

УДК 616–003.215

Зюбина Л.Ю., Паначева Л.А., Шпагина Л.А., Карева Н.П., Котова О.С., Зуева М.А., Горобей А.М., Камнева Н.В.

ЭВОЛЮЦИОННЫЕ ОСОБЕННОСТИ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ СИНДРОМОВ ЗАБОЛЕВАНИЙ КРОВИ ОТ ВОЗДЕЙСТВИЯ ВРЕДНЫХ ПРОИЗВОДСТВЕННЫХ ФАКТОРОВ

ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Красный пр-т, 52, Новосибирск, Россия, 630091

Представлены эволюционные изменения производственно-обусловленных неспецифических и специфических гематологических синдромов, профессиональных хронических интоксикаций и заболеваний системы крови, возникающих при контакте с различными вредными производственными факторами (ВПФ), преимущественно гематотропными, в зависимости от стажа работы. Дана гематологическая характеристика специфических производственно-обусловленных дисмикрэлементозов и профессиональных хронических интоксикаций во время первичной диагностики и в постконтактном периоде. Выявлено снижение профессиональных хронических химических интоксикаций и заболеваний крови от гематотропного производственного влияния.

Ключевые слова: эволюция; профессиональные заболевания крови; хроническая интоксикация органическими растворителями; анемический синдром; гематологические синдромы

Для цитирования: Зюбина Л.Ю., Паначева Л.А., Шпагина Л.А., Карева Н.П., Котова О.С., Зуева М.А., Горобей А.М., Камнева Н.В. Эволюционные особенности гематологических синдромов заболеваний крови от воздействия вредных производственных факторов. *Мед. труда и пром. экол.* 2019. 1: 45–50. <http://dx.doi.org/10.31089/1026-9428-2019-1-45-50>

Для корреспонденции: Зюбина Лариса Юрьевна, проф. каф. госпитальной терапии и медицинской реабилитации НГМУ, а-р мед. наук. E-mail: zyubinalarisa@ngs.ru

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Larisa Yu. Zyubina, Lyudmila A. Panacheva, Lyubov A. Shpagina, Nina P. Kareva, Olga S. Kotova, Marina A. Zueva, Alena M. Gorobey

EVOLUTIONARY PECULIARITIES OF HEMATOLOGICAL SYNDROMES AND BLOOD DISEASES FROM EXPOSURE TO OCCUPATIONAL HAZARDS

Novosibirsk State Medical University, 52, Krasnyi ln, Russia, Novosibirsk, 630091

The article presents evolutionary changes in occupationally related nonspecific and specific hematologic syndromes, occupational chronic intoxications and blood diseases due to contact with various occupational hazards mostly hematotropic ones, depending on length of service. The presented hematologic characteristics cover specific occupationally related microelement disorders and occupational chronic intoxications during primary diagnosis and in post-contact period. Findings are less occupational chronic chemical intoxications and blood disorders due to hematotropic occupational influences.

Key words: evolution; occupational blood diseases; chronic intoxication with organic solvents; anemic syndrome; hematologic syndromes

For citation: Zyubina L.Yu., Panacheva L.A., Shpagina L.A., Kareva N.P., Kotova O.S., Zueva M.A., Gorobey A.M. Evolutionary peculiarities of hematological syndromes and blood diseases from exposure to occupational hazards. *Med. truda i prom. ekol.* 2019. 1: 45–50. <http://dx.doi.org/10.31089/1026-9428-2019-1-45-50>

For correspondence: Larisa Yu. Zyubina, professor of inpatient therapy and medical rehabilitation of Novosibirsk State Medical University, Dr. Med Sci. E-mail: zyubinalarisa@ngs.ru

Sponsorship: The study had no sponsorship.

Conflict of interests: The authors declare no conflict of interests.

Своевременное выявление и эффективное лечение профессиональных (ПЗ) и производственно-обусловленных заболеваний (ПОЗ) являются ключевыми факторами снижения негативного влияния вредных условий труда на общественное здоровье и трудовые ресурсы РФ [1]. Об этом свидетельствует тенденция к снижению в 2014–2016 гг. показателей профессиональной заболеваемости от 1,74 до 1,47 на 10 тыс. работников. Тем не менее, эти цифры варьируются, достигая в 18 регионах РФ высоких показателей, например, в Кемеровской области — 13,2, в Республике Хакасии — 11,3, Республике Коми — 9,47 на 10 тыс. работающих. Последнее, вероятно, связано с указанным в Государственном докладе Роспотребнадзора за 2016 г. ростом на 1,97% числа предприятий с неудовлетворительной санитарно-эпидемиологической обстановкой при одновременном снижении производств с удовлетворительными и

крайне неудовлетворительными условиями труда [2]. В связи с этим профессиональный риск сохраняет свое отрицательное влияние на здоровье работающих.

Совершенствование технологических достижений, законодательных документов, гигиенических нормативов, совершенствование организации профслужбы в последние годы инициировало прекращение роста ПЗ. Увеличение числа отделений профилактики, позволяющих оптимизировать отбор лиц, поступающих на работу с ВПФ, проведение периодических медицинских осмотров (ПМО) работающих в этих условиях с обязательным участием в них специалистов, прошедших подготовку по медицине труда, согласно приказу МЗ РФ от 12.04.11г. №302н, повысило раннюю диагностику ПЗ до 61,6% по сравнению с таковой по обращаемости (38,4%). Некоторые отделения профилактики, наряду с профцентрами,

осуществляют необходимую диспансеризацию и лечение больных с ПЗ после их трудоустройства или выхода на пенсию, что улучшает состояние, качество жизни и повышает ее продолжительность. Примером такого предметного медицинского обслуживания является отделение профилактики городского профцентра в составе ГБУЗ НСО МКБ №2, позволяющее успешно решать не только практические задачи (раннее выявление ПОЗ и ПЗ, динамическое наблюдение), но и научные, изучая особенности формирования и эволюционные изменения производственно-обусловленной и профессиональной патологии, что является одним из приоритетных направлений в области медицины труда [1].

Вместе с указанными достижениями следует обратить внимание на недостаточную осведомленность врачей-интернистов и профпатологов в вопросах эволюции патоморфоза ПОЗ и ПЗ в условиях распространенных современных факторов риска соматических заболеваний и новых производственных факторов (многофакторность, суммация малых доз и др.).

Данные исследования касаются преимущественно тех ВПФ, которые могут вызывать различные изменения со стороны системы гемопоза: химические факторы гематотропного действия, ионизирующее излучение, электромагнитные излучения (ЭМИ). Согласно Государственному докладу «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в РФ в 2016 г.», распространенность «интоксикаций» в РФ, под которыми подразумеваются и заболевания от воздействия химических факторов, занимает 4-е место, составляя в структуре ПЗ 6,98%, при этом более 2/3 случаев, очевидно, приходится на острые и, преимущественно, хронические интоксикации (на флюороз — 21,7% и 56,4% — на другие заболевания) [2]. За предыдущие годы в этих документах имеется подобная информация без особой динамики и, главное, без детализации ПЗ из категории «другие заболевания», что свидетельствует об отсутствии за последние годы эпидемиологической характеристики хронических интоксикаций по РФ, хотя в отдельные годы имеются сведения о распространенности хронических химических интоксикаций: в РФ в 2007 г. — 14,5%, в Ульяновской области в 2015 г. — 2,8% при общей профзаболеваемости от 1,71 до 4,91 на 10 тыс. населения [3,4].

Следует обратить внимание на то, что благодаря принятым законодательным документам в РФ, в последние десятилетия значительно ограничен контакт с особо опасными ВПФ (например, с бензолом и его гомологами) с практическим исключением женщин, которые составляют 57% контактирующих с ними. Однако, по данным исследования GBD [4], во всем мире уровень воздействия гематотропных токсикантов за период с 1990 по 2016г. не только не снизился, но даже увеличился [5]. Так, ВОЗ свидетельствует, что уровень бензола на производствах в среднем возрас на 24,5% (от 18,2% до 38,8%) с 0,77 до 0,76 SEVs (суммарный уровень экспозиции), мышьяка — на 12,94% (от 4,14% до 20,24%) с 0,91 до 1,02 SEVs [5]. По данным исследования G.D. Nielsen и соавторов [5] из Дании (страна с самой высокой профессиональной заболеваемостью (40%), по сравнению с США (25%), Финляндией (13%), Германией (3,5%) и РФ (1%) на 2014 г.), профессиональная экспозиция бензола обуславливает в среднем 83 870 (от 25 510 до 138 490) дней потерянной здоровой жизни (DALYs), а формальдегида, являющегося фактором риска лимфопролиферативных заболеваний, — 46 930 (от 38 810 до 56990) DALYs [6].

Учитывая совершенствование технологических процессов и улучшение обслуживания лиц, экспонированных к гематотропным ВПФ, не вызывает сомнения, что многие хронические ПОЗ и ПЗ проходят определенную эволюцию патоморфоза, течения, клинических и параклинических проявлений по сравнению с 1960–1980 гг. Возможно, с этим связано снижение в последние годы числа женщин, имеющих ПЗ (с 21,8% до 19,7% случаев), работавших на производствах с токсико-химическими факторами [3].

Изменения высокопролиферативной системы крови являются частью механизма взаимодействия организма с ВПФ и включают: 1) производственно-обусловленные неспецифические, не зависящие от характера химических веществ реакции; 2) производственно-обусловленные специфические реакции, 3) специфическое прямое гематотоксическое действие на те или иные звенья гемопоза с формированием хронических интоксикаций и профессиональных гематологических заболеваний. Неспецифические, неустойчивые гематологические реакции периферической крови в виде транзиторно протекающего нейтрофильного лейкоцитоза с лимфопенией, эозинофилопенией, ретикулоцитоза характерны для раннего периода контакта (до 3–5 лет), являясь неотъемлемой частью адаптивных процессов под влиянием вредного производственного стресса. Одновременно с этим могут возникать функциональные изменения и со стороны нервной и эндокринной системы, что является важным при проведении дифференциального диагноза возникающих гематологических проявлений [7]. Неспецифические лейкомоидные реакции могут появляться от различных ВПФ и не обязательно связаны с производственным гематотропным влиянием. Например, вышеописанные изменения в лейкограмме могут возникать при контакте с вибрацией в 10–15% случаев, с перенапряжением — в 5%–7% [8], с производственной пылью — в 18–20% [3,8].

Сведения в литературе о неспецифических реакциях у рабочих вредных производств крайне немногочисленны. В то же время имеются указания на различные функциональные изменения в клетках периферической крови (меняется уровень внутриклеточного гликогена, миелопероксидазы, кислой и щелочной фосфатазы, перекисного окисления липидов (ПОЛ), антиоксидантных ферментов в нейтрофилах и лимфоцитах) у сельхозработников, рабочих нефтехимической промышленности (ароматические углеводороды) даже в ранний стажевой период (0–5 лет), усугубляясь по мере нарастания стажа, особенно после 10 лет [9–12]. Как утверждают авторы, эти неспецифические признаки «могут являться донозологическими критериями истощения компенсаторно-восстановительных процессов в организме и предпосылками для формирования» ПОЗ и ПЗ, что не могло не отразиться на морфологических (не указанных авторами) характеристиках периферической крови. Г.Г. Бадамшина и соавторы [12] выявили высокую органо-производственно-обусловленную патологию многих систем при стаже до 10 лет у рабочих, экспонированных к химическим ВПФ (ароматические углеводороды, оксиды олефинов — 2–3 класс опасности), что также не может не отразиться на гемопозитической системе неспецифической или специфической реакцией [13].

Динамическое наблюдение за больными, имеющими неспецифические гематологические реакции в первые годы контакта с ВПФ, свидетельствует, что по характеру и частоте они менее всего претерпели эволюцию и часто описываются как изменения функционального состояния клеток периферической крови при цитохимическом исследовании

современными методами углубленного изучения содержания в них сукцинат-, лактатдегидрогеназы, кислой фосфатазы, ферментных и неферментных антиоксидантов, ПОА [3,13]. Несмотря на то, что выявляемые гематологические изменения носят неспецифический характер, каждый раз требуется тщательный дифференциальный диагноз с патологией, не обусловленной ВПФ, при которых возможны патогномичные качественные и количественные нарушения со стороны гемопоэза. Этим должны руководствоваться врачи при оценке состояния рабочих на всех этапах медицинского обслуживания (ПМО, профцентр, профотделение, районный профпатолог).

В более поздние периоды контакта с химическими гематотропными ВПФ (6–10 лет — период мнимого благополучия) и в период дезадаптации в условиях высокого профессионального риска ПЗ (спустя 10 лет) могут возникать специфические реакции в периферической крови, являясь производственно-обусловленными и соответствующими конкретному вредному фактору. Они чаще характеризуются наиболее стойкими лейкомоидными реакциями эозинофильного, нейтрофильного, лимфоцитозного типа. Известно, что профессиональные сенситизаторы типа хрома, никеля, формальдегида, урана, урсоло, пылегазовых, органических частиц (древесина, зерновые, шерсть, микробы, вирусы и др.), бензола, его гомологов и других ксенобитов, активизирующие макрофагально-лимфоцитарную систему приводят к развитию гематологических синдромов [3,8,10]. Многие из ВПФ органического состава вызывают сенсibilизацию и характеризуются лейкомоидным ответом эозинофильного ряда. Описаны лейкомоидные реакции миелоидного характера при контакте с промышленными аэрозолями раздражающего и фиброгенного действия, лимфоцитозного типа — при воздействии биологических факторов среди медицинских работников (инфекционистов, фтизиатров), биологов, лаборантов, дояров вследствие активации защитной иммунной системы [7,8,14]. Н.Ф. Кушнерова и соавторы [8] выявили у анестезиологов при стаже 7–10 лет лимфоцитопению, эозинофилопению и нейтрофилез с повышенным индексом интоксикации до $0,72 \pm 0,04$ при норме $0,49 \pm 0,05$ как специфические гематологические изменения под влиянием наркозной смеси, йода и других химических веществ в результате снижения защитных функций организма [12].

Среди наиболее значимых специфических производственно-обусловленных гематологических нарушений описана дизмикрoэлементная недостаточность, преимущественно, эссенциального железа. Следует отметить, что в последние годы в профпатологии эти изменения участились, что обусловлено высокой распространенностью дефицита железа (ДЖ) в организме в целом среди населения РФ (преимущественно у женщин репродуктивного возраста), независимо от места работы. Так, если в 1980–90-х гг. латентный дефицит железа (ЛДЖ) и железodefицитная анемия (ЖДА), по данным этих исследований и других авторов, в РФ составляли 17,6–19,7%, то в настоящее время число женщин с ЛДЖ в целом выросло до 24,7–28,5%, а с ЖДА от 7–12% до 11,5–18,6%, соответственно [8,15]. Это гипотетически не могло не отразиться на эпидемиологии дизмикрoэлементоза среди работающих женщин, особенно в условиях контакта с гематотропными факторами. В 80–90-х годах у обследованных 477 маляров-женщин промышленного предприятия г. Новосибирска в возрасте $38,8 \pm 3,5$ года, имеющих контакт с ароматическими углеводородами на протяжении 5–10 лет, ЛДЖ был выявлен в 25,1% случаев по

сравнению с 17,8% среди 258 женщин, контактирующих с ВПФ не гематотропного свойства (физический фактор, фактор перенапряжения), а ЖДА — у 35,8% и 3,3–5,8% соответственно.

К сожалению, при отборе в профессию не проводится исследование показателей феррокинетики (сывороточное железо (СЖ), общая железосвязывающая способность (ОЖСС), коэффициент насыщения трансферрина (КНТ), а тем более запасный фонд — ферритин), в связи с чем женщины с ЛДЖ начинают контактировать с ВПФ. На ПМО также не предусмотрена диагностика ЛДЖ и лишь когда снижается уровень гемоглобина и диагностируется анемия, тогда пациенты подвергаются углубленному обследованию и диагностируется, преимущественно, ЖДА. При динамическом исследовании практически у всех лиц с ЛДЖ на протяжении следующих 3–5-лет работы у 16,2% из 25,1% произошла трансформация в ЖДА, что было обусловлено наличием оккультного хронического кровотечения в виде гиперполименорреи (у 84,2% женщин), которая имела место и до контакта с ВПФ, а в условиях токсико-химического влияния клинически становится более выраженной или возникает впервые. Доказано, что дисфункциональные маточные кровотечения или гиперполименоррея связаны с одновременными изменениями в эндокринной системе, независимо от характера ВПФ (физический, химический, перенапряжения) [7,8]. Как ЛДЖ, так и ЖДА в период адаптации и стабилизации организма к ВПФ имели типичный клинко-гематологический характер с сидеропенией (извращением вкуса, ломкостью ногтей, астенизацией), гипохромией, анизо-пойкилоцитозом, микроцитозом за счет пониженного диаметра эритроцитов (Эр), норморегенерацией, снижением уровня общего СЖ, КНТ, ферритина и увеличением уровня ОЖСС.

По мере продолжающейся экспозиции с производственными факторами, при стаже более 6 лет ($10,6 \pm 2,3$ года) и при кратковременных гематологических ремиссиях ЖДА происходила патоморфоз анемии. При этом клинко-морфологические черты ЖДА сохранялись лишь у 37,4% обследованных, тогда как у остальных 62,6% женщин анемия приобретала новые клинко-морфологические черты — чаще становилась нормохромной, гипорегенераторной, нормоцитарной, со снижением функции трансферрина, что является патогномичным для картины токсического влияния на костный мозг. В итоге, спустя еще $5,6 \pm 1,8$ года (общий стаж 10–16 лет) работы на прежнем месте в 36,2% случаев ЖДА сочеталась с отдельными признаками токсической анемии и синдромом перераспределения железа (СПЖ) в запасный фонд с повышением уровня ферритина до $210,5 \pm 3,9$ нг/мл. У 10,8% женщин формировалась анемия с высоким риском токсического повреждения гемопоэза и у 15,8% — впервые хроническая интоксикация органическими растворителями.

Таким образом, у 15,8% наблюдаемых женщин на основании новых характеристик анемического синдрома (нормохромная, гипорегенераторная с наклоном к макроцитозу и увеличению числа уродливых форм эритроцитов, перераспределительный дефицит железа в запасный фонд, высокий уровень ферритина, сохраненная активация выработки эритропоэтина до $19,4 \pm 1,05$ мМЕ/л) в сочетании с транзитной лейкопенией (у 41,6% со средним уровнем лейкоцитов $3,5 \pm 2,1 \times 10^9$) и реже — тромбоцитопенией (у 32,1% женщин) и снижением клеточного состава костного мозга (и особенно клеток эритропоэза до 11,4%), была диагностирована хроническая интоксикация органическими растворителями (ХИОР) [8].

В 2009 г. по данным ПМО среди 225 женщин, находящихся в контакте с производственными химическими факторами разных производств (органическими и неорганическими углеводородами, свинцом, оловом, бензином, ртутью и др.), транзиторная ЖДА диагностирована и доказана несколько чаще — в 38,5% случаев с преобладанием легкой степени тяжести. Пролонгированное наблюдение в течение 8 лет, по результатами ПМО и обследования в условиях городского профцентра ГБУЗ НСО ГКБ№2 (185 женщин из 225), показало, что лишь из 115 женщин-малая у 4-х диагностирована ХИОР (в 2014–2017 гг.), что составило 3,5% по сравнению с 15,8% в прежние годы. У остальных женщин, имеющих контакт со свинцом, оловом, бензином, классических признаков хронических интоксикаций не обнаружено. При этом постгеморрагическая ЖДА у работниц сохраняла свои классические клинико-морфологические признаки, чаще определялась в стадии ремиссии, что свидетельствует об оптимизации лечения железодефицитных состояний (ЖДС).

Таким образом, несмотря на рост ЖДА в женской популяции в целом и среди экспонированных с гематотропными ВПФ ее трансформация в токсическую анемию, свойственную для ХИОР, произошла реже в 4,5 раза. Эта положительная эволюция свидетельствует о своевременной, ранней диагностике и улучшении лечения ДЖ, позволившие компенсировать клинико-гематологические проявления ЖДС и предотвратить более частое формирование ХИОР. Следует отметить рост хронических профессиональных интоксикаций в РФ к 2007 г. до 8,04% случаев против 7,6% в 2006 г. и 8,1% — в 2005 г. [16].

Обращает на себя внимание то, что отсутствуют исследования, касающиеся эволюционных особенностей современного течения и гематологического синдрома у лиц с ХИОР, хронической свинцовой интоксикацией (ХСИ), хронической интоксикацией ионизирующим излучением, в частности, ураном (ХИУ) в постконтактном периоде. Проведенное впервые изучение клинико-морфологической характеристики у 74 больных с перечисленными выше интоксикациями позволяет описать эту динамику спустя 15,2±5,6 года (15–25 лет) после первичной диагностики заболеваний с 30–70% утраты профессиональной деятельности, свидетельствующей о выраженных клинико-лабораторных изменениях и их не раннем выявлении. Трудовой стаж на период диагностики составил 15,7–23,0 года. Средний возраст постконтактных больных был 65,9±11,2 года. После прекращения контакта пациенты неоднократно ежегодно госпитализировались в отделение профпатологии, получали санаторно-курортное лечение и, несмотря на это изменения гемограммы отражали нарушения практически во всех ростках кроветворения и носили транзиторный, но торпидный характер. У 21 больного с сатурнизмом в 63,2% случаев определялась норморегенераторная нормохромная анемия легкой степени (Эр. $3,5 \times 10^{12} \pm 0,55$; Нв $107 \pm 2,3$ г/л) с уровнем ретикулоцитов $1,3 \pm 0,06\%$ и эритроцитов с базофильной зернистостью $4,7 \pm 0,6 \times 10^4$ в сочетании с астено-невротическим синдромом и синдромом полинейропатии верхних и (реже) нижних конечностей. У остальных средний уровень гемоглобина соответствовал нижней границе нормы и составлял лишь $125,5 \pm 2,3$ г/л.

При ХИОР в 78% случаев (43 больных) также регистрировалась нормохромная анемия (1 раз в 1–2 года) со средним уровнем Эр. $3,2 \times 10^{12} \pm 0,3$ и Нв $107,0 \pm 1,7$ г/л, с низким костномозговым ответом (уровень ретикулоцитов $0,43 \pm 0,05\%$). У 51,0% больных отмечена склонность к лейкопении до $3,5 \pm 1,1 \times 10^9$ с клиникой иммунного дефицита, а

также тромбоцитопения на уровне $91,0 \pm 10,3 \times 10^9$ в 65,0% случаев без каких-либо геморрагических проявлений, что значительно чаще, чем на момент диагностики ПЗ. Остальные показатели гемограммы и данные обмена железа оставались в пределах нормативных значений, не определялся СПЖ, о чем свидетельствует средний уровень ферритина — $104,5 \pm 10,3$ нг/мл. Семи женщинам с панцитопенией с их добровольного согласия проведена трепанобиопсия, по результатам которой констатируется, по-прежнему, сужение клеточного субстрата, увеличение очагов жировой ткани, сужение красного ростка до $17,8 \pm 2,1\%$ и увеличение числа лимфоидных клеток до $15,1 \pm 2,1\%$. Отмечено также снижение уровня эритропоэтина до $9,2 \pm 1,02$ мМЕ/мл при среднем уровне скорости клубочковой фильтрации, равном 79,6 мл/мин, и наличии хронической болезни почек С2 в виде гипертонической нефропатии.

Для 10 человек, имеющих ХИУ, характерно также нестабильное состояние показателей периферической крови в виде периодического снижения тех или иных ее компонентов: у всех больных — гипорегенераторная нормогипохромная анемия (Эр. $3,2 \pm 0,95 \times 10^{12}$; Нв $98,5 \pm 10,3$ г/л, уровень ретикулоцитов $0,6 \pm 0,07\%$), склонность к лейкопении у 75,0% (от $3,6$ до $5,5 \times 10^9$) и тромбоцитопении (до $154,0 \pm 4,6 \times 10^9$). Диагностический поиск не позволил указанные изменения в гемограммах объяснить другими причинами и механизмами. При этом показатели СЖ оставались в пределах нормальных цифр. Указанные изменения расценены как проявления отдаленных последствий от воздействия соединений урана. Вместе с тем практически у всех обследованных больных с ХИУ в течение многих лет наблюдения сохранялся оссалгический, астенический, энцефалопатический синдромы с волнообразным течением [17,18]. У всех пациентов, контактирующих с гематотропными факторами на протяжении всего срока наблюдения, сохранялся первичный процент утраты трудоспособности, что свидетельствовало о стабилизации клинико-лабораторных нарушений.

Таким образом, приведенные исследования свидетельствуют не только о неблагоприятном влиянии на систему кроветворения в период экспозиции с ВПФ гематотропного характера, но и о долгосрочных нарушениях в ней спустя много лет после прекращения контакта [3,4]. При этом состояние депрессии кроветворения при ХИОР, очевидно, мало подвергается эволюции, сохраняя свой патогенез, тогда как при ХСИ в постконтактном периоде восстанавливается синтез порфиринов и гема, а имеющийся цитопенический синдром, очевидно, свидетельствует о пролонгированном, долгосрочном токсическом влиянии свинца на систему гемопоэза.

Впервые описанные болезни крови профессиональной этиологии в условиях контакта с бензолом и его гомологами [3,19] не утратили своего значения и в настоящее время, как и раскрытые патогенетические механизмы их формирования (депрессии и подавления пролиферации костного мозга). Сложившаяся эпидемиологическая ситуация, очевидно, является проявлением, с одной стороны, совершенствования условий труда, но с другой, — недостаточной настороженностью врачей в отношении изменений в гемопоэтических органах.

Согласно последним опубликованным данным, бензол подавляет пролиферацию костномозговых клеток-предшественников и вызывает депрессию кроветворения за счет дисрегуляции метилирования генов (общее гипометилирование и гиперметилирование отдельных генов-промотеров) и снижения уровня ряда микро-РНК (miRNA–

451a, miRNA-486-5p и miRNA-126-3p), участвующих в регуляции пролиферации клеток эритроидного ряда [20]. Метаболит бензола 1,4 — бензохинон — индуцирует апоптоз клеток, модифицируя активность регуляторных молекул. Ключевые механизмы этого эффекта — реакции, ассоциированные с полимеразой полиАДФ-рибозы-1, снижение экспрессии bcl-2 и увеличение miR-34a [9,10,12,13,21]. Онкогенное действие бензола связано с повреждением и нарушением процессов репарации и стабильности ДНК [14,17,18,22]. При воздействии даже низких доз бензола наблюдались гиперактивация систем репарации ДНК — увеличение триметилирования лизинов гистонов (H3K4me3-модификации) и последующее увеличение транскрипции генов ответа на повреждение ДНК (CRY1, ERCC2, TP53) [23].

Возвращаясь к клиническим аспектам медицины труда, гематологические ПЗ от воздействия гематотропных ВПФ не могут быть исключены из списка профпатологии. Более того, следует помнить, что производственные Гбл, АА, ГА, МДС, хроническая лучевая болезнь, ГБП характеризуются некоторыми особенностями, отличающимися от аналогичных непрофессиональных нозологий. Таковыми являются наличие продолжительного прелейкозного, предапластического периода в виде лейко- и/или эритро- и/или тромбоцитопении, что требует обязательного анализа амбулаторной карты с результатами ПМО или самообращения, малоклеточного костномозгового кроветворения с невысокой, не тотальной бластемией, периферической лейкопенией, также с умеренным числом бластных клеток в лейкограмме. В остальном клинико-лабораторной картина соответствует заболеваниям крови непрофессионального генеза.

Заключение. Таким образом, производственно-обусловленные неспецифические и специфические гематологические синдромы, хронические химические интоксикации от воздействия гематотропных факторов и профессиональные заболевания крови за последние 2–3 десятилетия приобрели эволюционные изменения. Они носят различный патогенетический характер и имеют свои клинико-морфологические особенности, знание которых необходимо для ранней диагностики и своевременного предупреждения формирования ПЗ. Положительная динамика профессиональных гематологических заболеваний в виде снижения профессиональных хронических интоксикаций и профзаболеваний крови (лейкозы, АА, МДС, ГА, ГБП и др.) свидетельствуют об улучшении медицинского обслуживания работающих во вредных производственных условиях. В тоже время необходимы серьезные научные исследования в области профессиональной гематологии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Измеров Н.Ф., Бухтияров И.В., Прокопенко Л.В., Шиган Е.Е. Реализация глобального плана действий ВОЗ по охране здоровья работающих в Российской Федерации. *Мед. труда и пром. экол.* — 2015; (9): 4–10.
2. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2016 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; 2017.
3. Шаповал Н.С., Фомин М.Н., Лукьянчикова М.Н., Захарченко И.Ю. Состояние профессиональной заболеваемости в Ульяновской области (итог 20-летней работы Областного центра профпатологии). *Мед. труда и пром. экол.* 2015; 5: 43–8.
4. GBD 2016 Risk Factors Collaborators. Global, regional, and national comparative risk assessment of 84 behavioural, environ-

mental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet.* 2017; 390 (10100): 1345–422.

5. Nielsen G.D., Larsen S.T., Wolkoff P. Re-evaluation of the WHO (2010) formaldehyde indoor air quality guideline for cancer risk assessment. *Arch. Toxicol.* 2017; 91 (1): 35–61.

6. Ланин Д.В., Зайцева Н.В., Долгих О.В. и др. Состояние иммунной и эндокринной системы у женщин, работающих на производстве активированных углей. *Мед. труда и пром. экол.* 2013; 3: 11–5.

7. Зюбина Л.Ю., Шпагина Л.А., Паначева Л.А. Производственно-обусловленные гемопатии и профессиональные заболевания крови. *Мед. труда и пром. экол.* 2008; 11: 15–9.

8. Кушнерова Н.Ф., Мерзляков В.Ю., Фоменко С.Е. и др. Профилактика стрессовых нарушений у медицинских работников. *Мед. труда и пром. экол.* 2012; 6: 44–8.

9. Бакиров А.Б., Дубинина О.М., Хунсутдинова Н.Ю. *Токсикология продуктов нефтехимической промышленности.* Ч. 2. Ароматические углеводороды: пособие для врачей. Уфа; 2010.

10. Камилов Р.Ф., Ханов Т.В., Кудрявцев В.П. и др. Свободнорадикальное окисление и антиоксидантная защита при воздействии органических растворителей в производстве. *Клин. лаб. диагностика.* 2009; 1: 9–13.

11. Масыгутова Л.М., Бакиров А.Б., Бадамшина Г.Г., Гимранова Г.Г. Особенности внутриклеточного метаболизма у работников сельского хозяйства. *Мед. труда и пром. экол.* 2013; 3: 27–31.

12. Бадамшина Г.Г., Каримова Л.К., Ткачева Т.А. и др. Оценка комбинированного воздействия вредных веществ на состояние здоровья работников нефтехимических и химических производств. *Мед. труда и пром. экол.* 2013; 4: 5–10.

13. Павлов А.Д., Морщакова Е.Ф. *Регуляция эритропоэза.* М.: Медицина; 2016.

14. Егоров А.П., Бочкарев В.В. *Кроветворение и ионизирующая радиация.* М.: Государственное издательство медицинской литературы; 2014.

15. Зюбина Л.Ю., Паначева Л.А., Шпагина Л.А., Зуева М.А. Отдаленные гематологические синдромы у больных с профессиональными заболеваниями от воздействия вредных гематотропных факторов. *Сибирский медицинский журнал.* 2017; 2: 52–5.

16. 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: 158–86.

17. Рашевская А.М., Зорина Л.А. *Профессиональные заболевания системы крови химической этиологии.* М.: Медицина; 1968.

18. Sun P., Guo X., Chen Y. et al. GaoAVNN3, a potential novel biomarker for benzenetoxicity, is involved in 1,4-benzoquinone induced cell proliferation. *Environ Pollut.* 2018; 233: 323–30.

19. Liang B., Chen Y., Yuan W. et al. Down-regulation of miRNA-451a and miRNA-486-5p involved in benzene induced inhibition on erythroid cell differentiation in vitro and in vivo. *Arch. Toxicol.* 2018; 92 (1): 259–72.

20. Xiong F., Li Q., Zhou B. et al. Oxidative Stress and Genotoxicity of Long-Term Occupational Exposure to Low Levels of BTEX in Gas Station Workers. *Int. J. Environ Res. Public Health.* 2016; 6: 13 (12).

21. Chen Y., Sun P., Guo X., Gao A. MiR-34a, a promising novel biomarker for benzene toxicity, is involved in cell apoptosis triggered by 1,4-benzoquinone through targeting Bcl-2. *Environ. Pollut.* 2017; 221: 256–65.

22. Lan Q., Zhang L., Shen M. et al. Large-scale evaluation of candidate genes identifies associations between DNA repair and genomic maintenance and development of benzene hematotoxicity. *Carcinogenesis.* 2009; 30 (1): 50–8.

23. Li J, Xing X, Zhang X. et al. Enhanced H3K4me3 modifications are involved in the transactivation of DNA damage responsive genes in workers exposed to low-level benzene. *Environ Pollut.* 2018; 234: 127–35.

REFERENCES

1. Izmerov N.F., Bukhtiarov I.V., Prokopenko L.V., Shigan E.E. Implementation of WHO global plan on health preservation of workers in Russian Federation. *Med. truda i prom. ekol.* 2015; (9): 4–10 (in Russian).

2. On sanitary epidemiologic well-being of population in Russian Federation in 2016. Governmental report. Moscow: Federalnaia sluzhba po nadzoru v sfere zashchity prav potrebiteli i blagopoluchiiia cheloveka; 2017 (in Russian).

3. Shapoval N.S., Fomin M.N., Lukianchikova M.N., Zakharchenko I.Iu. Occupational morbidity state in Ulianovsk region (results of 20 years work of Regional occupational therapy center). *Med. truda i prom. ekol.* 2015; 5: 43–8 (in Russian).

4. GBD 2016 Risk Factors Collaborators. Global, regional, and national comparative risk assessment of 84 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet.* 2017; 390 (10100): 1345–422.

5. Nielsen G.D., Larsen S.T., Wolkoff P. Re-evaluation of the WHO (2010) formaldehyde indoor air quality guideline for cancer risk assessment. *Arch. Toxicol.* 2017; 91 (1): 35–61.

6. Lanin D.V., Zaitseva N.V., Dolgikh O.V. et al. State of immune and endocrine system in women engaged into activated carbons production. *Med. truda i prom. ekol.* 2013; 3: 11–5 (in Russian).

7. Ziubina L.Iu., Shpagina L.A., Panacheva L.A. Occupationally related hemopathies and occupational blood diseases. *Med. truda i prom. ekol.* 2008; 11: 15–9 (in Russian).

8. Kushnerova N.F., Merzliakov V.Iu., Fomenko S.E. et al. Prevention of stress disorders in medical workers. *Med. truda i prom. ekol.* 2012; 6: 44–8 (in Russian).

9. Bakirov A.B., Dubinina O.M., Khunsutdinova N.Iu. Toxicology of petrochemical industry products. Part 2. Aromatic hydrocarbons. Manual for doctors. Ufa; 2010 (in Russian).

10. Kamilov R.F., Khanov T.V., Kudriavtsev V.P. et al. Free radical oxidation and antioxidant defense under exposure to organic industrial solvents. *Klin. lab. diagnostika.* 2009; 1: 9–13 (in Russian).

11. Masiagutova L.M., Bakirov A.B., Badamshina G.G., Gimranova G.G. Features of intracellular metabolism in agricultural workers. *Med. truda i prom. ekol.* 2013; 3: 27–31 (in Russian).

12. Badamshina G.G., Karimova L.K., Tkacheva T.A. et al. Evaluation of combined influence of chemical hazards on health state of workers engaged into petrochemical and chemical industries. *Med. truda i prom. ekol.* 2013; 4: 5–10 (in Russian).

13. Pavlov A.D., Morshchakova E.F. Erythropoiesis regulation. Moscow: Meditsina; 2016 (in Russian).

14. Egorov A.P., Bochkarev V.V. *Hemopoiesis and ionizing radiation.* Moscow: Gosudarstvennoe izdatelstvo meditsinskoi literatury; 2014 (in Russian).

15. Ziubina L.Iu., Panacheva L.A., Shpagina L.A., Zueva M. A. Long-term hematologic syndromes in patients with occupational diseases due to hematotropic hazards. *Sibirskii meditsinskii zhurnal.* 2017; 2: 52–5 (in Russian).

16. Sorkina N.S., Izmerova N.I., Ivanova L.A. et al. Occupational diseases caused by chemicals. In: N.F. Izmerov, ed. Occupational diseases: national manual. M.: GEOTAR-Media; 2011: 158–86 (in Russian).

17. Rashevskaja A.M., Zorina L.A. *Occupational blood diseases caused by chemicals.* Moscow: Meditsina; 1968 (in Russian).

18. Sun P, Guo X, Chen Y. et al. GaoAVNN3, a potential novel biomarker for benzenetoxicity, is involved in 1, 4-benzoquinone induced cell proliferation. *Environ Pollut.* 2018; 233: 323–30.

19. Liang B, Chen Y, Yuan W. et al. Down-regulation of miRNA-451a and miRNA-486-5p involved in benzene induced inhibition on erythroid cell differentiation in vitro and in vivo. *Arch. Toxicol.* 2018; 92 (1): 259–72.

20. Xiong F, Li Q, Zhou B. et al. Oxidative Stress and Genotoxicity of Long-Term Occupational Exposure to Low Levels of BTEX in Gas Station Workers. *Int. J. Environ Res. Public Health.* 2016; 6: 13 (12).

21. Chen Y, Sun P, Guo X, Gao A. MiR-34a, a promising novel biomarker for benzene toxicity, is involved in cell apoptosis triggered by 1,4-benzoquinone through targeting Bcl-2. *Environ. Pollut.* 2017; 221: 256–65.

22. Lan Q, Zhang L, Shen M. et al. Large-scale evaluation of candidate genes identifies associations between DNA repair and genomic maintenance and development of benzene hematotoxicity. *Carcinogenesis.* 2009; 30 (1): 50–8.

23. Li J, Xing X, Zhang X. et al. Enhanced H3K4me3 modifications are involved in the transactivation of DNA damage responsive genes in workers exposed to low-level benzene. *Environ Pollut.* 2018; 234: 127–35.

Дата поступления 15.03.2018

Дата принятия в печать 01.06.2018

Дата публикации 18.01.2019