

Федеральное государственное бюджетное
научное учреждение
«Научно-исследовательский институт медицины
труда»

*XIII Всероссийский Конгресс с международным
участием «Профессия и здоровье»,
г. Иркутск – г. Новосибирск, 17-26 сентября 2015 г.*



«Научное обоснование биологического мониторинга свинца в современных условиях»

**Кузьмина Л.П., Соркина Н.С., Артемова Л.В.,
Лагутина Г.Н.**

Свинцовое загрязнение урбанизированных территорий представляет собой серьезную и реальную угрозу благополучию населения России. Этой угрозе должны противостоять эффективные меры по профилактике свинцовых интоксикаций, особенно среди групп наибольшего риска - рабочих, имеющих производственный контакт со свинцом.




Современные условия труда характеризуются:

- Отсутствием первичных источников получения металла в России.
- Наличием производств по вторичной переплавке свинецсодержащих изделий (прежде всего «свинцовых аккумуляторов»), на которых концентрации свинца в воздухе рабочей зоны могут колебаться в широком диапазоне – от ПДК до значений, значительно превышающих ПДК (от 0,05 до 10,5 мг/м³).
- Воздействие свинца на организм в сочетании с другими металлами (комбинированное действие).

Современные отечественные данные по уровням содержания свинца в воздухе рабочей зоны и по состоянию здоровья работающих на этих предприятиях практически отсутствуют.





Содержание свинца в воздухе рабочей зоны на свинецперерабатывающих производствах зависит от:

- Используемого сырья
- Организации производства
- Применяемых технологий
- Эффективности работы систем вентиляции
- Эффективности СИЗ, включая лечебно-профилактическое питание (в соответствии с приказами МЗ СР РФ №45Н и №46Н от 16 февраля 2009 г.)

Актуальные вопросы в проблеме «свинец и его влияние на здоровье человека»

- Наличие либо отсутствие токсического воздействия металла в низких концентрациях на организм человека;
- Роль свинца в низких концентрациях в качестве триггера – одного из факторов риска в развитии заболеваний сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта, костно-мышечной системы;
- Роль свинца в поддержании микроэлементного гомеостаза, особенно при сочетанном воздействии с железом, кальцием и другими;
- Нейротоксические эффекты, особенно в отдаленных периодах после перенесенной интоксикации;
- Действие низких концентраций свинца на репродуктивную функцию;
- Уточнение канцерогенного действия свинца.

Актуальные вопросы в проблеме «свинец и его влияние на здоровье человека»

- Результаты многолетних собственных исследований свидетельствуют о значительном разбросе концентраций свинца в крови у рабочих основных профессий при одинаковом уровне воздействия.
- В 50% случаев и более у рабочих основных профессий выявлено высокое содержание АЛК мочи без наличия других клинико-лабораторных симптомов.
- Референтные значения по содержанию АЛК и свинца в биосредах были установлены в условиях действующей в прошлом ПДК – 0,005 мг/м³
- Отсутствие тесной прямой корреляции между концентрациями свинца в воздухе рабочей зоны и биологическими эффектами воздействия металла.


-
- В 1998г. введен единый гигиенический норматив – средневзвешенная концентрация свинца в воздухе рабочей зоны **0,05 мг/м³** (Постановление Главного санитарного врача России №10 от 1998г. (ГН 2.2.5.691-98), которое является дополнением №1 к списку ПДК для воздуха рабочей зоны), при условии проведения **биологического мониторинга (определение уровня свинца в крови)**.
 - ранее – **максимально-разовая величина 0,001 мг/ м³ и 0,005 мг/м³ - среднесменная** (Перечень ПДК « 4617-88, п. 905 – «свинец и его неорганические соединения»).

Нормативные уровни содержания свинца в воздухе рабочей зоны, используемые в зарубежных странах

Страна	Нормативный уровень, мг/м ³	Страна	Нормативный уровень, мг/м ³
Австрия -для женщин -для мужчин	0,1 0,15	Канада	0,05
		Корея	0,1
		Нидерланды	0,15
Бельгия	0,15	Польша	0,05
Германия	0,1	Румыния	0,1/0,2
Израиль -для женщин -для мужчин	0,05 0,1	Финляндия	0,15
		Чехословакия	0,05/0,2
		Швеция	0,15
Иран	0,00	Югославия	0,15
Италия	0,15	Япония	0,1

Научные исследования должны быть направлены на:

- Разработка системы **биологического мониторинга** в условиях комбинированного действия свинца
- Расширение **референтных значений уровней δ -АЛК и свинца** в биосредах у лиц, работающих в контакте со свинцом
- Изучение роли свинца в поддержании микроэлементного гомеостаза

- 
-
- **Биологический мониторинг** – одно из наиболее существенных и эффективных звеньев в системе лечебно-профилактических мероприятий, направленных на предупреждение неблагоприятного воздействия свинца на здоровье работающих.
 - В ряде стран биологический мониторинг включает лишь определение уровня свинца в крови и этот показатель служит единственным диагностическим критерием воздействия свинца на организм человека.

Биологический мониторинг

- Воздействие химического вещества может быть оценено либо путем измерения концентрации вещества в воздухе рабочей зоны с помощью стационарных или индивидуальных отборов проб (мониторинг рабочей окружающей среды) или путем измерения некоторых биологических параметров (биологический мониторинг).
- **Биологический мониторинг** воздействия химического вещества означает измерение вещества или его метаболитов в различных биологических средах.
- Иногда понятие биологического мониторинга расширяют, включая в него также выявление ранних обратимых, не оказывающих вредного действия, эффектов (**мониторинг биологического эффекта**), например, δ -аминолевулиновая кислота в моче или протопорфирин в крови для оценки воздействия свинца.

По результатам про- и ретроспективных исследований (2500 человек) ФГБНУ «НИИ МТ», а также согласно рекомендациям ВОЗ показано, что наряду с определением содержания свинца в крови необходимо определение таких показателей как:

- Дегидратаза δ-АЛК
- Метаболиты порфиринового обмена δ-АЛК в моче
- Показатели периферической крови

Изучение этих показателей в динамике по мере увеличения стажа может рассматриваться объективный критерий воздействия профессионального фактора.

Дегидратаза δ-АЛК в эритроцитах является наиболее ранним и достоверным признаком токсического воздействия свинца, но не может быть рекомендован для биологического мониторинга вследствие трудоемкости его определения. Но установлена его корреляция с содержанием Pb крови и АЛК мочи.

Механизм нарушений синтеза гема и накопления железа при свинцовой интоксикации



Проведенное исследование в ФГБНУ «НИИ медицины труда»

155 человек, работающих в условиях воздействия свинца на предприятии по переплавке свинцовых отходов (70% - свинцовые аккумуляторы)

Динамика через 3-6 месяцев

Рабочие основных профессий и инженерно-технические работники

Стаж работы со свинцом не более 5 лет

Содержание свинца в воздухе рабочей зоны основных цехов - от уровня ПДК – 0,05 мг/м³ до 0,3-3,5 мг/м³

Основанием для проведения исследований послужило повышенное содержание АЛК и свинца в крови при отсутствии клинических проявлений при проведении ПМО (60%).

Профессиональный состав обследованных лиц

I группа - 50 человек (плавильщики, сварщики, шихтовщики, дробильщики, мастера цехов) – рабочие свинецперерабатывающего предприятия

II группа - 25 человек (погрузчики, крановщики, контролеры продукции, электромонтеры, водители)

III группа - 30 человек (инженерно-технические сотрудники)

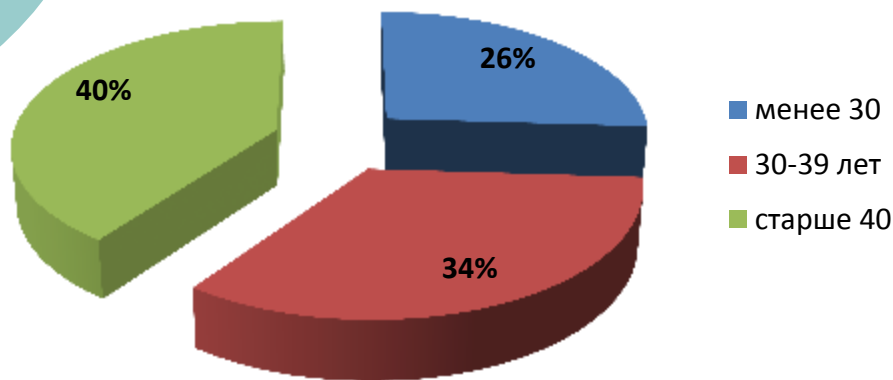
IV группа – 50 человек (группа сравнения - рабочие различных профессий, не имеющих контакта со свинцом)

Химический состав промышленного аэрозоля и шлаков

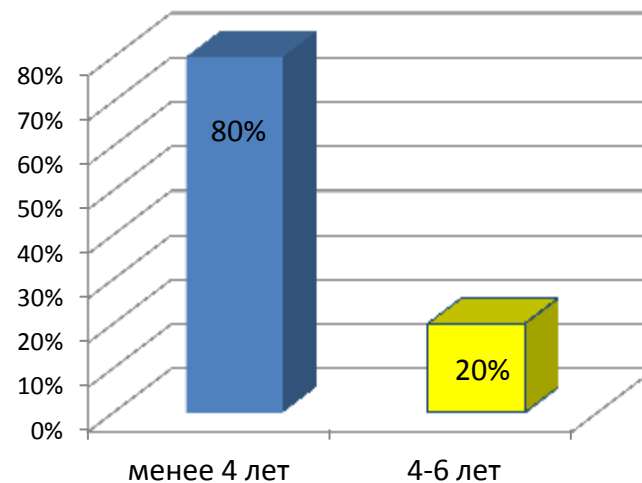
Химический состав аэрозоля рукавных фильтров (содержание веществ в %)	Pb	46-58%				
	Sb	0.9-4.9%				
	Fe	2-4,5%				
	Cl	0.3-5%				
	S	4.5-6%				
	Na	7-12%				
Дисперсный состав пыли	фракция 0--2 мкм	50%				
	фракция 2--4 мкм	28%				
	фракция 4--7 мкм	22%				
Насыпная плотность пыли	свежая пыль	0,9г/см ³				
	пыль	1,62г/см ³				
Химический состав шлака роторных печей						
Pb	Sb	Fe	Ca	S	Na	Si
2-6%	0,3-0,6%	22-32%	0,1-2%	10-17%	8-15%	0,88%
Минералогический состав	$xPbS \cdot yNa_2S \cdot zFeS$ шлакоштейн					

Распределение обследованных рабочих по возрасту и стажу

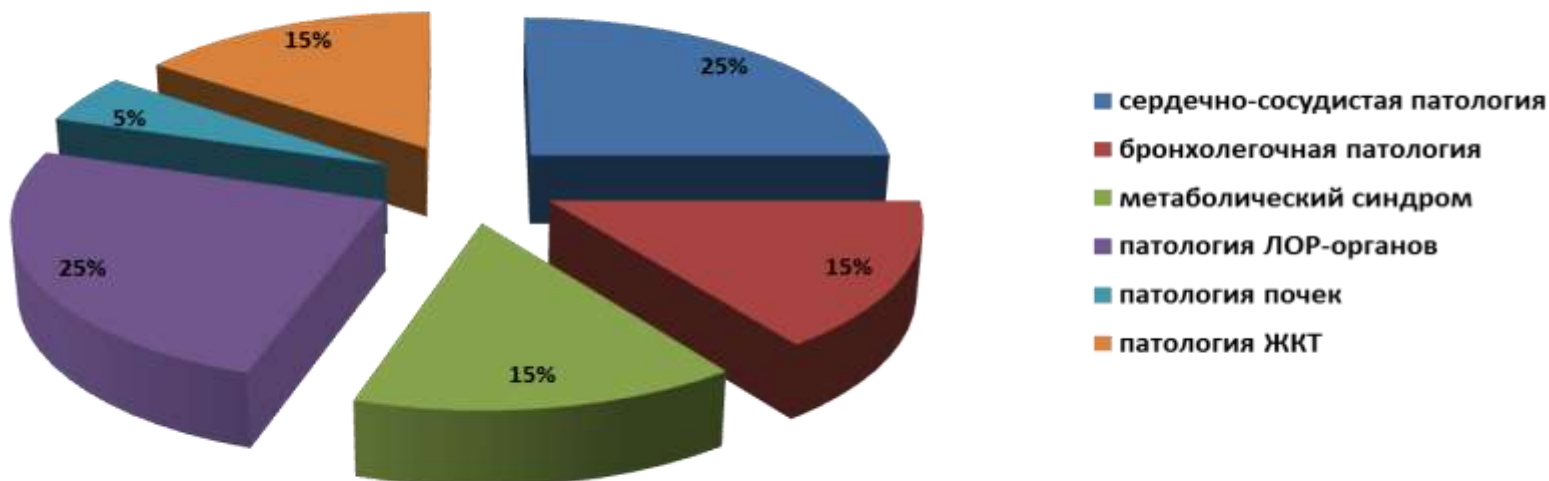
Распределение обследованных лиц по возрасту



Распределение обследованных лиц по стажу



Частота встречаемости нозологических форм у рабочих



- **Сердечно-сосудистая патология:** на первый план выступает гипертоническая болезнь, с поражением органов-мишеней – сосудов сетчатки глазного дна, сосудов сердца, аорты.
- Очевиден триггерный вклад свинца в общую патологию в связи с его **мембранотоксическим действием:** Свинец вытесняет кальций из мест связывания с фосфатными, карбоксильными, сульфгидрильными лигандами на клеточных мембранах, реализуя мембранотоксическое действие (нарушает пассивный транспорт Ca^{++} через мембраны).
- **ЛОР-заболевания** (риносинуситы, тонзиллиты, фарингиты) связаны с возможным оседанием свинца в верхних дыхательных путях.
- У 20% лиц также выявлены гипергликемия и гиперлипидемия, обусловленные ингибирующим действием Рв на включение кальция в α и β клетки поджелудочной железы.

- По литературным данным среди взрослого населения Австралии (13 000 человек) и США (10 568 обследованных из 35 штатов) выявили связь между низкоуровневым экологическим воздействием свинца и последующим развитием АГ, ИБС, атеросклероза.
- Установлено также экстракардиальное воздействие свинца.

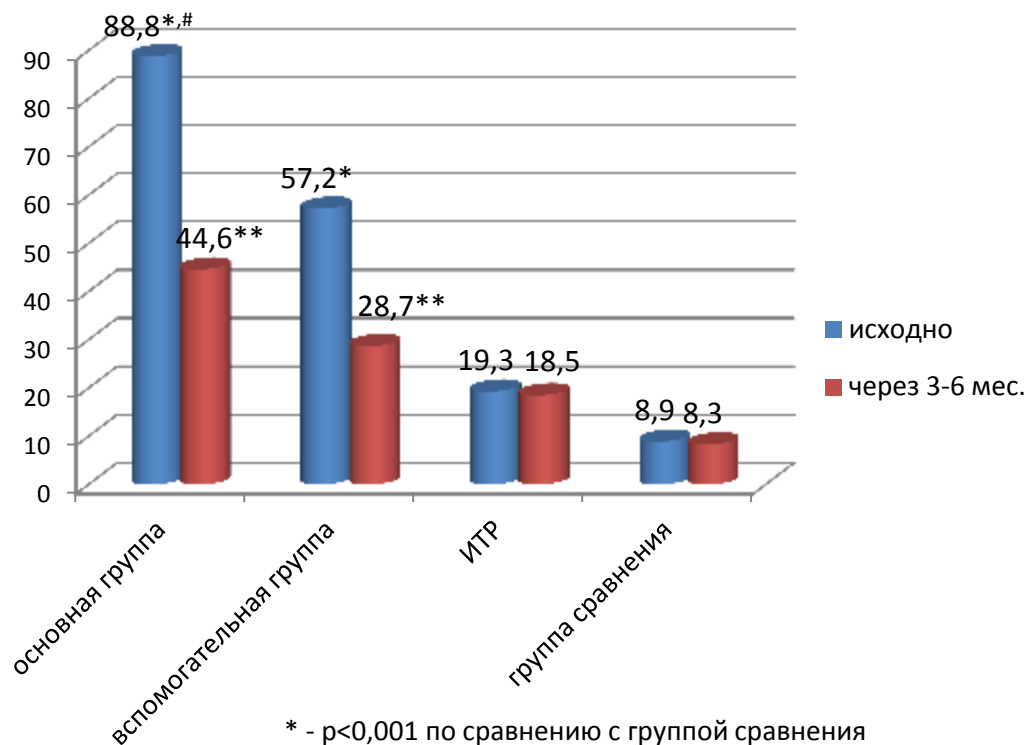
Механизм воздействия свинца на гуморальную вазоактивную функцию эндотелия



N. D. Vasiri (2008 г.)

Уровень свинца в крови (мкг%) у обследованных лиц (норма до 40 мкг%) и его динамика

Уровень свинца крови (мкг%)



* - $p < 0,001$ по сравнению с группой сравнения

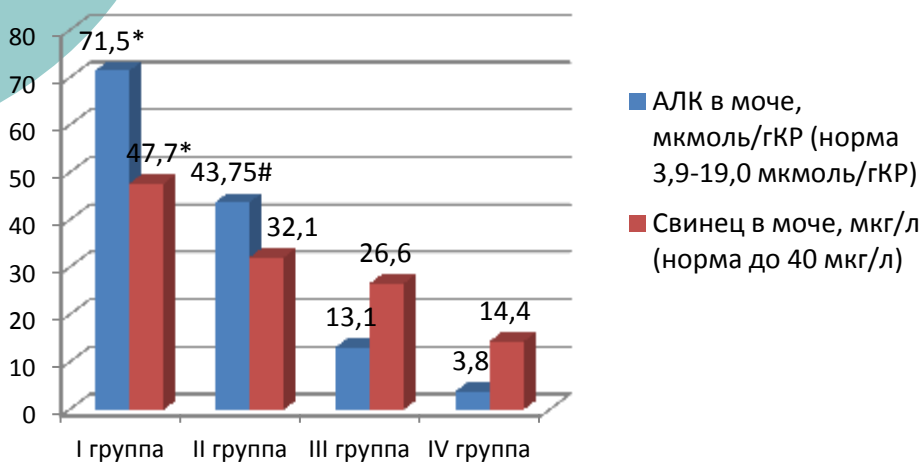
** - $p < 0,01$ по сравнению с исходным уровнем

- $p < 0,05$ по сравнению со вспомогательной группой

По результатам проведенного углубленного обследования рабочих свинецперерабатывающего предприятия содержание свинца в крови у 40% значительно выше «нормальных» значений (у отдельных лиц достигает 160 мкг%).

Содержание и динамика АЛК в моче

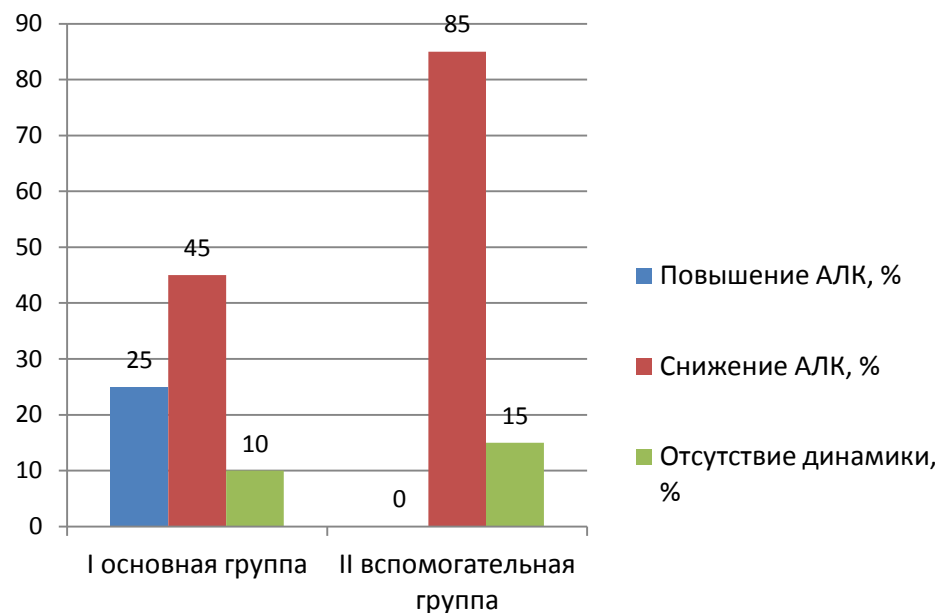
Содержание АЛК и Рв в моче



* - $p < 0,001$ по сравнению с IV группой

- $p < 0,05$ по сравнению с I группой

Динамика свинца в моче



По результатам про- и ретроспективных исследований (2500 человек) ФГБНУ «НИИ МТ»

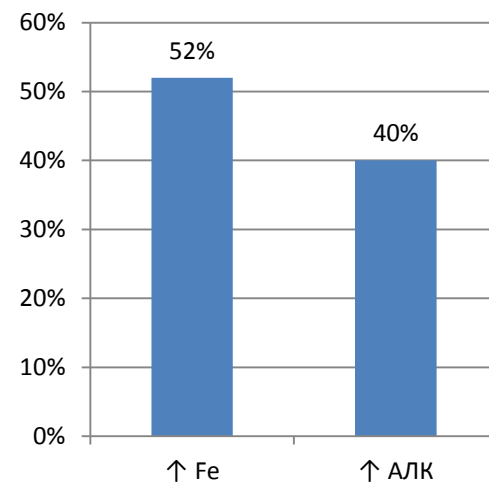
При одинаковом содержании свинца в воздухе рабочей зоны уровни его в крови могут быть различны.

Причинами указанного могут быть:

1. различные уровни личной гигиены
2. индивидуальное состояние микроэлементного баланса, особенно при комбинированном воздействии свинца с другими металлами
3. использование СИЗ
4. курение ($r = +0,48$)
5. выявлена отрицательная корреляционная связь между стажем и уровнем Pb крови при воздействии в концентрациях от 5-10 современных ПДК ($r = -0,27$). **Наиболее высокие уровни Pb выявлены в группе малостажированных лиц**
6. Мужской пол ($r = +0,53$)

Микроэлементный гомеостаз у работающих в контакте со свинцом

- Особую роль играют конкурентные взаимоотношения свинца и железа.
- Железо является одним из наиболее мощных эндогенных индукторов свободно радикального окисления в организме человека, что подтверждено нашими исследованиями: выявлена положительная корреляционная связь между \uparrow АЛК мочи и \uparrow Fe сыворотки крови ($r = +0,75$).
- При комбинированном воздействии значимость индивидуального микроэлементарного баланса особенно велика. Оптимальный метаболизм в организме человека требует присутствия, как минимум, 10 микроэлементов. Аскорбиновая кислота, цистеин повышают растворимость и всасывание Pb, а Ca, Fe, Mg, Cu и др. - уменьшают. Это снижение объясняется конкуренцией металлов на участке его связывания в тонком кишечнике.



Полиморфные варианты гена дегидратазы δ -аминолевулиновой кислоты

- Небольшой стаж (до 5 лет) работы в контакте со свинцом подавляющего большинства обследованных работников делает необходимым остановиться на проблеме адаптации к свинцу.
- Фенотипы ALAD 2-2 и ALAD 1-2 гена дегидратазы δ -АЛК характеризуются:
- достоверно более высокой концентрацией свинца в крови по сравнению с формой ALAD 1-1;
- достоверно более высокой концентрацией свинца в надкостнице и в трабекулах костей;
- субъединица ALAD 2 связывает свинец более эффективно в связи с высокой кинетической активностью.

Таким образом, лица с ALAD 2 являются более чувствительными к воздействию свинца.


(По данным Astrin K.H., Bellinger D., 1987г.,
Ziemsan B., 1986г.)

Влияние полиморфных вариантов гена дегидратазы δ -аминолевулиновой кислоты (ALAD 2-2 и ALAD 1-2) на накопление δ -аминолевулиновой кислоты при воздействии свинца



Распределение численностей генотипов и частот аллелей гена дегидратазы δ -аминолевулиновой кислоты (по локусу *MspI*), ассоциированный с накоплением δ -аминолевулиновой кислоты, у обследованных лиц и в контроле

Группы	N	Численности генотипов			Частоты аллелей локуса		χ^2_{hw}
		<i>MspI</i> ALAD			<i>MspI</i>		
		1-1	1-2	2-2	ALAD*1	ALAD*2	
Лица, контактирующие со свинцом	82	67 (81,71%)	14 (17,07%)	1 (1,22%)	.9024	.0976 (p<0,05)	0,0758
Контроль	207	190 (91,79%)	16 (7,73%)	1 (0,48%)	.9565	.0435	1,0349



В соответствии с приказом Минздравсоцразвития России № 302н «Об утверждении перечней вредных и (или) опасных производственных факторов и работ, при выполнении которых проводятся предварительные и периодические медицинские осмотры (обследования), и Порядка проведения предварительных и периодических медицинских осмотров (обследований) работников, занятых на тяжелых работах и на работах с вредными и (или) опасными условиями труда» **определение содержания свинца в крови проводится по показаниям.**

- **Свинец в крови**

- 1.2.30.1.Свинец и его неорганические соединения

- **АЛК, КП мочи**

- 1.1.4.8.1.Сварочные аэрозоли, содержащие свинец

- 1.2.30.1.Свинец и его неорганические соединения

Заключение

- Принципиально новым и важным результатом исследований следует считать признание необходимости проведения всем работающим в контакте со свинцом **биологического мониторинга**.
- **Медико-биологического мониторинг** как основная система лечебно-профилактических мероприятий, направленная на предупреждение неблагоприятного влияния свинца на здоровье работающих, должна включать:
 - предварительные осмотры при поступлении на работу,
 - скрининговые исследования, включающие **определение свинца крови, АЛК мочи, показателей периферической крови,**
 - периодические медицинские осмотры и углубленные клинические обследования, проводимые по определенной схеме.
- При углубленном обследовании работающих в контакте со свинцом учитывать микроэлементный гомеостаз (проведение определения Fe, Ca, Zn).

Заключение

- Введение в перечень обязательных исследований при проведении ПМО определения содержания свинца в крови, особенно у малостажированных рабочих.
- Необходимо расширение референтных значений уровней δ-АЛК и свинца в биосредах у лиц, работающих в контакте со свинцом:
 - Свинец в крови для мужчин – до 60 мкг%, для женщин – до 40 мкг%
 - АЛК мочи - до 25-30 мкмоль/гКР
- Разработка кратности проведения осмотров, подробной схемы исследований.
- Применение лечебно-профилактического питания в соответствии с приказами МЗ СР РФ №45Н и №46Н от 16 февраля 2009 г. (пектин, ЛПП – рацион №3).
- По окончании проведения исследований будет подготовлено информационное письмо по проведению биологического мониторинга работающих в контакте со свинцом.

Спасибо за внимание

