

СУБКЛИНИЧНИ ХЕМАТОЛОГИЧНИ И НЕФРОТОКСИЧНИ ПРОЯВИ ПРИ ПРОФЕСИОНАЛНО ЕКСПОНИРАНИ С ОЛОВО РАБОТНИЦИ

В. Несторова, И. Мирчева¹, И. Джеджев, Б. Иванов²

Key words: occupational lead exposure, kidney function, hematological and renal indicators

ВЪВЕДЕНИЕ

Токсичният ефект на оловото върху бъбречната функция е един от най-известните. Оловната нефропатия се развива поради инхибиторния ефект на оловото върху клетъчното дишане (26). Оловото предизвиква комплексни промени на проксималните тубули, манифестиращи се като Fanconilike синдром с аминокиселиноурия, глюкозурия и фосфатурия (2,3), който е обратим при провежданата хелатотерапия. Хроничната индустриална експозиция на олово е свързана с необратима интерстициална нефропатия.

Хроничната експозиция от високи нива на олово може да доведе до бъбречна тубулна лезия с глюкозурия и аминокиселиноурия (оловна подагра). Някои проучвания показват линейна корелация между нивата на серумния креатинин и концентрацията на олово в кръвта (BLL) над 40 µg/dl, докато други автори не са установили токсичен ефект под 60 µg/dl (21). Дискутабилни са повишаването на нивата на N-ацетил-β-D-glucosaminidase и β2-микроглобин в урината на олово експонирани работници, някои автори оспорват тези данни (12,20).

Патологичните абнормости в бъбреците са от особено клинично значение. Патогенетичният механизъм, който обуславя необратимото бъбречно увреждане се обуславя от клетъчни и/или функцио-

УНС Професионални болести,

¹Катедра по социална медицина и организация на здравеопазването,

²Катедра по нервни болести

Effects of occupational lead exposure on renal and hematologic system

V. Nestorova, ¹I. Mircheva,
I. Djedjev, ²B. Ivanov

BACKGROUND: Chronic, high-level lead exposure is a known risk factor for kidney diseases. The effect of current low-level occupational lead exposure is less known.

Therefore, in this study, we investigated the association between lead exposure and kidney function in workers employed in a lead battery factory. METHODS: The objective of this study was to assess the relationship between blood-lead levels (BLL), hematological and renal indicators among workers in a lead battery factory in Bulgaria. Blood samples were taken from 233 workers and BLL, HGB (hemoglobin), RBC (red blood cells) were measured. Levels of Crea (creatinine) and uric acid in the blood were assessed to indicate renal function.

RESULTS: The results showed that there was a decrease in BLL in healthy workers long-term exposed to lead (over 20 years). There was a similar trend for RBC and increase of Crea. There were significant correlations of BLL with RBC ($p=0.001$) and Crea ($p=0.002$). There were no significant correlations of BLL with the other indicators. Our results showed that length of exposure correlated with HGB ($p=0.015$) Crea ($p=0.027$) and BLL ($p=0.028$). There was no significant trend for the other health indicators. CONCLUSIONS: Our data provide no evidence of an important role of low-level occupational lead exposure in the cause or progression of severe CKD.

нални промени (21). Допуска се, че установените лезии са в резултат от натрупаните общи оловни количества в органи-

зма (6,11), а не на BLL и че натрупаното олово в костите е в по-тясна корелация с бъбречните нарушения (17).

Продължителното излагане на ниски дози на олово може да доведе до субклинична бъбречна дисфункция (17). Нефропатия, свързана с повишени кръвни нива на олово е отбелязано в многобройни проучвания, въпреки че в някои от тях не се съобщава за корелация (10,15).

Явните клинични симптоми, манифестни за оловна интоксикация са анемия, пареза на китката, ренална недостатъчност и др., докато такива скрити ефекти, като намалена нервна проводимост, когнитивни нарушения, нарушена биосинтеза на хема и нарушена екскреция на пикочна киселина са субклинични белези (5).

Наблюдаваните промени в настроението, намаление на паметта и намалено либидо са субклинични изяви на токсичното действие на олово (25).

Важно е да се отбележи, че тези субклинични промени са в резултат от вредното действие на оловото и не са просто хомеостатично и физиологично приспособяване към присъствието на олово (18,19).

ЦЕЛ

Цел на настоящето проучване е да се извърши проучване на субклиничните хематологични и нефротоксични прояви при хронично професионално експонирани с олово работници.

КОНТИГЕНТ И МЕТОДИ

Изследвани са работници (n=233) в клиниката по Професионални болести на МБАЛ „Св. Марина“ Варна за периода от 2005-2009 г. Лицата са насочени за диагностично уточняване с отклонения в скрининговите параклинични показатели (олово в кръв над 40µg/dl) след проведени профилактични прегледи, проведени в завод за производство на акумулатори – „ЕнерСис“ АД гр. Търговище. Всич-

ки работници са без клинични и параклинични данни за оловна интоксикация.

В изследванията не са включени лица със съпътстващи заболявания на кръвната и отделителна система.

Всички изследвани лица са дали информирано съгласие за провеждане на изследването.

Изследвани са хематологични и биохимични параметри: еритроцити, ретикулоцити, хемоглобин, креатинин, урея и пикочна киселина. Биохимичните параметри се изследват в клинична лаборатория на МБАЛ „Св. Марина“ Варна, сертифицирана по ISO. Олово в кръв е изследвана в РИОКОЗ гр. Търговище. Олово в урина и ДАЛК е изследвана в РИОКОЗ гр. Варна.

Данните са обработени с корелационен, регресионен и дескриптивен анализ. Използван програмен продукт SPSS 12.

РЕЗУЛТАТИ

Демографска характеристика, параклинични и токсикологични данни

За целите на проучването са изследвани са общо 233 здрави (асимптомни) работници мъже от акумулаторно производство, които са в продължителна експозиция на ниски стойности на оловни аерозоли в работната среда.

Средната възраст на лицата (n=233) е 42,4 ± 8,7 (20–58) години, със средна продължителност на трудовия стаж 10,7±6,7 (1–32) години. Средната концентрация на олово в кръвта е 59,8 ±9,3 µg/dl.

Изследваните работници са разпределени на четири възрастови групи: група до 30 г.; от 30 до 40 г.; от 40 до 50 г. и над 50 г.

Според продължителността на експозицията лицата са разделени на 5 групи: до 5г- 61 души; до 10г. – 68, до 15 г. – 42; до 20г. – 44 и над 20 г. -18 и от II – ра група съответно: до 5г. – 17 души; до10 г. – 12; до 15г. -13; до 20г. – 17 и над 20 г. -13.

Изследваните лица се групират и според стойностите на олово в кръв: под 40µg/dl; от 40-50 µg/dl; от 50-60 µg/dl; от 60-70 µg/dl и на 70 µg/dl.

На табл.1 е представено разпределението на изследваните работници според възраст, експозиционен период и концентрация на олово в кръв.

20 г. са регистрирани по-ниски стойности на олово – 59,07±1,55 µg/dl. (Фиг.1).

Параклинични и токсикологични данни

Всички изследвани параклинични показатели са в референтни стойности.

Възраст	Работници	Експозиционен период	Работници	Концентрация на олово в кръвта	Работници
под 30 г.	29	под 5 г.	61	под 40 µg/dl	8
31 – 40 г.	55	6 – 10 г.	68	40 – 50 µg/dl	27
41 – 50 г.	107	11 – 15 г.	42	50 – 60 µg/dl	70
над 50 г.	42	16 – 20 г.	44	60 -70 µg/dl	99
		над 20 г.	18	над 70 µg/dl	29
	233		233		233

Резултати от проведените изследвания на изследваните работници (n=233)

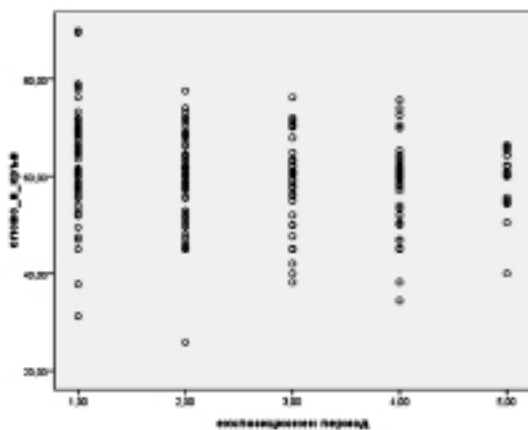
С най-високи кръвни концентрации на олово са работниците с трудов стаж до 5г. – 62,42±1,36 µg/dl. При работниците с продължителност на трудовия стаж над

С оглед установяване наличие на зависимост между факторите възраст и олово в кръвта на изследваните работници с параклиничните показатели, извършихме корелационен анализ за определяне на степента на зависимост. Изследваните параклинични показатели хемоглобин, еритроцити, ретикулоцити, урея, креатинин и пикочна киселина са различните променливи. Резултатите са демонстрирани на Табл. 2 и Табл. 3.

С оглед установяване наличие на зависимост между фактора експозиционен период и изследваните параклинични показатели извършихме корелационен анализ.

Установихме статистически значима зависимост между продължителността на трудовия стаж и креатинина $r=0,027$ и хемоглобина $r=0,015$ и концентрацията на олово в кръв $r=0,028$. Не се установи статистическа значима зависимост между експозиционния период и останалите параклинични показатели.

Резултатите показват статистически значима връзка между концентрацията на олово в кръв и продължителността на експозиционния период, стойностите на



Фиг.1. Разпределение на работниците по продължителността на експозиционния период и концентрация на олово в кръвта.
 Легенда: 1,00 – до 5г.; 2,00 – от 5 до 10г.; 3,00 – от 10 до 15 г.; 4,00 – от 15 до 20г. и 5,00 – над 20г.

Табл.2. Корелационни коефициенти по Pearson между концентрация на олово в кръв и различни променливи.

	Urea	Crea	Uric acid	Retic	RBC	HGB
BLL Pearson Correlation (r)	-,082	-,208**	,078	,132*	-,211**	-,107
Sig. (2-tailed)	,214	,002	,486	,044	,001	,103

Табл.3. Корелационни коефициенти по Pearson между възраст и различни променливи.

	Urea	Crea	Uric acid	BLL	Retic	RBC	HGB
Age Pearson Correlation (r)	-,030	,054	,028	,008	-,073	-,075	-,078
Sig. (2-tailed)	,648	,417	,805	,897	,265	,256	,236

Табл. 4. Корелационни коефициенти по Pearson между експозиционния период и различни променливи.

	Urea	Crea	Uric acid	BLL	Retic	RBC	HGB
Length of exposure Pearson Correlation (r)	,015	,148*	-,146	-,144*	-,102	,102	,159*
Sig. (2-tailed)	,821	,027	,191	,028	,122	,119	,015

ретикулоцитите, еритроцити и креатинина (табл. 4).

Серумната концентрация на пикочната киселина не зависи от възрастта, експозиционния период и концентрацията на олово в кръв.

С увеличение на серумната концентрация на олово се намаляват средните стойности на еритроцитите, увеличават се ретикулоцитите, а средните стойности на серумния креатинин не се променят.

ОБСЪЖДАНЕ

Токсикологични, параклинични данни

Анализирането на токсикологичните показатели при работниците установи най-висок относителен дял лица (85,4%),

с концентрация на олово между 50 – 60 µg/dl.

При съпоставяне на BLL с продължителността на трудовия стаж установихме по-високи средни стойности на олово в кръв при работниците с експозиционен период до 5г.

Установените данни, за по-високи кръвни нива на олово, при лица с кратка експозиция (до 5 години) се дължат вероятно на:

- ❖ дефицит в индивидуалните адаптивни възможности при сравнително кратката експозиция;
- ❖ възможност за по-ниска кумулация на олово, в сравнение с лицата с продължителна експозиция;
- ❖ недостатъчно отработени трудови навици и превантивни дейнос-

ти, съответни на трудово-хигиенните изисквания.

Тютюнопушенето и неспазване на личната хигиена на работното място са определящи фактори, които обуславят по-високата инхалация на оловни аерозоли и индивидуалната концентрация на олово в кръвта (4).

Установената статистически значима зависимост между концентрацията на олово в кръвта и експозиционния период ($p=0,028$), съвпада с данните от литературата (21). Резултатите от нашето проучване установи статистически значима зависимост между концентрацията на олово в кръв и еритроцитите ($p=0,001$), BLL и ретикулоцитите ($p=0,044$), BLL и серумния креатинин $p=0,002$ което се потвърждава и от данните от литературата (20,24).

Установената и от нас статистически значима зависимост между олово в кръв и броя на еритроцитите, някои автори свързват с токсичния нефрологичен ефект на оловото (7,24). Продължителното излагане на олово стимулира производството на червените кръвни клетки, но ефектът му върху бъбречната функция не е ясен (14).

Данните от нашето изследване са обусловени от трудността при оценката на точната експозиция на олово, която зависи не толкова от проблеми със настоящите аналитични методологии, а по-скоро на особеността на токсикокинетиката на оловото в различните системи на тялото (т.е., биокинетиката на Pb между костната тъкан, кръвта и меките тъкани) (1,6,11). Много висок процент от абсорбираното олово се отлага в костите, заедно с други минерали като калций, където то се натрупва с течение на времето и остава за дълъг период. При възрастни, оловото е разпределено между скелета и меките тъкани в съотношение приблизително 95% и 5% кост-меки тъкани (27). Елиминационният полуживот, или времето, необходимо на организма да се отдели половината от натрупаното олово е около 25 години (13,23). Поради това,

високите концентрации на олово могат да са налични в организма дълги години след прекратяване на оловната експозиция (1,6).

Линейна корелация между продължителността на трудовия стаж и креатинина и еритроцитите в нашето проучване съответства на литературните данни за токсичното действие на оловото (натрупването му в паренхимните органи, в т.ч. и бъбреци и токсичните му ефекти върху бъбреците), като стойностите на олово в кръв, довели до бъбречна тубулна лезия с глюкозурия и аминокиселиноурия (оловна подагра) са дискутабилни (24). Регистрираните референтни стойности на изследваните хематологични и биохимични показатели, както и липсата на субективна и обективна клинична симптоматика, не дават основание за обсъждане на интоксикация с олово.

Нашите данни от проучването не установяват нефротоксичен ефект при ниски нива на хронична оловна експозиция, което се потвърждава и от изследванията на други автори (8,9,10,15).

БИБЛИОГРАФИЯ

1. ATSDR [Agency for Toxic Substances and disease Registry], 1990. "Case studies in environmental medicine: lead toxicity." Department of Health and Human Services Public Health Service. Atlanta, GA. Last modified September 1, 1995.
2. Adham, M., *Pediatr Nephrol*. Loghman, *Aminoaciduria and glycosuria following severe childhood lead poisoning*. *Apr 1998*;12(3):218-21.
3. Алексиева, Цв., Й. Хаджиева и др. *Професионални отравяния*. В кн.: *Професионална патология, С., Мед. и физк.*, 1982
4. Araki S, Sato H, Yokoyama K, Murata K (2000) *Subclinical neurophysiological effects of lead: a review on peripheral, central, and autonomic nervous system*

- effects in lead workers. *Am J Ind Med* 37(2):193-204.
5. Ashby J. A neurological and biochemical study of early lead poisoning. *Br J Ind Med.* 1980;37:133-140.
 6. Barbosa F Jr, Tanus-Santos JE, Gerlach RF, Parsons PJ, A critical review of biomarkers used for monitoring human exposure to lead: advantages, limitations, and future needs. *Environ Health Perspect.* 2005;113(12):1669-1674.
 7. Boscolo P, Carmignani M. Neurohumoral blood pressure regulation in lead exposure. *Environ Health Perspect* 1988;78:101-106.
 8. Ekong EB, Jaar BG, Weaver VM (2006) Lead-related nephrotoxicity: a review of the epidemiologic evidence. *Kidney Int* 70(12):2074-2084.
 9. Evans M, Fored CM, Nise G, Bellocco R, Nyrén O, Elinder CG, Occupational lead exposure and severe CKD: a population-based case-control and prospective observational cohort study in Sweden. *Am J Kidney Dis.* 2010;55(3):497-506.
 10. Evans M, Elinder CG. Chronic renal failure from lead: myth or evidence-based fact? *Kidney Int.* 2011 Feb;79(3):272-9.
 11. Fadrowski JJ, Navas-Acien A, Tellez-Plaza M, Guallar E, Weaver VM, Furth SL, Blood lead level and kidney function in US adolescents: The Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch Intern Med.* 2010;170(1):75-82.
 12. Gennart JP, Bernard A, Lauwerys R. Assessment of thyroid, testis, kidney and autonomic nervous system function in lead-exposed workers. *Int Arch Occup Environ Health* 1992;64:49-57.
 13. Goyer, RA., 1996. "Toxic effects of metals." In: Casarett and Doull's *Toxicology: the basic science of poisons,* 5th ed. Klaassen, CD, Amdur, MO, Doull, J (eds.), New York: McGraw-Hill Companies Inc. pp 691-736.
 14. Hsiao CY, Wu HD, Lai JS, Kuo HW, A longitudinal study of the effects of long-term exposure to lead among lead battery factory workers in Taiwan (1989-1999). *Sci Total Environ.* 2001;279(1-3):151-158.
 15. Karimooy HN, Mood MB, Hosseini M, Shadmanfar S. Effects of occupational lead exposure on renal and nervous system of workers of traditional tile factories in Mashhad (northeast of Iran). *Toxicol Ind Health.* 2010 Oct;26(9):633-8.
 16. Kim, R, Rotnitzky, A, Sparrow, D, Weiss, ST, Wager, C, & Hu, H., 1996. "A longitudinal study of low-level lead exposure and impairment of renal function - The normative aging study." *JAMA* 275(15): 1177-1181.
 17. Lopes AA, Port FK. Environmental lead exposure and chronic renal disease. *N Engl J Med.* May 1 2003;348(18):1810-2; author reply 1810-2.
 18. Markowitz M. Lead poisoning: a disease for the next millennium. *Curr Probl Pediatr.* Mar 2000;30(3):62-70.
 19. Needleman, HL & Bellinger, D., 1991. "The health effects of low level exposure to lead." *Ann Rev Publ Health* 12:111-140.
 20. Ong CN, Endo G, Chia KS. Evaluation of renal function in workers with low blood lead levels. In: *Occupational and Environmental Chemical Hazards: Cellular and Biochemical Indices for Monitoring Toxicity.* Chichester: Ellis Horwood Ltd, 1987; 327-333.
 21. Onuegbu A, Olisekodiaka M, Nwaba E, Adeyeye A, Akinola F. Assessment of some renal indices in people occupationally exposed to lead. *Toxicol Ind Health.* 2011 Jun;27(5):475-9.
 22. Piomelli S (1980) The effects of low-level lead exposure on heme metabolism.

- In: Needleman HL (ed) Low level lead exposure: the clinical implications of current research. Raven Press, New York, pp 67-74*
23. Rowland AS, McKinstry RC. Lead toxicity, white matter lesions, and aging. *Neurology*. May 23 2006;66(10):1464-5.
24. Rubens, O.; Logina I.; Kravale I.; Eglite M; Donaghy M; Peripheral neuropathy in chronic occupational inorganic lead exposure: a clinical and electrophysiological study, *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001;71:200-204.
25. Seppäläinen, A. M., Tola, S., Hernberg, S., and Kock, Subclinical neuropathy at "safe" levels of lead exposure, *Arch. Environ. Health* 30:180, 1975
26. Silbergeld EK. Mechanisms of lead neurotoxicity, or looking beyond the lamppost. *FASEB J*. Oct 1992;6(13):3201-6.
27. Tsuji, LS, & Nieboer, N., "Lead pellet ingestion in First Nation Cree of western James Bay region of Northern Ontario, Canada: implications for nontoxic shot alternative." *Ecosystem Health*, 1997, 3:54-61.

Адрес за кореспонденция:

V. Nestorova, MD
Department of Occupational Diseases,
Medical University of Varna
9002, M. Drinov str.55
e-mail: dr_nestorova@yahoo.de