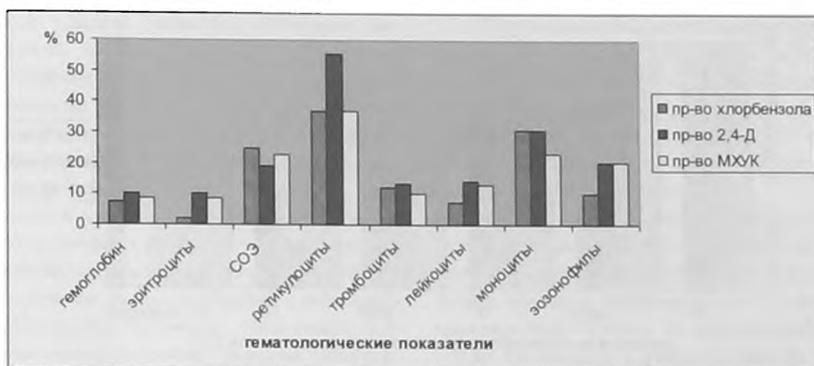


Рис. 1. Частота отклонения гематологических показателей у работников хлорорганических производств. по оси абсцисс – гематологические показатели, по оси ординат – процент отклонения от нормы

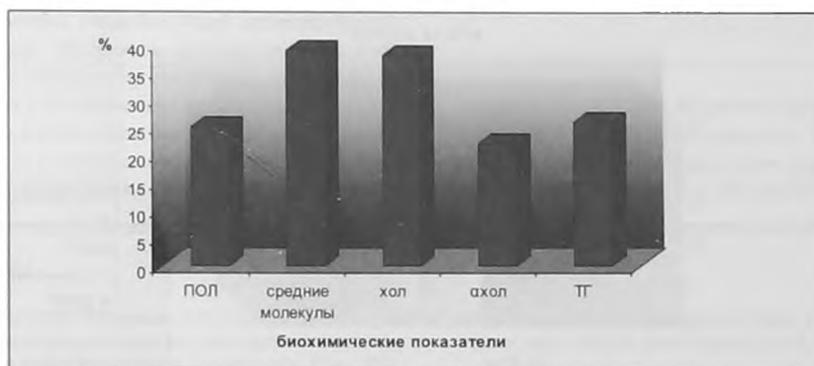


Рис.2. Частота отклонений показателей липидного спектра и эндогенной интоксикации у работников хлорорганических производств. по оси абсцисс – показатели липидного спектра, по оси ординат – процент отклонения от нормы

цессов и липидного обмена. Установлено увеличение содержания продуктов перекисного окисления липидов у $24,9 \pm 3,0\%$ ($p < 0,05$) всех обследованных. Средние уровни малонового диальдегида составляли $7,6 \pm 1,5$ мкмоль/л и $6,2 \pm 0,8$ мкмоль/л у работников производств хлорбензола и 2,4Д, что достоверно ($p < 0,05$) выше значений группы сравнения. У стажированного контингента доля лиц с повышенным уровнем малонового диальдегида увеличилась, что связано с активацией свободнорадикальных процессов, происходящих, вероятно, под влиянием производственных факторов. Выявлено статистически значимое увеличение уровня молекул средней массы у $39,0 \pm 6,1\%$ ($p < 0,05$) обследованных, что свидетельствует об эндогенной интоксикации в организме обследованных работников.

Установлено повышение содержания общего холестерина у $38,5 \pm 4,4\%$ ($p < 0,05$), триглицеридов у $26,6 \pm 5,4\%$ ($p < 0,05$), снижение антиатерогенных фракций липопротеидов - холестерина ЛПВП у $25,2 \pm 7,1\%$. Выявлена тенденция к повышению частоты гиперхолестеринемии в зависимости от стажа работы. Сравнительный анализ биохимических изменений у работников разных производств установил, что гиперхолестеринемия и гипертриглицеридемия с большей частотой отмечалась у аппаратчиков производства гербицида 2,4-Д.

Нами проведена оценка биохимического статуса у работников данных производств с различными заболеваниями. По результатам медицинского осмотра, проводимого сотрудниками института, у обследуемых наиболее часто были диагностированы болезни сердечно-сосудистой системы, органов пищеварения и нервной системы. Среди сердечно-сосудистой заболеваний (ССЗ) наиболее распространенными заболеваниями были гипертоническая болезнь, выявленная у $21,53 \pm 3,4\%$ и атеросклероз сосудов головного мозга - у $8,1 \pm 1,6\%$.

При сопоставлении нарушений липидного обмена и распространенности ССЗ установлено (рис.3), что гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия, снижение фракции антиатерогенного холестерина липопротеидов высокой плотности были обнаружены чаще, чем клинические проявления заболеваний. Полученные результаты подтверждают значимость исследований метаболизма липидов в донологической диагностике ССЗ.

Исследование показателей гемостаза обнаружило изменения со стороны свертывающей системы крови, характеризующиеся склонностью к гиперкоагуляции вследствие активации протромбинообразования у $30,0 \pm 2,3\%$ ($p < 0,05$) и повышения значений гематокрита у $45,0 \pm 11,1\%$ ($p < 0,05$). Данные нарушения согласуются с повышением количества тромбоцитов в периферической

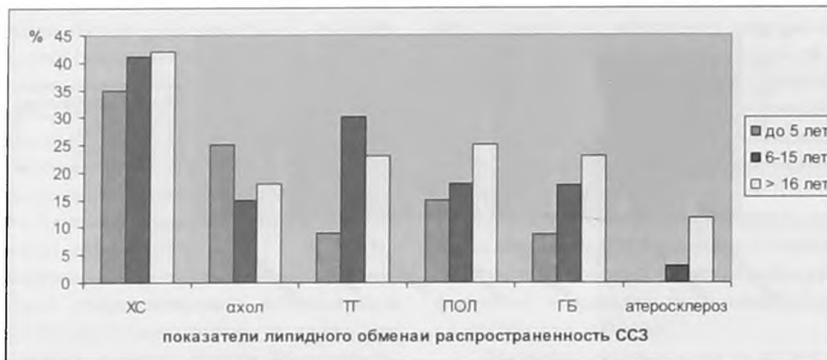


Рис. 3. Частота отклонений показателей липидного спектра и распространенность сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у работников хлорорганических производств в зависимости от стажа работы на предприятии по оси абсцисс – показатели липидного спектра, распространенность ССЗ; по оси ординат – процент отклонения от нормы



Рис. 4. Частота отклонений показателей состояния гепатобилиарной системы и распространенность болезней желудочно-кишечного тракта у работников производства хлорбензола. по оси абсцисс – показатели состояния гепатобилиарной системы и распространенность заболеваний по оси ординат – процент отклонения от нормы

крови у обследованного контингента (рис.1). Снижение показателей спонтанного фибринолиза, выявленное у $40,0 \pm 10,9\%$ характеризует угнетения противосвертывающей системы.

Изучение функционального состояния печени по энзимдиагностике выявило повышение активности ГГТ у $12,2 \pm 1,8\%$ и АЛТ у $9,0 \pm 1,5\%$ обследуемых всех производств, что характерно для процесса цитолиза и нарушения целостности печеночной клетки. Сравнительный анализ биохимических изменений у обследованных разных производств, выявил, что повышение активности ГГТ наблюдалось чаще у работников производства хлорбензола, где у каждого пятого аппаратчика и у $27,3\%$ слесарей обнаружена гиперферментация ГГТ. С увеличением стажа доля лиц с гиперферментацией ГГТ и АЛТ возрастала, что не исключает токсического действия химических факторов производства на функциональное состояние гепатобилиарной системы у работников хлорорганических производств. Гипербилирубинемия определялась у $9,6 \pm 1,6\%$ обследованных, что, вероятно, обусловлено снижением детоксицирующей функции гепатоцитов. Обнаружены изменения в показателях белкового обмена: снижение содержания альбумина у $6,2\%$, повышение α -1-

глобулинов у $7,8\%$, α -2- глобулинов у $14,7\%$, β - глобулинов у $6,0\%$ и γ – глобулинов у $14,7\%$.

Среди заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) наиболее распространенными были дискинезия желчевыводящих путей (ДЖВП) и холецистит, диагностированные у $9,1 \pm 1,6\%$ и $7,2 \pm 1,4\%$ обследованных, соответственно. При сопоставлении изменений показателей состояния гепатобилиарной системы и распространенности заболеваний ЖКТ у работников производства хлорбензола установлено, что повышение активности ГГТ, АЛТ и гипербилирубинемия определялись чаще, чем клинические проявления заболеваний, что подтверждает диагностическую значимость лабораторных показателей (рис.4).

Выводы

Полученные результаты характеризуют выраженные метаболические сдвиги у работников различных химических производств. Гематологические нарушения характеризовались однонаправленностью изменений: ретикулоцитоз, моноцитоз, эозинофилия, установленные у значительной доли обследованных. Выраженный моноцитоз, возможно, характеризует адаптационно-

компенсаторную реакцию организма работников, повышенный уровень эозинофилов связан с сенсibiliзирующим влиянием хлорорганических соединений химических веществ. Увеличение количества ретикулоцитов свидетельствует, вероятно, о раздражении костного мозга в результате хронического воздействия токсических веществ хлорорганических производств.

Сравнительный анализ особенностей биохимического статуса у обследуемых различных производств выявил активацию свободно-радикальных процессов в организме, что является признаком ранних нарушений у работников химических производств. Признаком токсического действия хлорорганических соединений являются гиперферментемия ГГТ и АЛТ, билирубинемия в сыворотке крови, которые свидетельствуют о нарушении целостности мембран гепатоцитов и функциональной активности клетки, следствием которых снижение общей детоксицирующей функции печени. Обнаружены признаки эндогенной интоксикации по достоверному увеличению уровня молекул средней массы у обследованного контингента. Установлены изменения в показателях белкового обмена: уменьшение содержания альбумина, что является признаком нарушений синтетической функции гепатоцитов.

Нарушения метаболизма липидов и липопротеидов, показателей гемостаза крови являются патологической основой формирования заболеваний сердечно-сосудистой системы. Высокая частота дислипидемий у работников с небольшим стажем работы (до 5 лет) подтверждают значимость исследований метаболизма липидов в донозологической диагностике ССЗ.

Оценка диагностической значимости биохимических показателей позволила определить наиболее информативные тесты для диагностики ранних донозологических признаков неблагоприятного действия факторов производственной среды на организм работников химических производств и рекомендовать их при проведении медицинских осмотров: исследование показателей свободно-радикальных процессов, активности ферментов, липидного, белкового и пигментного обменов. ■

Тимашева Гульнара Вильевна доцент, к.б.н., врач
клинико-диагностической лаборатории ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека», г. Уфа;
Адрес для переписки - gulnara-vi@rambler.ru

Литература:

1. Карамова Л.М., Каримова Л.К., Башарова Г.Р. Профессиональный риск для здоровья работников химических и нефтехимических производств. Уфа, 2006.
2. Медико-биологические последствия диоксинов./ под ред. Л.М.Карамовой. Уфа: Гилем., 2002.-248 с.
3. Тимашева Г.В., Башарова Г.Р. Клинико-функциональные признаки формирования заболеваний у работников хлорорганических производств химической промышленности. Общественное здоровье и здравоохранение. 2010; 4: 29-31.
4. Кузьмина Л.П., Измерова Н.И., Бурмистрова Т.Б. и др. Патоморфоз современных форм профессиональных заболеваний. Мед. труда и пром. экология. 2008; 6:18-24.
5. Архипова О.Г., Шацкая Н.Н., Семенова Л.С. и др. Методы исследования в профпатологии, под ред. О.Г. Архиповой. Москва, 1988.
6. Антошина Л.И. Обоснование выбора информативных лабораторных показателей и их комплекса для выявления неблагоприятного воздействия на организм работающих. Материалы III съезда профпатологов. Новосибирск, 2008; 201-202.