



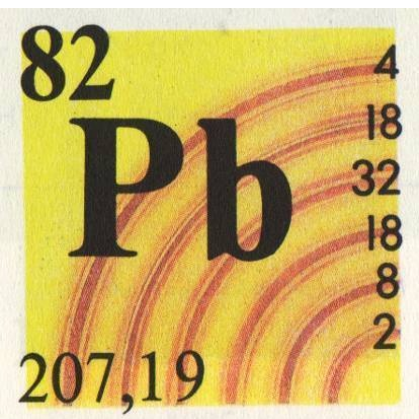
**XIV** Российский Национальный Конгресс с международным участием  
**«ПРОФЕССИЯ и ЗДОРОВЬЕ»**

**VI** Всероссийский съезд врачей-профпатологов

г. Санкт-Петербург, 26–29 сентября 2017 года

## Нейро-физиологические маркеры воздействия свинца на работников по переработке вторичного сырья

Лагутина Г.Н., Лагутина А.П., Кузьмина Л.П., Дунаева С.А.



Свинец -распространенный экотоксикант в биосфере и один из приоритетных загрязнителей окружающей среды. По степени общетоксического действия свинец занимает четвертое место после таллия, ртути, кадмия (Явербаум П.М., 2006).

Учитывая острую проблему истощения природных ресурсов на планете, появляется все больше предприятий по переработке вторичного сырья, содержащего тяжелые металлы, включая свинец и его соединения.

Следствием этого является увеличение контингента работающих в этой сфере в нашей стране.



# Современные условия труда

- Отсутствие первичных источников получения свинца в России
- Наличие 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/м<sup>3</sup>)
- 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.



# Химический состав промышленного аэрозоля и шлаков

Химический состав аэрозоля рукавных фильтров (содержание веществ в %)	<b>Pb</b>	<b>46-58%</b>
	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 <sup>3</sup>
	пыль	1,62г/см <sup>3</sup>

## 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%

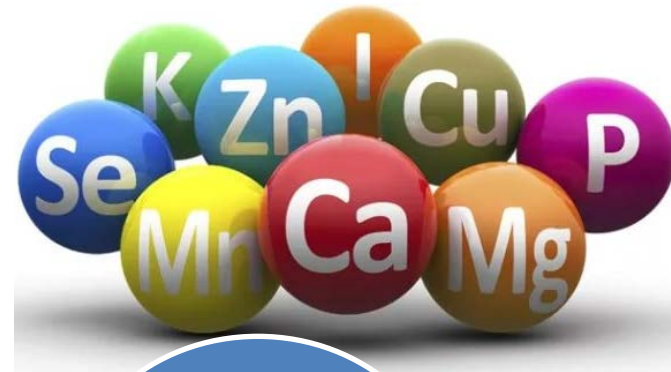
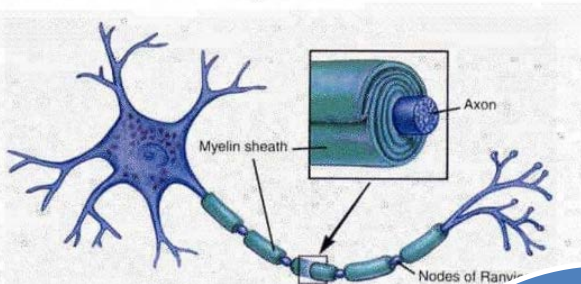
Минералогический состав	$xPbS \cdot yNa_2S \cdot zFeS$ шлакоштейн
-------------------------	--

- Постановлением Главного санитарного врача России **№10 от 10 марта 1998г.** введены в действие **ГН 2.2.5.691-98**, которые являются дополнением №1 к гигиеническим нормативам «ПДК вредных веществ в воздухе рабочей зоны: ГН 2.2.5.686-98» от 04.02.98
- *позиция 1625* «Вместо установленных ПДК «Свинец и его неорганические соединения (по свинцу) 0,01/0,005 мг/м<sup>3</sup>» **установить одну среднесменную ПДК - 0,05 мг/м<sup>3</sup>**, аэрозоль, 1 класс опасности (НИИ медицины труда РАМН) при осуществлении **с 01.09.99 контроля за содержанием свинца в крови работающих** (в соответствии с методическими указаниями, утверждаемыми в установленном порядке)» **биологический мониторинг Pb**
- Ранее **ПДК max = 0,001 мг/ м<sup>3</sup>** и **ПДК сс =0,005 мг/м<sup>3</sup>** (Предельно допустимые концентрации (ПДК) вредных веществ в воздухе рабочей зоны от **26.05.88 N 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 <sup>3</sup>	Страна	Нормативный уровень, мг/м <sup>3</sup>
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
		Чехия	0,05/0,2
		Швеция	0,15
Иран	0,00	Югославия	0,15
Италия	0,15	Япония	0,1

Myelin Sheath



Вызывает микро- и макро-элементный дисбаланс

Препятствует формированию миелиновой оболочки

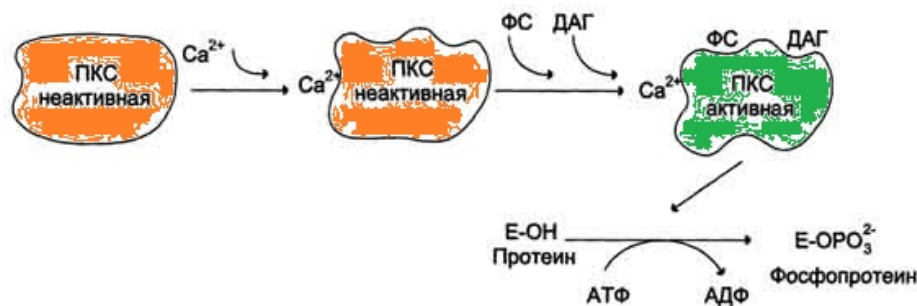
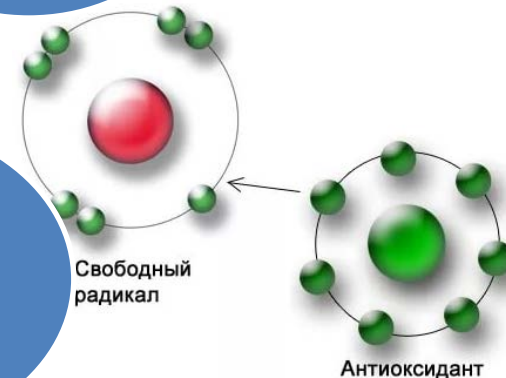
Нарушает антиоксидантную защиту организма

# Свинец

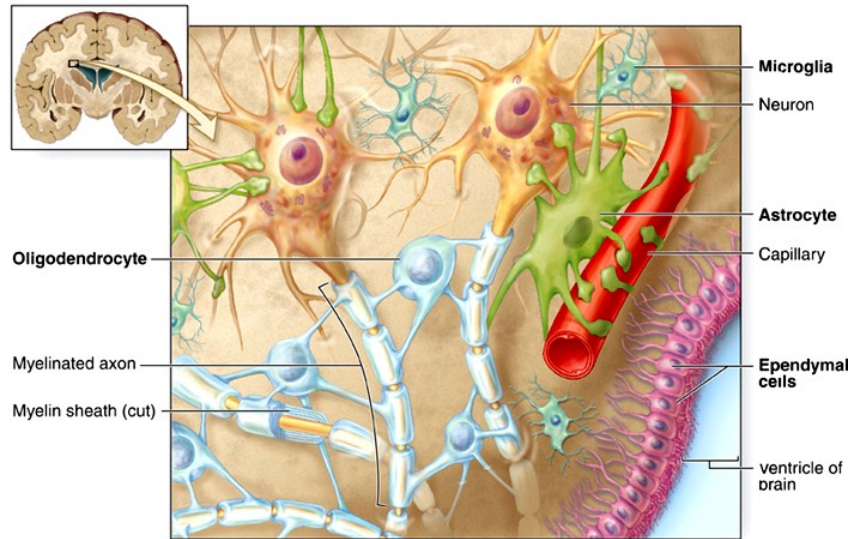
Нарушает активность ферментов

Изменяет гомеостаз кальция

Механизм нарушений синтеза гема и накопления железа при свинцовой интоксикации



## Влияние свинца на астроглию



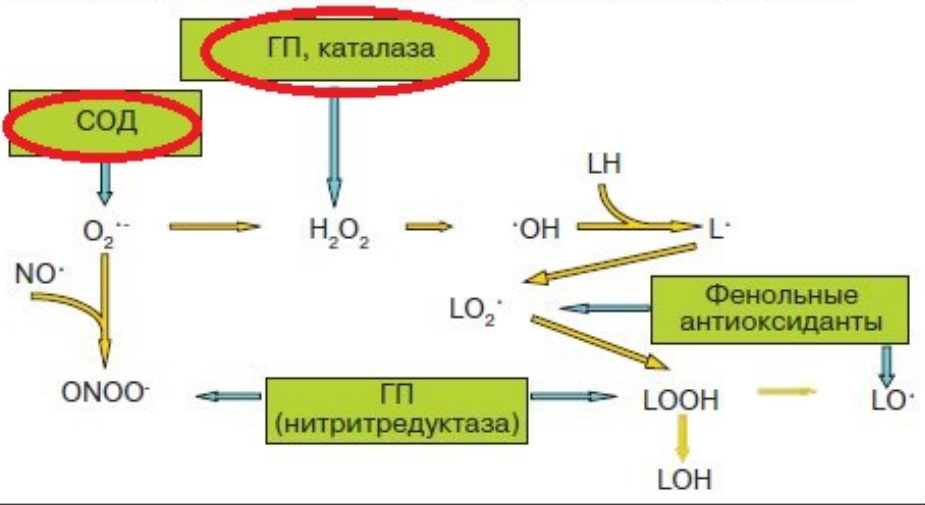
Свинец разрушает незрелые клетки астроглии и препятствует формированию миелиновой оболочки.

В экспериментах на животных доказано, что воздействие свинца вызывает интенсивную пролиферацию и гипертрофию астроцитов, повышенный

синтез глиального фибриллярного кислого белка (ГФКБ) и реэкспрессию белка промежуточных филаментов виментина. Возрастание содержания интактного ГФКБ в цитоскелетной фракции белков свидетельствует о наличии астроглиального ответа на действие ионов Pb (Сухаренко Е.В. с соавт., 2015г).

# Нарушение антиоксидантной защиты

Механизмы ферментативной и неферментативной регуляции свободнорадикальных процессов в организме.



Свинец как ион переменной валентности способен инициировать процессы свободно-радикального окисления, приводя к усилению липопероксидации, что обусловлено снижением активности каталазы

и супероксиддисмутазы (Adonaylo V.N. et al., 1999г.; Flora G. et al., 2012г.). Возникают структурно-функциональные нарушения ферментных систем тканевого дыхания. Угнетается биосинтез АТФ. Дезорганизуются транспортные механизмы переноса ионов ( $Na^+$ ,  $K^+$ ,  $Ca^{2+}$  и др.). Тормозятся процессы биосинтеза белков, нуклеиновых кислот, других соединений (Кожевников Ю.Н., 1985г., Яппаров В.Н. и соавт., 2007г.).

# Полиневропатия от воздействия свинца

## Двигательные нарушения



Нейротоксическое действие свинца высоких концентраций на периферическую нервную систему вызывает повреждение осевого цилиндра аксона **преимущественно моторных нейронов**, признаки демиелинизации, чаще всего проявляющиеся синдромом полинейропатии с двигательными нарушениями

## Сенсорные нарушения



При улучшении условий труда и снижении концентрации свинца отмечено развитие полиневропатии **с сенсорными и вегетативными нарушениями**, латентно текущие, которые сочетались с функциональными нарушениями центральной нервной системы

На протяжении последних 40 лет тяжелые проявления интоксикации свинцом практически не встречаются. В единичных случаях регистрируются сенсорные полиневропатии.

# Влияние свинца на поведенческие реакции



■ Воздействие **свинца (нитрата)** при слабом и умеренном стрессе вызывает снижение двигательной активности и повышение тревожного поведения, а при сильном стрессе уменьшение тревоги и депрессии. Существенного влияния воздействия свинца на развитие депрессивного состояния при умеренном и сильном стрессе не выявлено.



■ Предполагается, что описанные изменения поведения животных могут наблюдаться и у людей, в организме которых произошло накопление тяжелого металла - свинца (Коренюк И.И. и соавт., 2011г.).

## Актуальные проблемы влияния свинца на здоровье человека

- Токсическое воздействие свинца низких концентраций на нервную систему и гемопоэз и их профилактика
- Роль нейротоксического воздействия свинца на качество жизни работников в постконтактном периоде
- Роль свинца в развитии макро- и микроэлементного дисбаланса, особенно при сочетанном воздействии с железом, кальцием и другими элементами
- Дополнение алгоритма комплексной диагностики степени выраженности неврологических нарушений здоровья у работающих при воздействии свинца низких концентраций

## Дизайн исследования

Исследование проводилось на базе  
клиники ФГБНУ «НИИ МТ»

Обследовано 154 мужчин молодого возраста. Детально обследовано  $n=71$  мужчин, работающих на производстве по переплавке аккумуляторов

- ▣ 1 группа:  $n=30$  основная профессия: плавильщики (средний возраст  $36,7 \pm 1,75$ , стаж  $2,54 \pm 0,35$ )
- ▣ 2 группа:  $n=41$  вспомогательные профессии: шихтовщики, дробильщики, мастер ОТК, слесарь, водитель погрузчика, электромонтер и др. (средний возраст  $38,85 \pm 1,68$ , стаж  $2,72 \pm 0,31$ )
- без клинических проявлений хронической интоксикации свинцом
- работающих в условиях низких концентраций свинца:  $0,05500 \pm 0,01375$  мг/м<sup>3</sup>
- ▣ Группа сравнения:  
15 мужчин средний возраст  $46,5 \pm 9,9$  лет соматически здоровых, работающих и проживающих вне контакта со свинцом и другими токсическими соединениями.

# Методы обследования

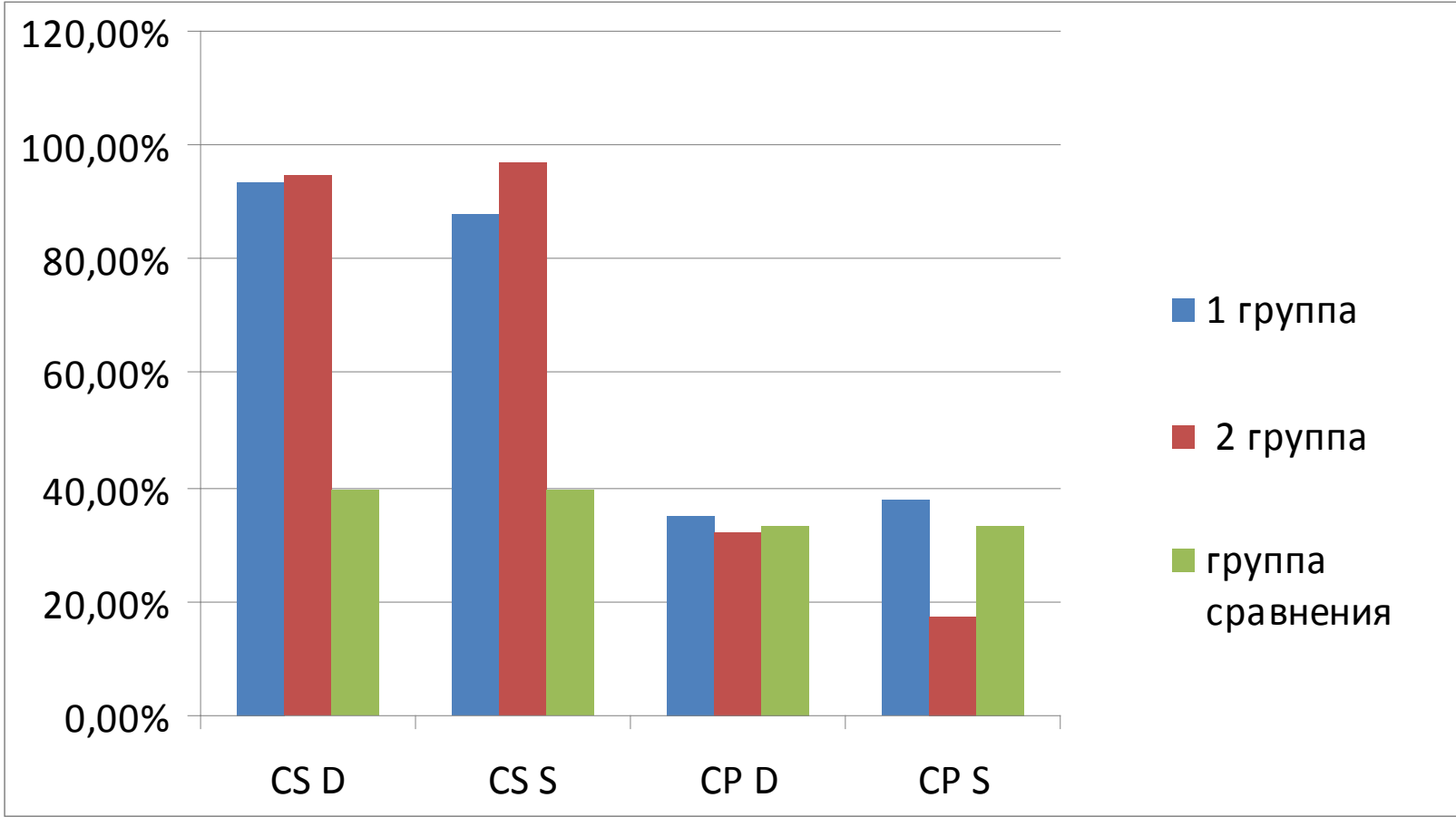
- Физикальный врачебный неврологический осмотр
- Инструментальное обследование
  - исследование чувствительности различной модальности методом количественного сенсорного тестирования (КСТ) (TSA II с опцией вибросенсорного анализатора VSA-3000);
  - исследование невральной проводимости периферических нервов (ЭНМГ по двигательным и чувствительным волокнам; афферентная проводимость с конечностями методом ССВП) (KeyPoint);
  - исследование состояния ЦНС (БА головного мозга методом ЭЭГ (16 - канальный электроэнцефалограф-анализатор ЭЭПА-21/26 "Энцефалан-131-03").
- Опросники
  - визуальную аналоговую шкалу боли (ВАШ);
  - госпитальной шкалы тревоги и депрессии (HADS).
- Лабораторные методы
  - определение свинца в биологических средах (кровь и моча);
  - биохимический анализ мочи: креатинин и АЛК;
  - микро-и макро-элементный гомеостаз: медь в крови и моче, кальций и железо в крови.

При стандартном неврологическом осмотре субъективных и объективных клинических неврологических признаков нарушения центральной и периферической нервной системы, включая двигательные и чувствительные расстройства, в обеих группах работников не выявлено, за исключением периферических вегетативных расстройств в виде гипергидроза верхних конечностей в 21,6% случаев, что ниже, чем в популяции (80%)

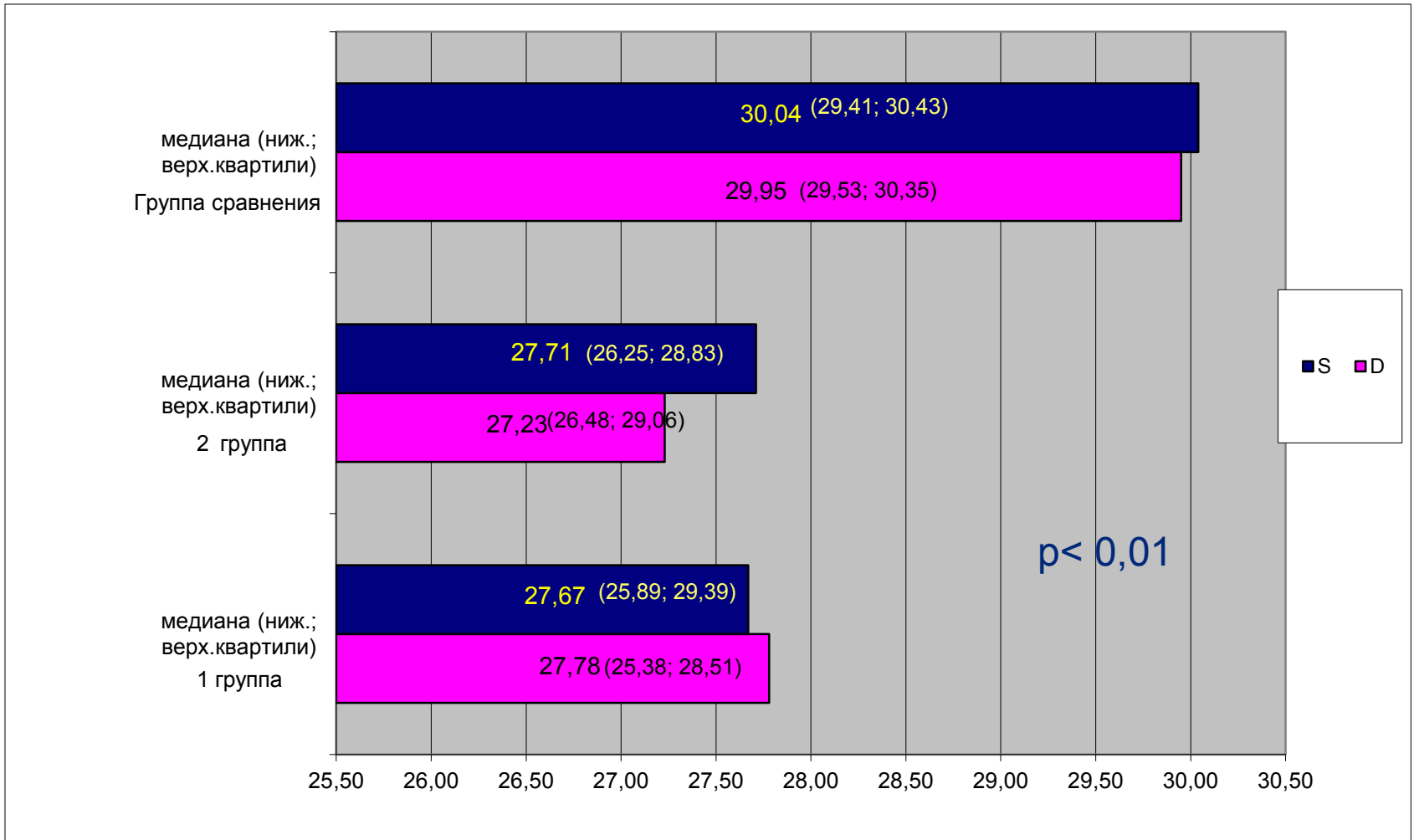
# Показатели количественного сенсорного тестирования (КСТ)

		1 группа	2 группа	группа сравнения
		медиана (ниж.; верх.квартили)	медиана (ниж.; верх.квартили)	медиана (ниж.; верх.квартили)
ХОЛОДОВАЯ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ	D	<b>27,78</b> (26,48; 29,06)	<b>27,23</b> (25,38; 28,51)	29,95 (29,53; 30,35)
	S	<b>27,67</b> (25,89; 29,39)	<b>27,71</b> (26,25; 28,83)	30,04 (29,41; 30,43)
ТЕПЛОВАЯ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ	D	<b>38,55</b> (35,88; 40,28)	<b>37,06</b> (35,46; 39,04)	34,95 (34,17; 36,83)
	S	<b>37,19</b> (34,95; 38,92)	<b>38,16</b> (36,25; 40,17)	34,8 (34,33; 36,75)
ХОЛОДОВАЯ БОЛЬ	D	13,73 (0,55; 21,20)	16,22 (3,00; 22,67)	11,24 (7,25; 13,56)
	S	16,75 (0,00; 23,55)	20,86 (13,21; 24,85)	12,78 (8,02; 18,61)
ТЕПЛОВАЯ БОЛЬ	D	<b>46,995</b> (43,28; 49,95)	<b>46,06</b> (42,94; 49,47)	45,69 (43,29; 49,68)
	S	<b>46,01</b> (40,73; 48,91)	<b>45,71</b> (43,50; 49,54)	45,35 (44,01; 49,14)
ПАЛЛЕСТЕЗИОМЕТРИЯ 100 ГЦ	D	1,46 (1,06; 2,28)	1,49 (0,95; 2,14)	1,27 (0,79; 2,0)
	S	1,24 (0,88; 2,00)	1,19 (0,80; 1,68)	1,07 (0,85; 1,85)

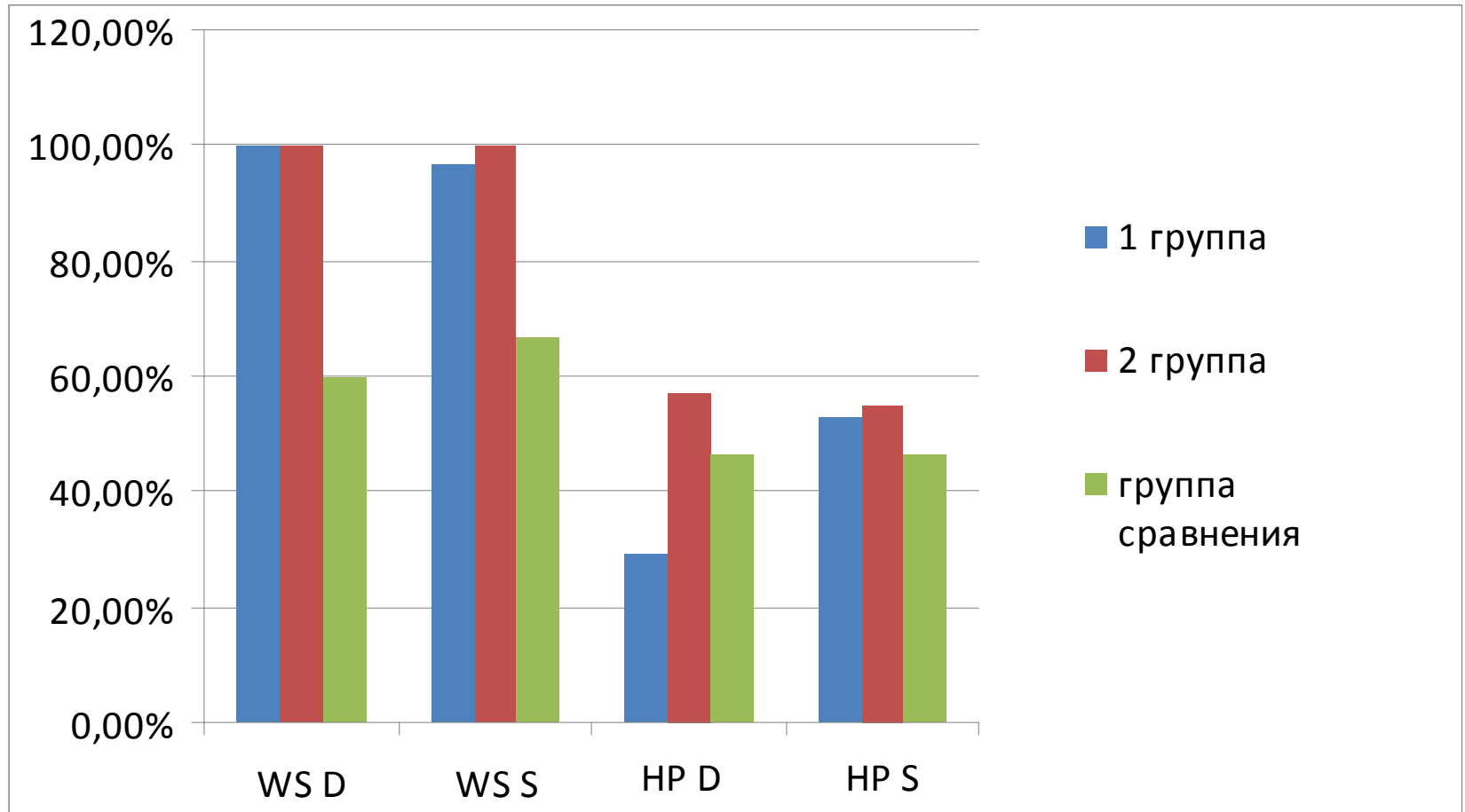
# Понижение порогов холодовой чувствительности и боли



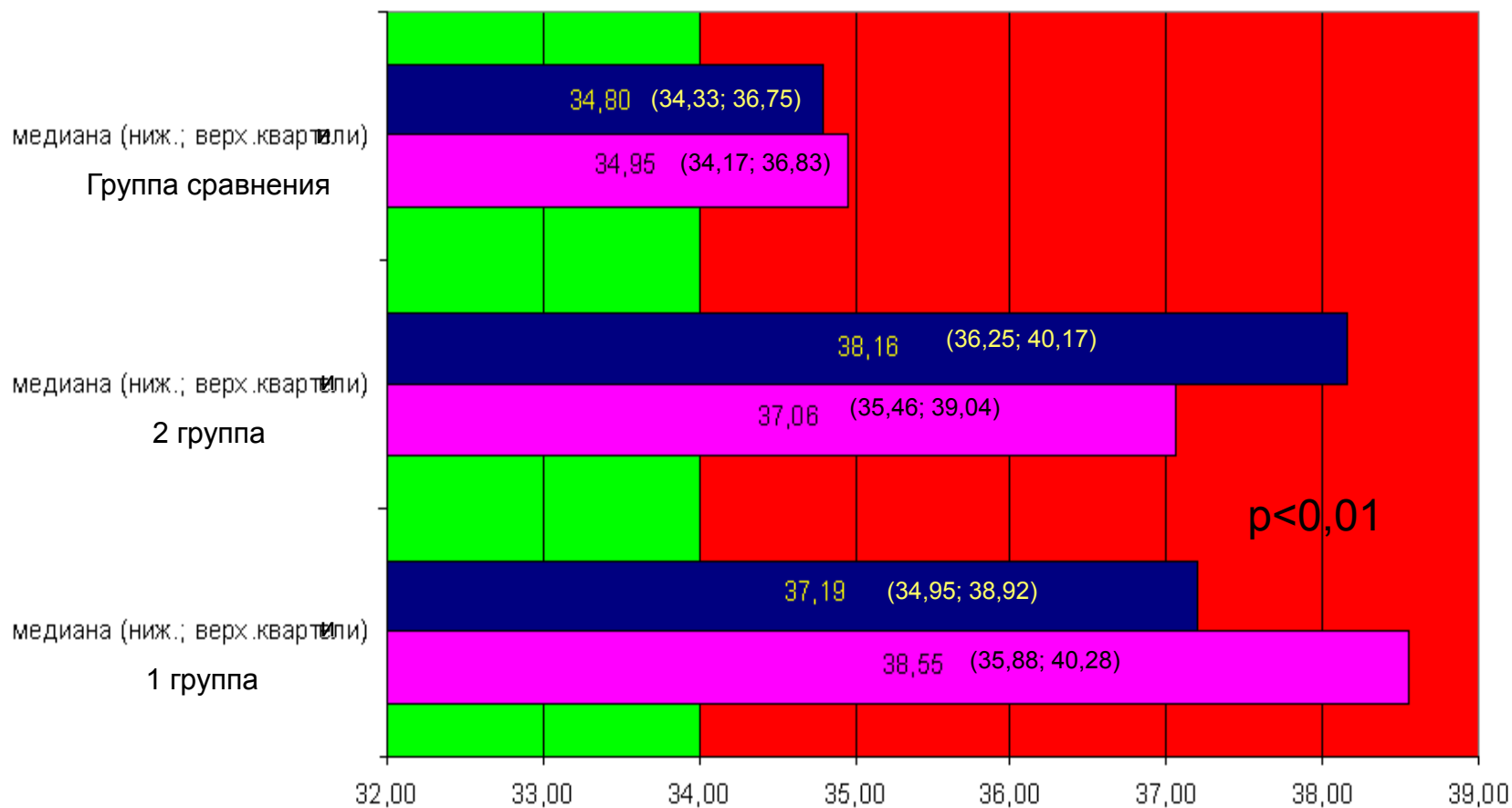
# Холодовая чувствительность



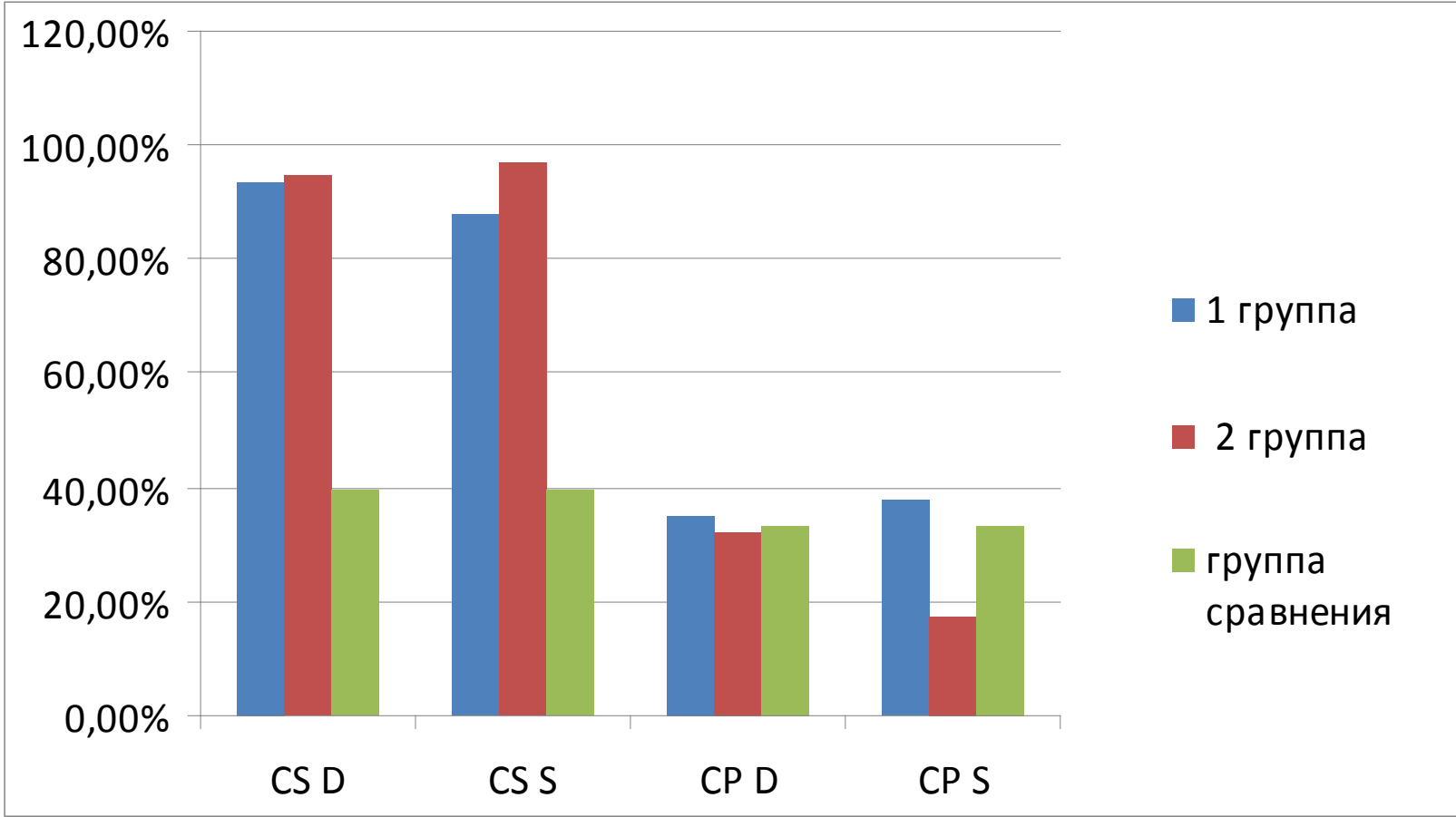
# Повышение порогов тепловой чувствительности и боли



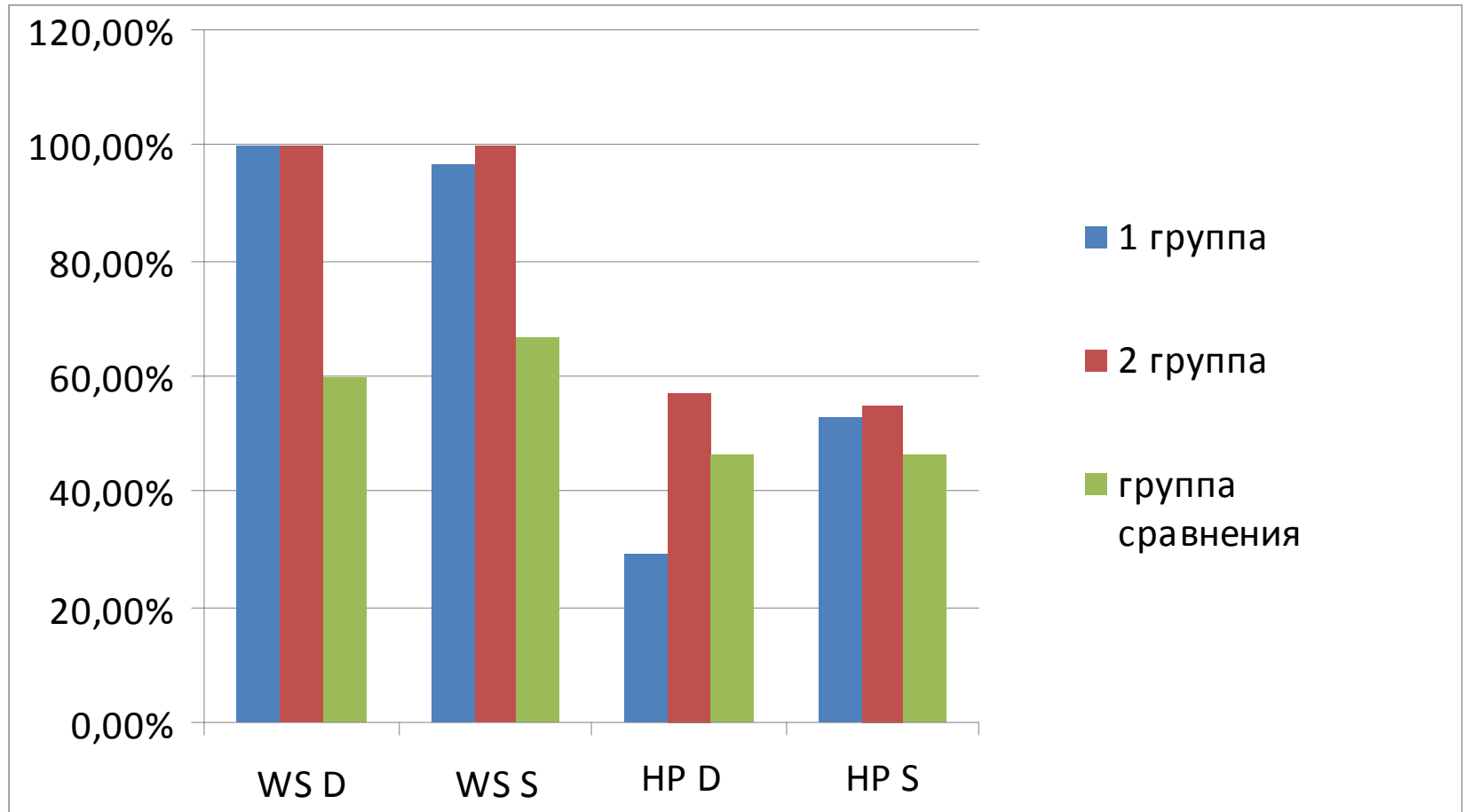
# Тепловая чувствительность



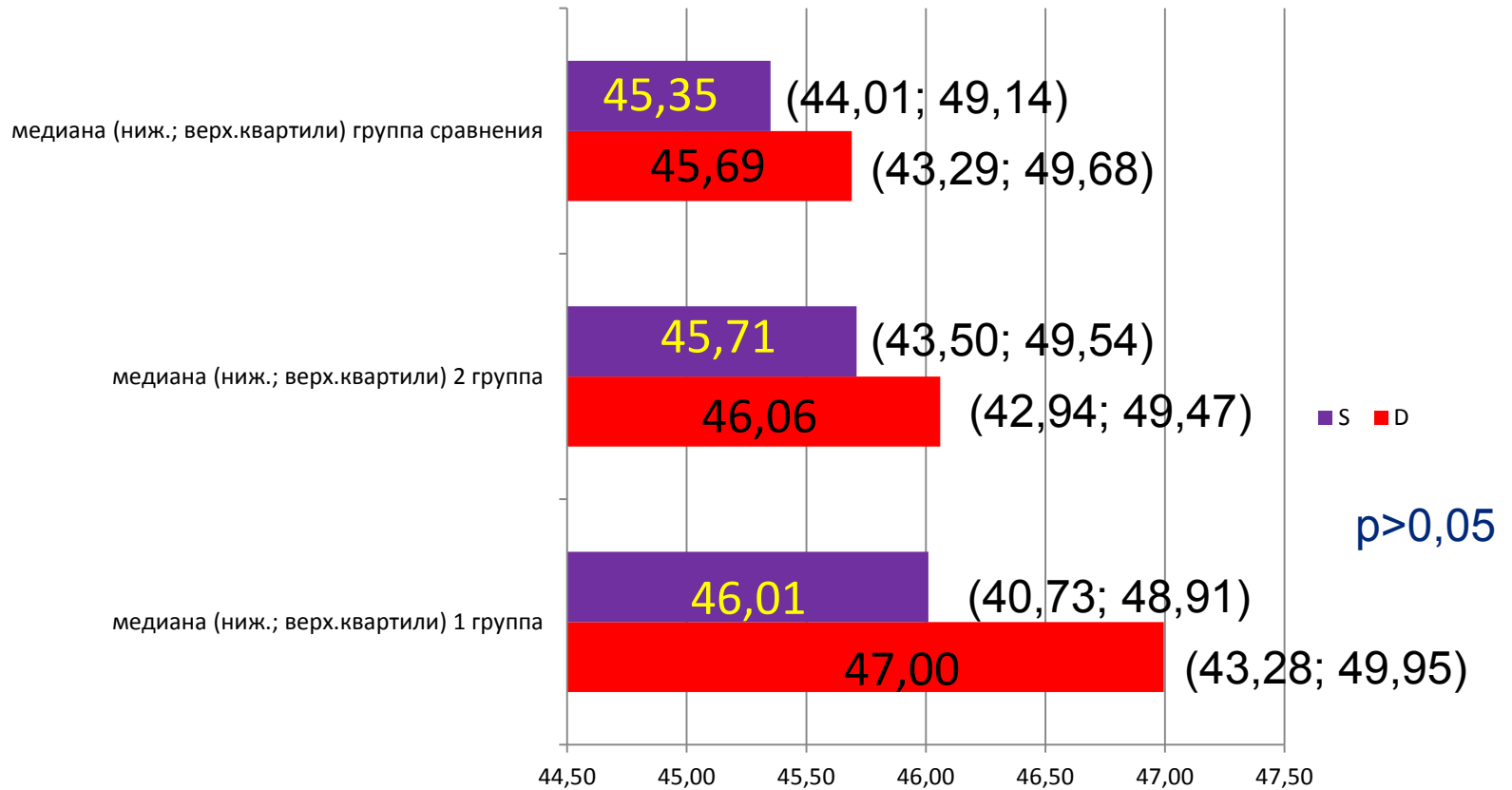
# Понижение порогов холодовой чувствительности и боли



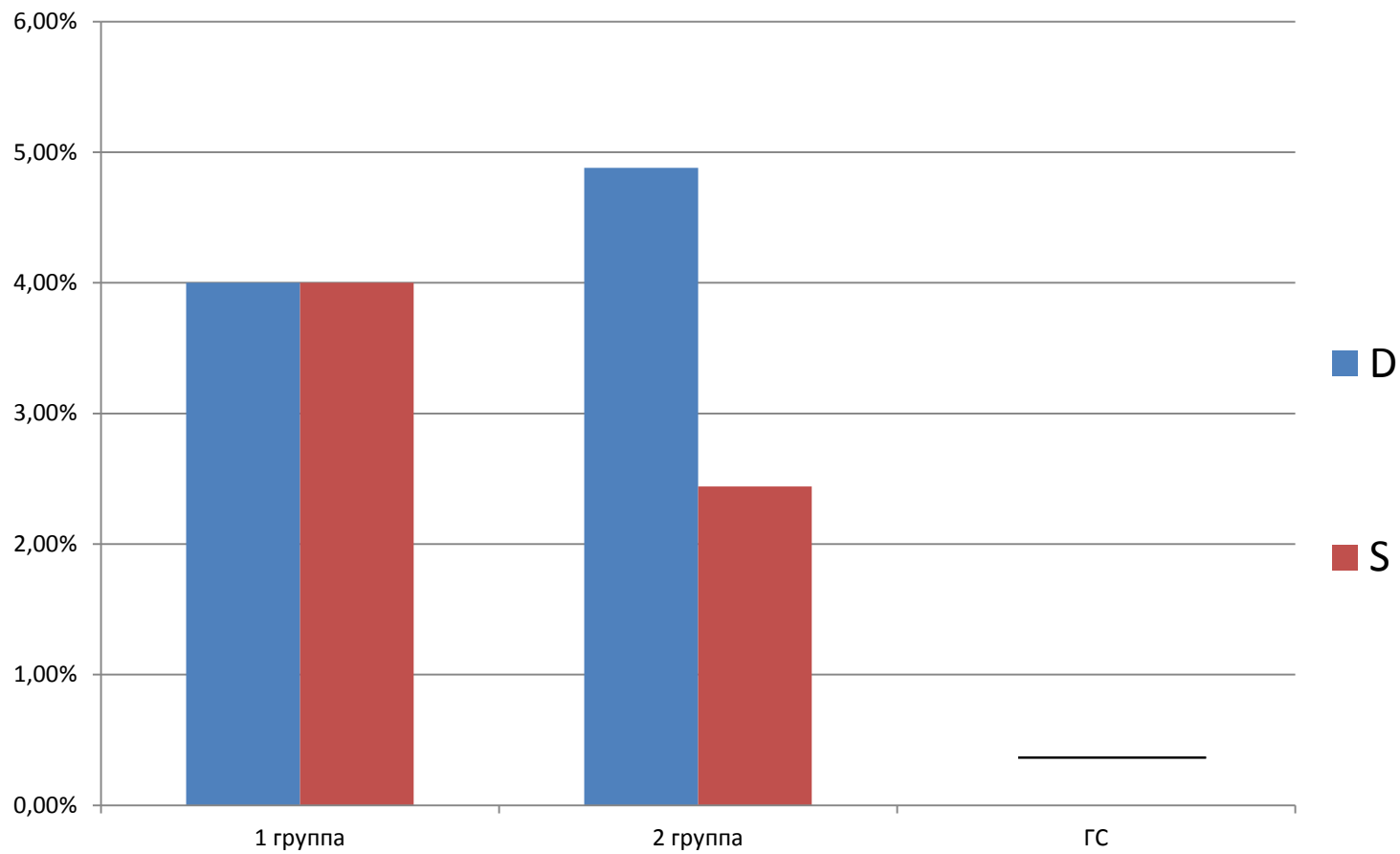
# Повышение порогов тепловой чувствительности и боли



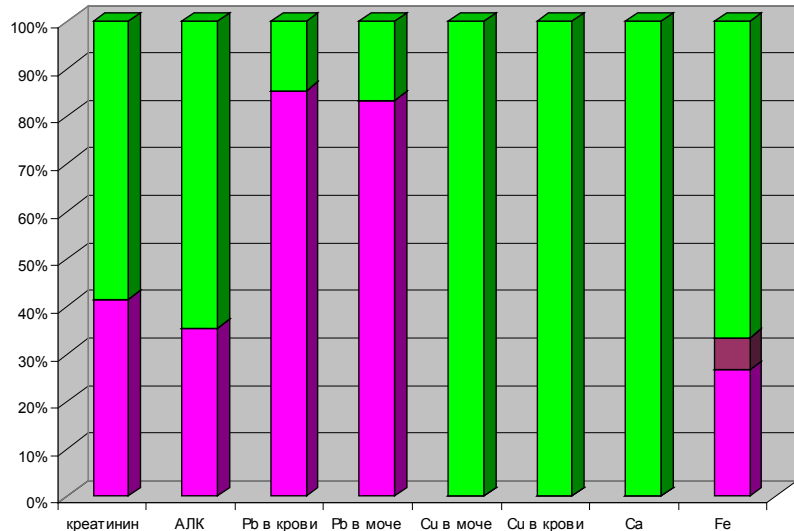
# Тепловая боль



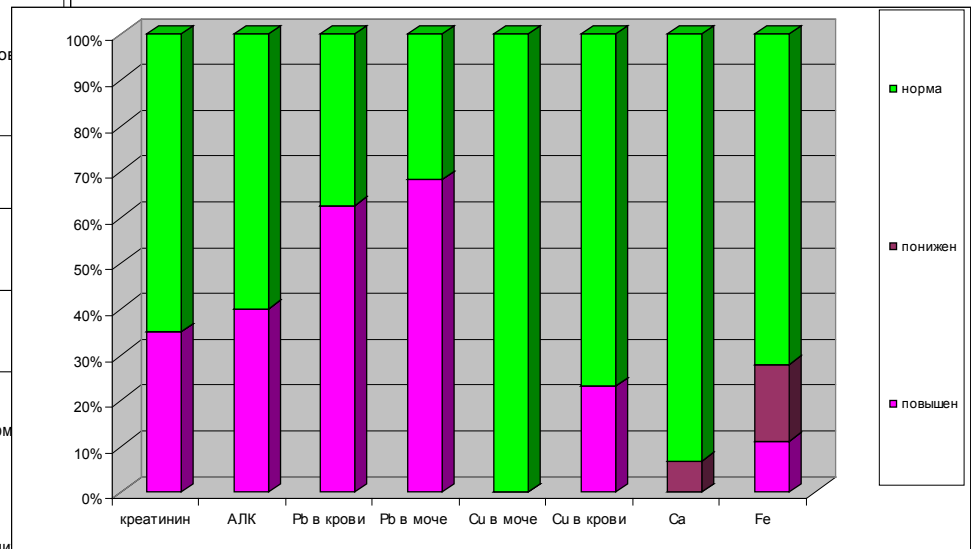
# Повышение порогов вибрационной чувствительности



# Биологический мониторинг воздействия свинца

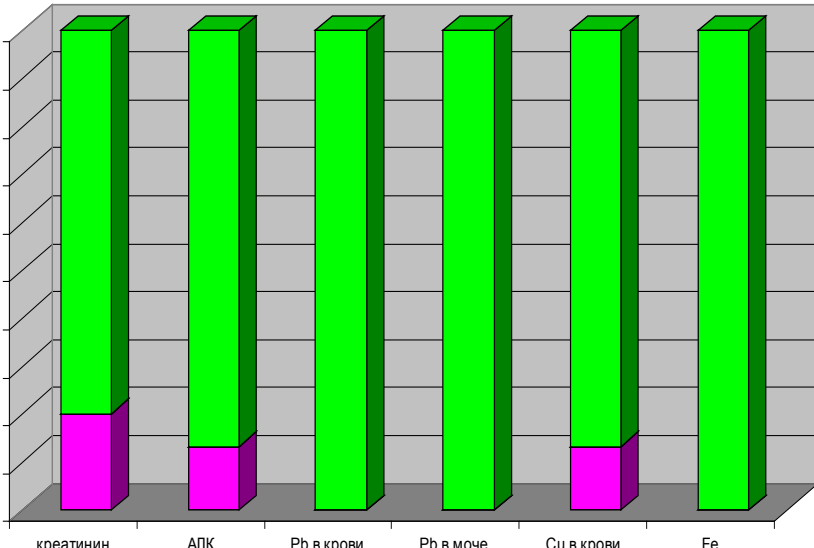


← 1 группа



↑ 2 группа

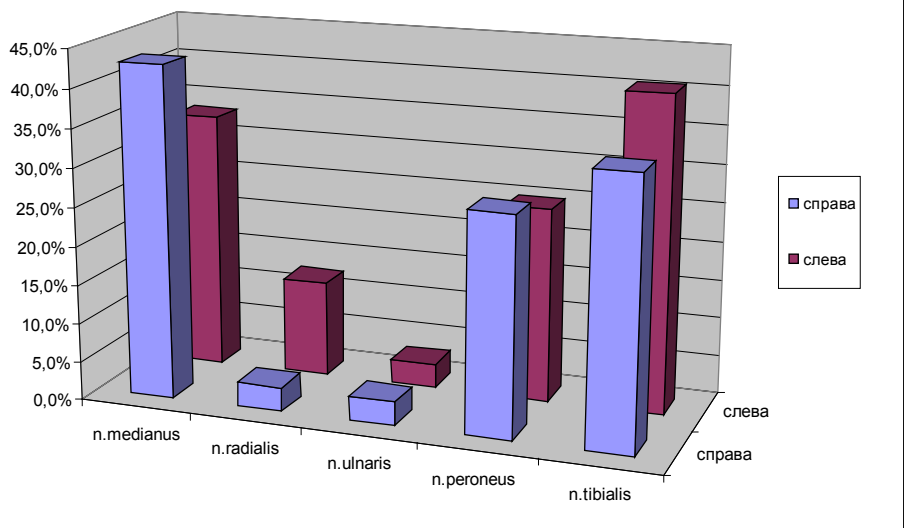
← Группа сравнения



# Показатели биологического мониторинга

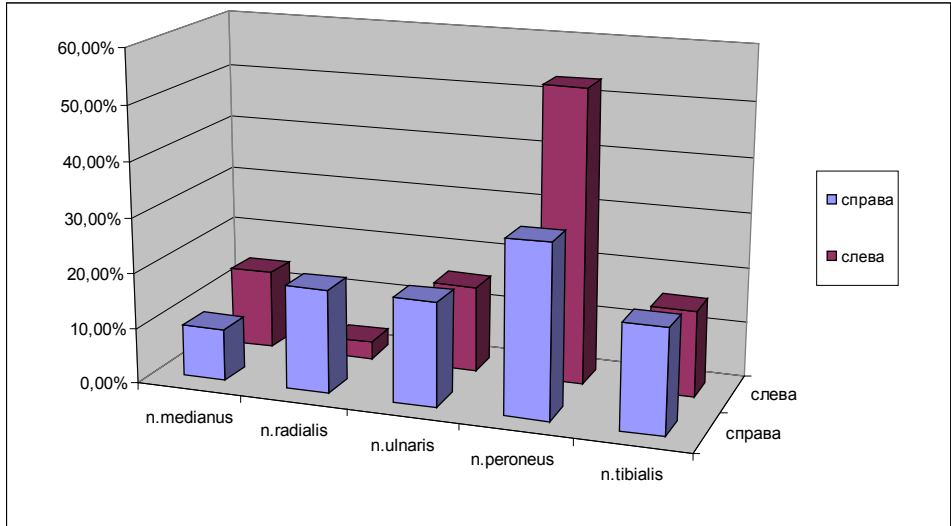
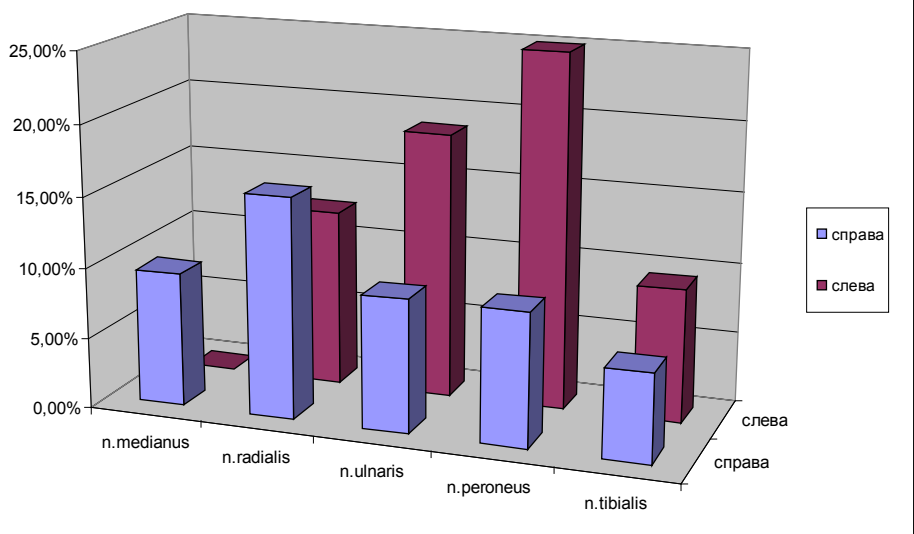
Показатели	референтные значения	1 группа	2 группа
		медиана (ниж.; верх.квартили)	медиана (ниж.; верх.квартили)
Креатинин	0-1,59 ммоль/л	1,47 (1,1; 1,87)	1,52 (1,19; 1,74)
АЛК	0-30,0 мкмоль/г КР	33,08 (15,80; 37,0)	30,00 (19,45; 37,05)
<b>Свинец крови</b>	0-40 мкг%	<b>73,5</b> (43,43; 94,26)	<b>58,44</b> (32,70; 76,34)
<b>Свинец в моче</b>	0-40 мкг/л	<b>76,51</b> (49,91; 99,10)	<b>64,65</b> (32,21; 82,96)
Медь в моче	До 50 мкг/л	10,25 (4,0; 21,90)	4,97 (2,41; 8,40)
Медь крови	0,7-1,4 мкг/л	0,84 (0,91; 1,13)	1,7 (0,94; 1,85)
Железо	10-30 мкмоль/л	21,35 (16,0; 30,10)	20,54 (13,10; 26,25)
Кальций	2,20-2,70 ммоль/л	2,39 (2,25; 2,49)	2,26 (2,14; 2,43)

# ЭНМГ показатели М-ответа



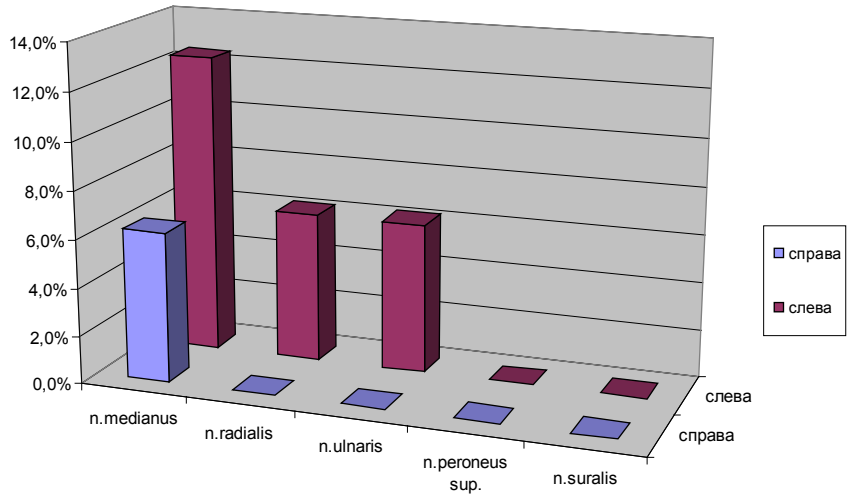
← Латентность

Амплитуда →



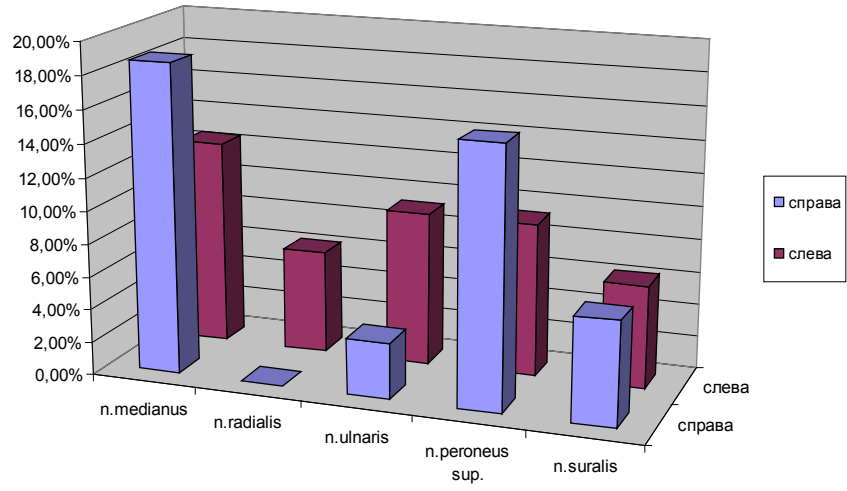
← Скорость ответа

# ЭНМГ показатели S-ответа

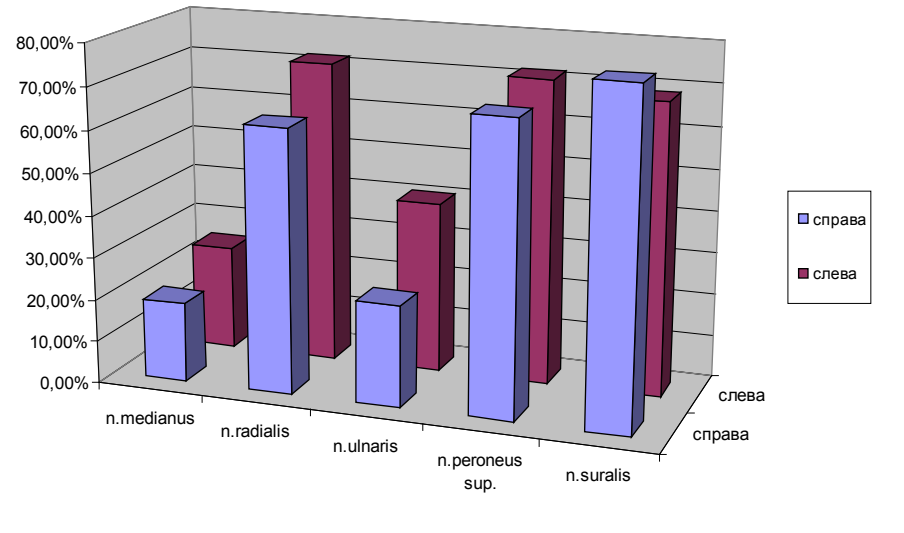


← Латентность

Амплитуда →



← Скорость ответа



# ЭНМГ показатели лучевого нерва

		моторный		сенсорный	
	показатель	Медиана (ниж.; верх.квартили)	норма	Медиана (ниж.; верх.квартили)	норма
D	латентность	2,29 (2,03; 2,71)	до 3,5 ms	1,68 (1,53; 1,92)	до 3,5 ms
S	латентность	2,72 (2,46; 3,21)	до 3,5 ms	1,75 (1,54; 2,15)	до 3,5 ms
D	амплитуда	6,75 (3,60; 8,60)	более 3,5 mv	<b>13,2 (8,90; 16,40)</b>	более 15,0 mv
S	амплитуда	6,5 (3,80; 8,40)	более 3,5 mv	<b>11,95 (7,60; 16,45)</b>	более 15,0 mv
D	скорость	62,75 (52,45; 71,25)	более 50mv/ms	60,95 (58,40; 66,65)	более 50mv/ms
S	скорость	62,75 (52,45; 71,25)	более 50mv/ms	60,95 (58,40; 66,65)	более 50mv/ms

# ЭНМГ показатели малоберцового нерва

		моторный		сенсорный	
	показатель	медиана (ниж.; верх.квартили)	норма	медиана (ниж.; верх.квартили)	норма
D	латентность	2,29 (2,03; 2,71)	до 4,0 ms	3,22 (2,81; 3,47)	до 5,0 ms
S	латентность	3,73 (3,29; 4,23)	до 4,0 ms	3,17 (2,79; 3,80)	до 5,0 ms
D	амплитуда	4,8 (2,30; 6,80)	более 3,5 mv	<b>3,1 (1,76; 10,80)</b>	более 7,0 mv
S	амплитуда	<b>3 (1,93; 5,70)</b>	более 3,5 mv	<b>4,3 (1,89; 6,30)</b>	более 7,0 mv
D	скорость	46,8 (42,70; 50,50)	более 40mv/ms	49,7 (46,10; 52,80)	более 40mv/ms
S	скорость	44,5 (39,40; 47,30)	более 40mv/ms	50,2 (47,80; 53,50)	более 40mv/ms

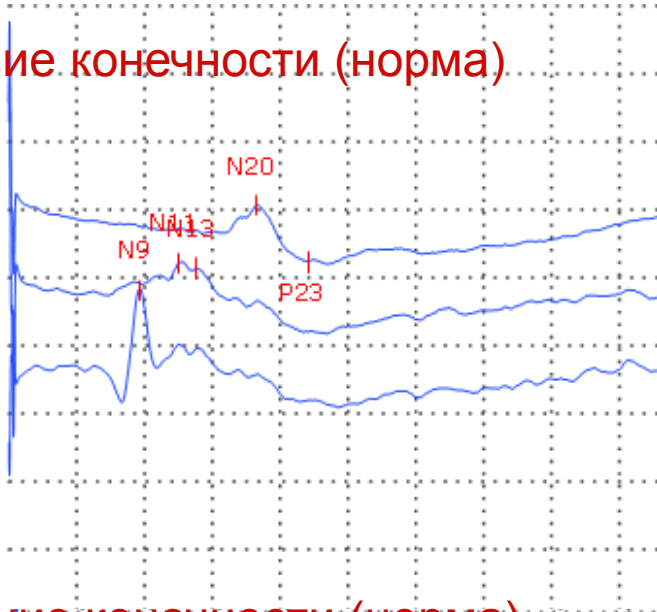
# ЭНМГ показатели большеберцового нерва

	показатель	моторный		сенсорный	
		медиана (ниж.; верх.квартили)	норма	медиана (ниж.; верх.квартили)	норма
D	латентность	3,63 (3,36; 4,32)	до 4,0 ms	4,1 (3,72; 4,34)	до 5,0 ms
S	латентность	3,85 (3,27; 4,47)	до 4,0 ms	3,74 (3,07; 4,15)	до 5,0 ms
D	амплитуда	6,5 (3,50; 8,40)	более 3,5 mv	<b>4,2 (1,51; 4,90)</b>	более 7,0 mv
S	амплитуда	5,7 (4,10; 7,60)	более 3,5 mv	<b>3,1 (1,00; 7,50)</b>	более 7,0 mv
D	скорость	49,7 (45,00; 52,20)	более 40mv/ms	50 (45,10; 57,40)	более 40mv/ms
S	скорость	46,7 (43,40; 50,70)	более 40mv/ms	53 (44,60; 62,10)	более 40mv/ms

# ССВП в норме и патологии

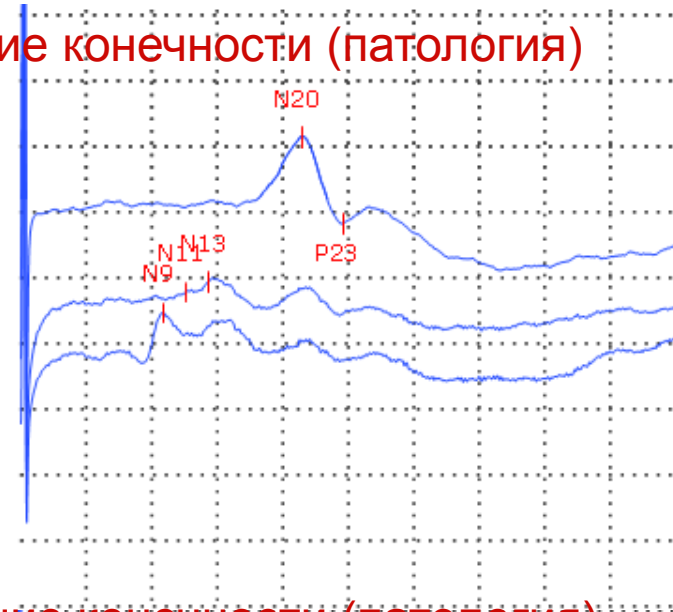
## Верхние конечности (норма)

C4'-Fz  
5 $\mu$ V/D 5ms/D  
C7-Fz  
5 $\mu$ V/D 5ms/D  
Erb's-Fz  
5 $\mu$ V/D 5ms/D



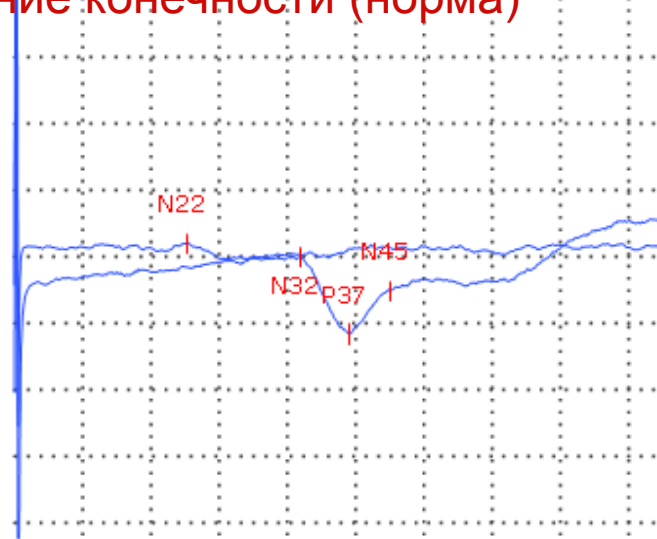
## Верхние конечности (патология)

C4'-Fz  
5 $\mu$ V/D 5ms/D  
C7-Fz  
5 $\mu$ V/D 5ms/D  
Erb's-Fz  
5 $\mu$ V/D 5ms/D



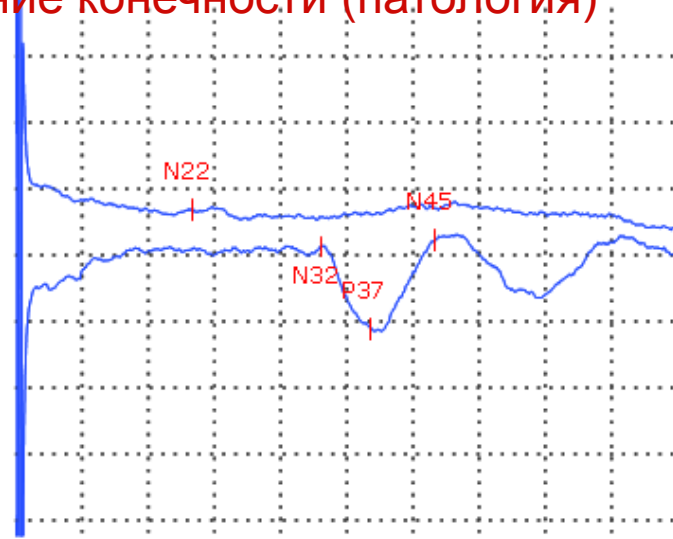
## Нижние конечности (норма)

L2-Fz  
2 $\mu$ V/D 8ms/D  
Cz-Fz  
2 $\mu$ V/D 8ms/D



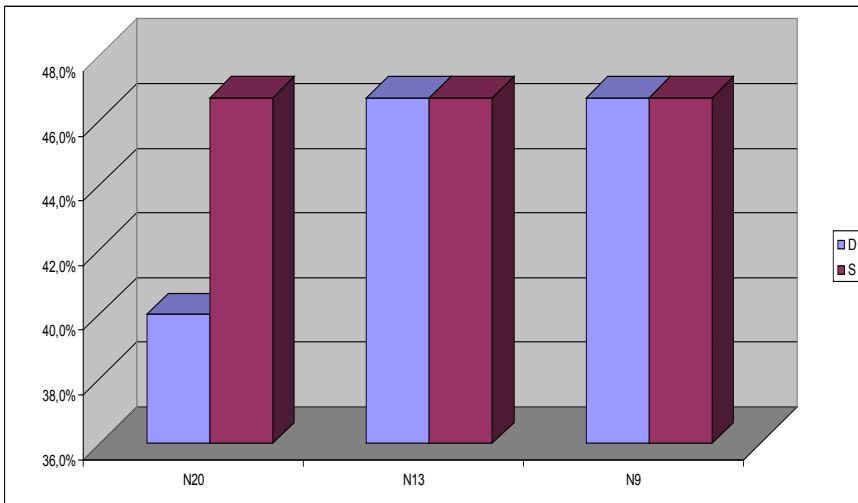
## Нижние конечности (патология)

L2-Fz  
2 $\mu$ V/D 8ms/D  
Cz-Fz  
2 $\mu$ V/D 8ms/D

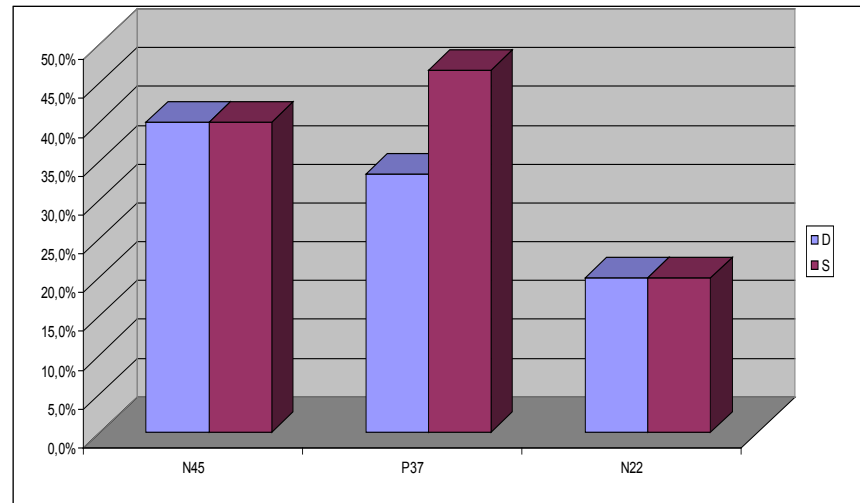


# Сомато-сенсорные вызванные потенциалы (ССВП)

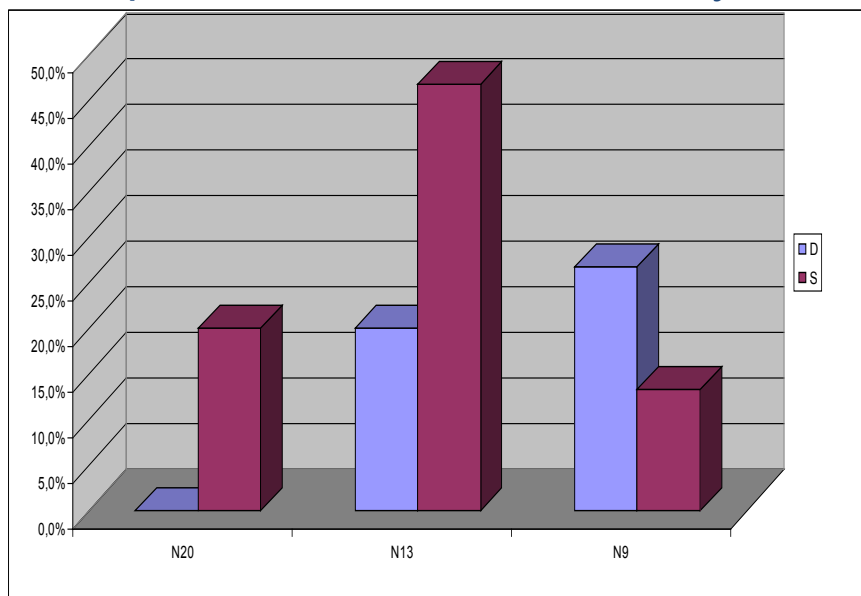
## Верхние конечности, латентность



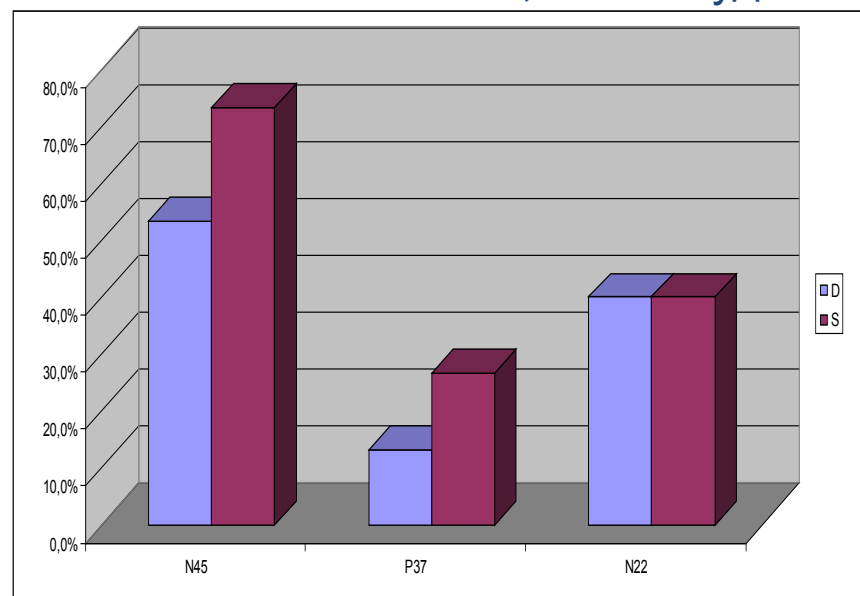
## Нижние конечности, латентность



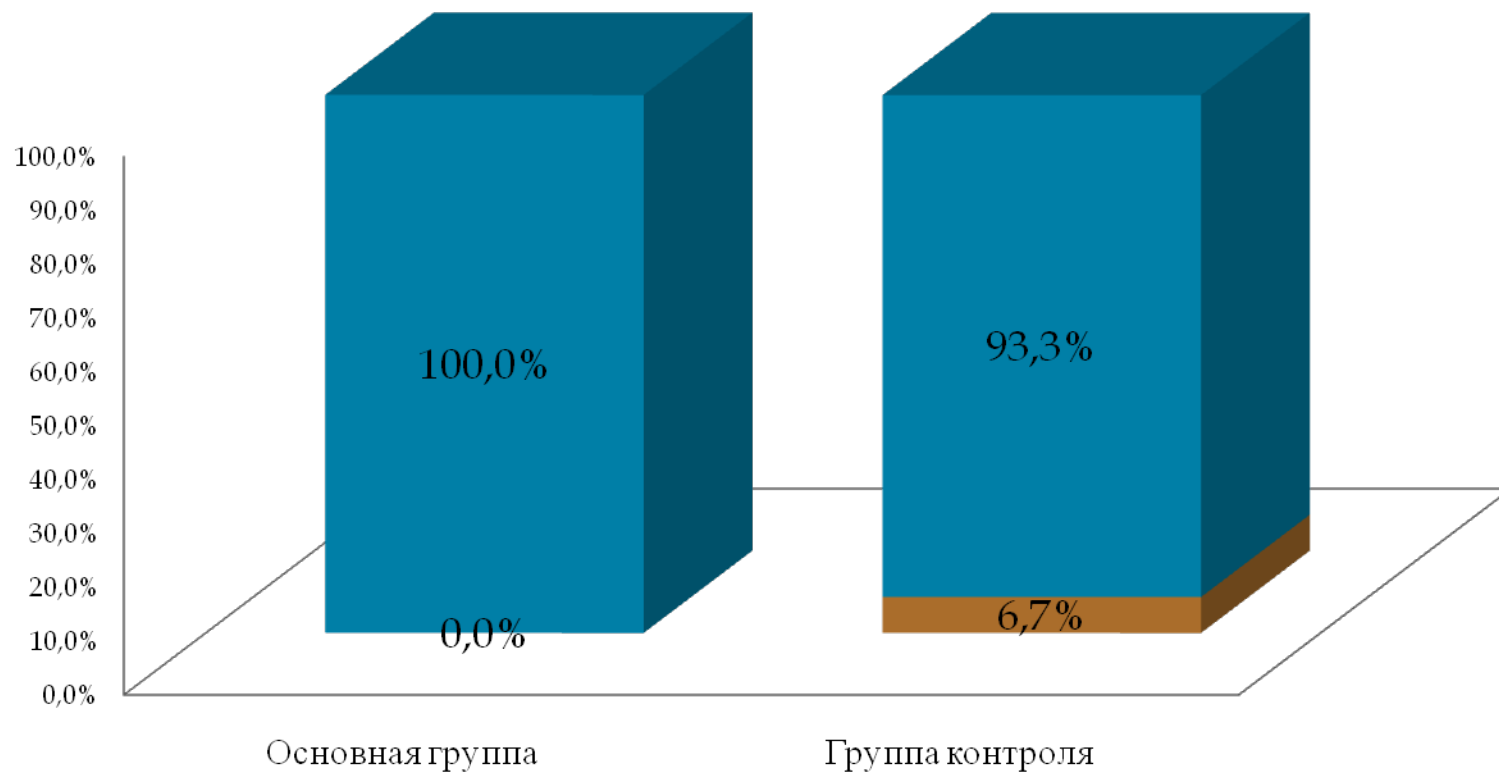
## Верхние конечности, амплитуда



## Нижние конечности, амплитуда

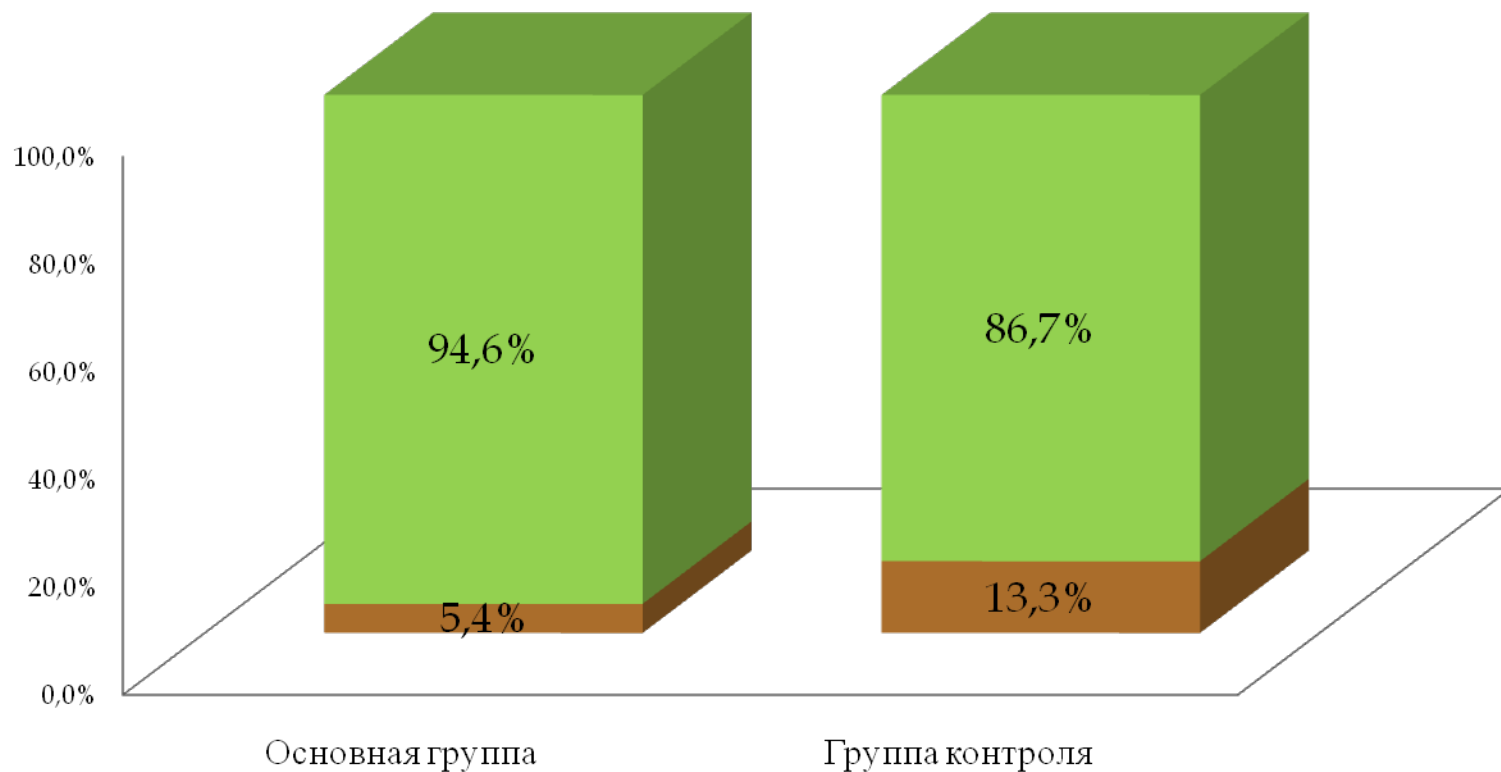


# HADS Тревога

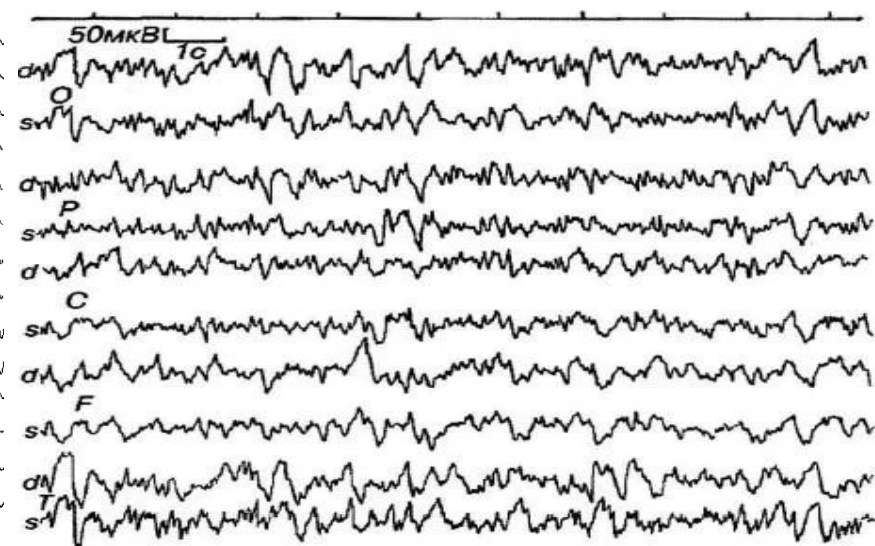


■ Тревога субклинически выраженная ■ Нормальные значения

# HADS депрессия



■ Депрессия субклинически выраженная ■ Нормальные значения



- Оценка биоэлектрической активности головного мозга методом **ЭЭГ** выявила в **27,3%** снижение общего уровня биотоков головного мозга, что может указывать на дисфункцию нижнестволовых структур мозга
- Очаговой и типичной эпилептической активности не выявлено, что ранее нередко наблюдалось при тяжелых формах свинцовой интоксикации

## Заключение

- Воздействие низких концентраций свинца при малом стаже работы (около 3 лет) приводит к развитию у работающих доклинических признаков повреждения периферической нервной системы, что проявляется сенсорными нарушениями различной модальности:
  - ✓ **снижение температурной и холодовой чувствительности**
  - ✓ **нарушение сенсорной афферентации, более выраженной в лучевых, малоберцовых и большеберцовых нервах**
- Полученные данные могут указывать на повреждение немиелинизированных нервных волокон С типа, слабомиелинизированных А- $\delta$  типа, повреждение миелинизированных волокон А- $\beta$  типа.

- Для раннего выявления токсического действия свинца на организм работающего рекомендуется дополнить предусмотренные приказом МЗСР РФ от 12.04.2011 № 302н методы:
- ✓ **Количественное сенсорное тестирование** (тепловая и холодовая чувствительность) через 3 года от начала работы, в последующем ежегодно
- ✓ **ЭНМГ малого берцового нерва** с периодичностью 1 раз в 3 года
- Внедрение этих методов позволит формировать группы повышенного риска развития интоксикации свинцом и проводить профилактические мероприятия на раннем этапе
- По результатам работы подготовлены методические рекомендации **«Система профилактических мероприятий для лиц, работающих на предприятиях по переплавке свинца» (2016г.)**, утвержденные на Научном Совете №45 по медико-экологическим проблемам здоровья работающих.



**БЛАГОДАРЮ  
ЗА  
ВНИМАНИЕ!**