

## ОТДАЛЕННЫЕ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИЕ СИНДРОМЫ У БОЛЬНЫХ С ПРОФЕССИОНАЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ОТ ВОЗДЕЙСТВИЯ ВРЕДНЫХ ГЕМАТОТРОПНЫХ ФАКТОРОВ

Л.Ю. Зюбина, Л.А. Паначева, Л.А. Шпагина, М.А. Зуева

ФГБОУ ВО "Новосибирский государственный медицинский университет" Минздрава России  
E-mail: LAP232@yandex.ru

## DISTANT HEMATOLOGICAL SYNDROMES OF THE PATIENTS WITH OCCUPATIONAL DISEASES FROM EXPOSURE TO HARMFUL HEMATOTROPIC FACTORS

L.Yu. Zyubina, L.A. Panacheva, L.A. Shpagina, M.A. Zueva

Novosibirsk State Medical University

Изучены отдаленные гематологические синдромы у больных с профессиональной патологией, обусловленной воздействием гематотропных факторов. На момент диагностики у больных с хронической интоксикацией органическими растворителями и хронической интоксикацией соединениями урана выявлена гипорегенераторная нормохромная анемия в сочетании с лейкопенией и/или тромбоцитопенией. При хронической свинцовой интоксикации наблюдалась классическая гиперсидеремическая, гиперрегенераторная, гипохромная анемия. В постконтактном периоде у всех пациентов сохранялась транзиторная би- или панцитопения с преобладанием норморегенераторной нормохромной анемии легкой степени. При свинцовой интоксикации, несмотря на то, что синтез порфиринов и гема восстановился, отмечена такого же характера непостоянная анемия. На протяжении последних 40 лет не зарегистрировано ни одного случая профессионального заболевания крови.

**Ключевые слова:** профессиональные заболевания, хроническая интоксикация свинцом, органическими растворителями, ураном, ртутью, вибрационная болезнь, анемии.

Long-term hematological syndromes were studied in patients with occupational pathology, conditioned by influence of hematotrophic factors. At the moment of diagnosis hypoplastic anemia in combination with leukopenia and/or thrombocytopenia was detected in patients with chronic intoxication with organic solvents and chronic intoxication with uranium compounds. In chronic lead intoxication classic hypersideremic, with high reticulocyte count, hypochromic anemia was observed. In post-exposure period transient bi- or pancytopenia with predominance of normogenerative normochromic low-grade anaemia was found in all patients. In lead intoxication despite the fact that synthesis of porphyrines and haem have restored, the same inconstant anaemia was noted. Over the last 40 years no case of occupational health problem associated with blood has been registered.

**Key words:** occupational health problem, chronic intoxication with lead, organic solvents, uranium, mercury, pneumatic hammer disease (HAVS), anaemia.

Изменения в системе кроветворения в условиях воздействия вредных производственных факторов (ВПФ) достаточно часты и весьма разнообразны и к настоящему времени имеют определенную систематизацию с учетом современной трансформации санитарно-гигиенических характеристик условий труда (СГХУТ). Наиболее полное описание профессиональных заболеваний крови дано представителями отечественной школы профпатологов – А.М. Рашевской, Л.А. Зориной, Н.С. Соркиной [1, 10]. Им принадлежит классификация гемопатий в условиях воздействия гематотропных ядов, подробное описание клинико-гематологических синдромов в условиях контакта с бензолом и его гомологами. Дальнейший накопленный научный материал позволил разделить реакции крови в ответ на воздействие разнообразных производственных факторов на: неспецифические реакции крови, зависящие от характера производств, являясь неотъемлемой частью адаптивных процессов, и специфические – с известными патогенетическими механизмами их формирования.

В последние десятилетия, благодаря техногенному

прогрессу в промышленности, принятию законодательных документов, запрещающих использовать особо токсические химические вещества на производстве (например, бензол и его гомологи), тяжелые гематологические заболевания – гемобластозы, апластическая и гемолитические анемии стали регистрироваться значительно реже. Неспецифические же гематологические проявления имеют, как правило, транзиторный лейкомоидный характер в виде нейтрофильного, эозинофильного, лимфоцитарного лейкоцитоза и дисмикрoэлементного дефицита железа – латентного и гемового [13]. Последний развивается преимущественно у женщин, часто независимо от характера труда. Указанные изменения в периферической крови требуют тщательного дифференциального диагноза с соответствующей непрофессиональной патологией, при которых возможны патогномичные изменения. В литературе указывается на высокую частоту железodefицитной анемии (ЖДА) и латентного дефицита железа (ЛДЖ), преходящих цитопений у женщин, имеющих производственный контакт с различными вредными химическими факторами [6, 11, 12].

Наличие специфических изменений кроветворения в сочетании с поражением других систем от воздействия политропных ВПФ в малых, но превышающих допустимые концентрации дозах, являются основанием для верификации профессиональных хронических интоксикаций. При этом специфические изменения со стороны крови являются, как правило, ведущими при установлении диагноза [7, 8]. По механизму воздействия вредных факторов возможно формирование наиболее частых гематологических синдромов, определяющих нозологическую форму – это нарушение гемопоэза в виде депрессии кроветворения под влиянием бензола, хлордихлорбензола, ароматических углеводородов, гексахлорциклопексана, стирола, этиленоксида, электромагнитных излучений, ионизирующего излучения и нарушение синтеза порфиринов и гема (свинец, акрилаты).

Вместе с тем в литературе обращено недостаточно внимания как на производственно-обусловленные гематологические изменения, так и на сугубо специфические с известными механизмами влияния на гемопоэз, являющиеся основополагающими в диагностике профессиональных заболеваний. Отсутствуют и исследования, касающиеся отдаленных гематологических последствий в постконтактном периоде у больных с хроническими интоксикациями от воздействия гематотропных факторов (органические растворители, свинец, уран и др.), а также при воздействии многих негематотропных химических веществ. Например, при хронической ртутной интоксикации (ХРИ) могут формироваться анемический и лейкопенический синдромы, механизмы которых отчетливо не установлены. Наличие же клинико-гематологических изменений усугубляют другие полисистемные нарушения, присущие каждому профессиональному заболеванию.

## Материал и методы

Обследовано 100 больных в динамике профессионального заболевания (на момент диагностики и в постконтактном периоде, спустя  $15,2 \pm 5,6$  лет). Из них 50 человек находились в контакте с гематотропными факторами: органическими растворителями (ароматические углеводороды, ксилол, стирол, ацетон и др.) – 20 человек, с парами свинца (20 человек) и соединений урана (10 человек). В качестве сравнения обследованы 30 больных с вибрационной болезнью (ВБ) и 20 – с ХРИ. Трудовой стаж больных на период диагностики составлял 16–23 года. Профессиональные заболевания диагностированы согласно имеющимся у больных на то время клинико-лабораторным и инструментальным проявлениям с учетом данных СГХУТ.

Последующее трудоустройство больных с возмещением им утраты профессионального дееспособности составляло от 30 до 70%, что свидетельствовало о наличии выраженных клинико-лабораторных изменений. Стаж постконтактного периода варьировал от 15 до 25 лет, в течение которого больные неоднократно в условиях отделения профпатологии получали медикаментозное, а в последующем санаторно-курортное лечение. На период настоящего обследования возраст пациентов в среднем

составил  $63,3 \pm 10,5$  гг. В динамике наблюдения изучены гемограммы и показатели феррокинетике.

Статистическая обработка полученных данных проведена с использованием программы Statistica 9.0. Различия показателей определялись методом разностной статистики по критерию Стьюдента и считалось статистически значимым при  $p < 0,05$  (при 5%-м уровне значимости). Средняя и стандартная ошибка средней ( $M \pm m$ ) выполнена для количественных переменных, для качественных переменных определены их доли.

## Результаты и обсуждение

Оказалось, что у всех больных с хронической интоксикацией органическими растворителями (ХИОР) до диагностики профессионального заболевания на протяжении 5–15 лет имели место хроническая постгеморрагическая ЖДА либо ЛДЖ, обусловленные гиперполименореей на фоне эндокринных нарушений. По поводу этого они периодически получали лечение ферропрепаратами и вновь продолжали контакт с ВПФ. У больных остальных групп, независимо от ВПФ, при анализе амбулаторных карт анемии не было, хотя у  $32,9\% - 69,0\%$  женщин определен ЛДЖ при нормальном уровне гемоглобина (Нв) –  $134,1 \pm 2,5$  г/л у больных с хронической свинцовой интоксикацией (ХСИ) и хронической интоксикацией ураном (ХИУ) и  $139,6 \pm 0,65$  г/л – с ХРИ и ВБ.

Гематологический синдром у всех больных с ХИОР и ХИУ характеризовался гипорегенераторной нормохромной анемией с лейкопенией и (или) тромбоцитопенией разной степени выраженности, подтвержденной депрессией кроветворения по данным стернальной пункции [2, 9, 13]. При ХСИ выявлены классическая гиперсидеремическая, гиперрегенераторная, гипохромная анемия со средним уровнем эритроцитов (Эр.) –  $3,30 \times 10^{12} \pm 0,65$ , Нв –  $90,1 \pm 3,7$  г/л, повышенным уровнем ретикулоцитов (Рет.)  $3,05 \pm 0,27\%$  и сывороточного железа (СЖ) –  $35,5 \pm 5,2$  мкмоль/л. Показатели периферической крови при ВБ и ХРИ были в пределах нормы (табл. 1).

Обследование больных с ХСИ, ХИОР, ХИУ в постконтактном периоде указывало на сохраняющиеся нарушения практически во всех ростках кроветворения [3, 4]. Так, при сатурнизме в  $65,0\%$  случаев определялась норморегенераторная нормохромная анемия легкой степени (Эр.  $3,23 \times 10^{12} \pm 0,78$ ; Нв  $106 \pm 3,4$  г/л) с уровнем ретикулоцитов  $1,25 \pm 0,06\%$ . У остальных средний уровень Нв соответствовал нижней границе нормы и составлял лишь  $120,5 \pm 2,3$  г/л. Остальные показатели гемограммы и СЖ оставались на нормальных цифрах (табл. 2). Поиск причины анемического синдрома, который изменил свой классический, свойственный для сатурнизма характер, не уточнил генез и этиологию и был расценен как специфический для ХСИ в отдаленном периоде. Кроме указанных гематологических изменений, у всех больных сохранялся астено-невротический синдром, выраженный в той или иной степени и характеризующийся периодами значительного ухудшения, синдром полинейропатии верхних и реже – нижних конечностей с той же тенденцией.

У  $85,0\%$  лиц с ХИОР также регистрировалась анемия почти при каждой госпитализации (1 раз в 1–2 года) со

Таблица 1

**Гематологические показатели у больных с профессиональными заболеваниями на момент диагностики**

Показатели	Профессиональные заболевания				
	ХСИ (n 20)	ХИОР (n 20)	ХИУ (n 10)	ХРИ (n 20)	ВБ (n 30)
Эр., $\times 10^{12}$	3,30±0,65	3,11±0,92	3,02±0,48	4,12±0,55	4,42±1,48
Нв, г/л	90,1±3,7	98,2±3,7	95,1±3,7	138,1±2,7	142,1±4,7
Цветовой показатель	0,75±0,05	0,92±0,07	1,01±0,05	0,92±0,04	0,90±0,09
Рет., %	3,05±0,27	0,52±0,07	0,63±0,03	1,05±0,28	1,07±0,32
Лейкоциты, $\times 10^9$	6,8±1,1	4,2±1,1	3,8±1,8	6,6±1,7	7,9±2,0
Тромбоциты, $\times 10^9$	213,0±21,4	156,0±21,4	173,0±11,8	225,0±19,4	229,0±11,5
СЖ, мкмоль/л	35,5±5,2	23,7±5,3	18,5±3,2	14,5±3,2	16,5±3,2

Таблица 2

**Гематологические показатели у больных с профессиональными заболеваниями в постконтактном периоде**

Показатели	Профессиональные заболевания				
	ХСИ (n 20)	ХИОР (n 20)	ХИУ (n 10)	ХРИ (n 20)	ВБ (n 30)
Эр., $\times 10^{12}$	3,23±0,78	3,32±0,34	3,21±0,95	3,32±0,83	4,33±0,65
Нв, г/л	106,3±3,4	109,0±3,7	98,5±10,3	107,8±3,8	136,1±0,5
Цветовой показатель	1,03±0,70	1,02±0,04	1,03±0,21	1,03±0,05	0,93±0,03
Рет., %	1,25±0,06	0,35±0,05	0,63±0,07	1,53±0,31	0,82±0,11
Лейкоциты, $\times 10^9$	5,1±0,6	3,3±0,7	4,2±0,7	4,0±0,59	6,7±0,8
Тромбоциты, $\times 10^9$	198,0±9,5	80,0±11,4	154,0±4,6	210,5±15,3	233,7±21,4
СЖ, мкмоль/л	13,8±3,1	15,4±2,4	17,2±3,2	16,2±3,4	20,3±2,1

средним значением Эр.  $3,32 \pm 0,34 \times 10^{12}$  и Нв  $109,0 \pm 3,7$  г/л и низким костномозговым ответом (уровень Рет.  $0,35 \pm 0,05\%$ ). У 55,0% больных отмечена склонность к лейкопении до  $3,3 \times 10^9 \pm 0,7$  ( $p < 0,05$ ) с клиникой иммунного дефицита и у 65,0% – тромбоцитопения до  $80,0 \times 10^9 \pm 11,4$  ( $p < 0,05$ ) без геморрагических проявлений (табл. 2).

Уровень СЖ соответствовал норме и составил у всех больных ХИОР  $15,4 \pm 2,4$  мкмоль/л. У 45,0% пациентов имел место синдром панцитопении, у 25,0% – сочетание анемии с лейкопенией, у 15,0% – анемии и тромбоцитопении. Наряду с гематологическими нарушениями, по-прежнему, имелись проявления вегетативно-сенсорной полинейропатии, преимущественно верхних конечностей и астено-невротические симптомы, характеризующиеся периодами значительного ухудшения.

Для всех больных с ХИУ характерно нестабильное состояние показателей периферической крови в виде транзиторного снижения тех или иных ее компонентов: у всех больных – гипорегенераторная норма-гипохромная анемия (Эр.  $3,21 \times 10^{12} \pm 0,95$ ; Нв  $98,5 \pm 10,3$  г/л, Рет.  $0,63 \pm 0,07\%$ ), наклонность к лейкопении у 75,0% (от  $3,6$  до  $5,5 \times 10^9$ ) и тромбоцитопении (до  $154,0 \times 10^9 \pm 4,6$ ). Диагностический поиск не позволял также объяснить другими причинами и механизмами указанные изменения в гематологических показателях. Показатели СЖ при этом оставались на нормальных цифрах. Перечисленные изменения расценены как проявления отдаленных последствий от действия урана. Вместе с тем практически у всех обследованных больных ХИУ в течение многих лет наблюдения сохранялся оссалгический, астенический, энцефалопатический синдромы с волнообразным течением [14]. У всех больных, контактирующих с гематотро-

ными факторами на протяжении всего срока наблюдения, сохранялся первичный процент утраты трудоспособности, что свидетельствовало о стабилизации всех клинико-лабораторных нарушений.

Следует отметить склонность к лейкопении и анемии у больных с ХРИ (группа сравнения), у которых в 35,0% случаев средний уровень Нв составил  $107,8 \pm 3,8$  г/л, а количество Эр.  $3,32 \times 10^{12} \pm 0,83$ . При этом в 40,0% средний уровень лейкоцитов не превышал  $4,0 \times 10^9 \pm 0,59$ . У остальных больных все показатели были в пределах референсных значений. Обращает на себя внимание то, что проявления поражения центральной нервной системы у больных с наличием гематологических изменений были более выраженными. У пациентов с ВБ сохранялись в той или иной степени ангиодистонический и полинейропатический синдромы при неизменных гематологических показателях периферической крови (табл. 2).

Таким образом, проведенные исследования свидетельствуют не только о неблагоприятном влиянии на систему кроветворения в период экспозиции с ВПФ гематотропного характера, являющимся основополагающим в диагностике профессиональных заболеваний, но и о долгосрочных нарушениях в системе гемопоэза, спустя много лет после прекращения контакта [5]. При этом состояние депрессии кроветворения, свойственное воздействию ароматических углеводородов и соединений урана, очевидно, сохраняет свой патогенез, о чем свидетельствует его нормохромный гипорегенераторный характер при отсутствии выявленных других причин указанных изменений. Стабильность гематологических нарушений не требовала проведения специальных исследований (стеральной пункции и трепанобиопсии), носящие в

данных случаях академический интерес. В то же время при ХСИ в длительном постконтактном периоде восстанавливается синтез порфиринов и гема и анемия не имеет тех специфических проявлений, которые присутствовали при первичной диагностике этой профессиональной патологии. Наличие сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний (гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца) как при ХСИ, так и при ХРИ не позволили однозначно определить другую этиологию и генез цитопенических синдромов и дали возможность высказать мнение о пролонгированном, долгосрочном токсическом влиянии ВПФ на гемопоэз. Выявлена прямая зависимость наличия гематологических изменений от первичной степени тяжести профессионального заболевания. На протяжении последних 40 лет не зарегистрировано ни одного случая профессионального заболевания крови (гемобластоз, апластическая и гемолитическая анемия), что указывает на определенные достижения в медицинском обслуживании рабочих, находящихся в контакте с ВПФ. Важность полученных данных, немногочисленность обследованного контингента, отсутствие подобных литературных данных свидетельствуют о необходимости продолжения начатого поиска выявляемых гематологических изменений и их оптимальной коррекции.

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов при написании статьи.*

## Литература

- Зорина Л.А., Соркина Н.С. Профессиональные заболевания с преимущественным поражением системы крови // Руководство по профессиональным заболеваниям. – М.: Медицина, 1983. – Т. 1. – С. 87–125.
- Зюбина Л.Ю., Шпагина Л.А., Паначева Л.А. Отдаленный гематотропный эффект производственного экспонирования к урану и органическим растворителям // Материалы II Всерос. съезда врачей-профпатологов. – Ростов-на-Дону, 2006. – С. 147–149.
- Зюбина Л.Ю., Шпагина Л.А., Паначева Л.А. Характеристика производственно обусловленных гемопатий и профессиональных заболеваний крови // Матер. III Всерос. съезда врачей-профпатологов. – Новосибирск, 2008. – С. 37–45.
- Зюбина Л.Ю., Шпагина Л.А., Паначева Л.А. и др. Особенности гематологического синдрома в отдаленном периоде хронических токсико-химических интоксикаций // Матер. III Всерос. съезда врачей-профпатологов. – Новосибирск, 2008. – С. 244–245.
- Зюбина Л.Ю., Шпагина Л.А., Паначева Л.А. Производственно обусловленные гемопатии и профессиональные заболевания крови // Медицина труда и пром. экология. – 2008. – № 11. – С. 15–19.
- Иванов Н.Р., Ильина В.А. Изучение состояния красной крови у работниц радиоэлектронной промышленности // Принципы организации гематологической помощи. Тезисы докладов конференции гематологов РСФСР. – Л., 1987. – С. 259–260.
- Лосева М.И., Шпагина Л.А., Сухаревская Т.М. и др. Эколого-производственные аспекты гемопатий // Журн. клинической и экспериментальной медицины. – 2004. – № 1–2. – С. 150–156.
- Лосева М.И., Шпагина Л.А., Третьяков С.В. и др. Патоморфоз и эпидемиологическая эволюция болезней внутренних органов при воздействии производственных факторов // Журн. клинической и экспериментальной медицины. – 2005. – № 1–2. – С. 89–98.
- Паначева Л.А., Шпагина Л.А., Зюбина Л.Ю. Эколого-производственные аспекты формирования опухолевых заболеваний кроветворной ткани и гемопатий // Бюллетень научного совета. Медико-экологические проблемы работающих. – 2006. – № 2. – С. 72–77.
- Рашевская А.М., Зорина Л.А. Профессиональные заболевания системы крови химической этиологии. – М.: Медицина, 1968. – 294 с.
- Соколов В.В., Грибова И.А., Зорина Л.А. Частота анемий у лиц, работающих в контакте с низкими концентрациями токсических веществ // Советская медицина. – 1979. – № 7. – С. 73–78.
- Соркина Н.С., Измерова Н.И., Иванова Л.А. и др. Профессиональные заболевания, вызываемые воздействием химических веществ // Профессиональная патология: национальное руководство / под ред. Н.Ф. Измерова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – С. 158–186.
- Шпагина Л.А., Зюбина Л.Ю., Паначева Л.А. и др. Характеристика анемического синдрома в условиях длительного производственного контакта с органическими растворителями // Медико-социальная реабилитация работающих и пострадавших на производстве и охрана здоровья работающего населения : матер. конф. – Новосибирск, 2005. – С. 216–217.
- Шпагина Л.А., Паначева Л.А., Зюбина Л.Ю. Особенности гематологического синдрома при производственном воздействии соединений урана // Профессия и здоровье : матер. IV Всерос. конгресса. – 2005. – С. 315–316.

*Поступила 27.10.2016*

## Сведения об авторах

**Зюбина Лариса Юрьевна**, докт. мед. наук, профессор кафедры госпитальной терапии и медицинской реабилитации ФГБОУ ВО “Новосибирский медицинский университет” Минздрава России.

Адрес: 630091, г. Новосибирск, Красный проспект, 52.  
E-mail: zyubnalarisa@ngs.ru.

**Паначева Людмила Алексеевна**, докт. мед. наук, профессор кафедры госпитальной терапии и медицинской реабилитации ФГБОУ ВО “Новосибирский медицинский университет” Минздрава России.

Адрес: 630091, г. Новосибирск, Красный проспект, 52.  
E-mail: LAP232@yandex.ru.

**Шпагина Любовь Анатольевна**, докт. мед. наук, профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии и медицинской реабилитации ФГБОУ ВО “Новосибирский медицинский университет” Минздрава России.

Адрес: 630091, г. Новосибирск, Красный проспект, 52.  
E-mail: mkb-2@yandex.ru

**Зуева Марина Алексеевна**, канд. мед. наук, ассистент кафедры госпитальной терапии и медицинской реабилитации ФГБОУ ВО “Новосибирский медицинский университет” Минздрава России.

Адрес: 630091, г. Новосибирск, Красный проспект, 52.  
E-mail: marinazb@rambler.ru.