

DOI: <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2020-60-11-873-876>

УДК 616-057:612.111:661.852

© Хотулева А.Г., Козырева М.С., 2020

Хотулева А.Г.^{1,2}, Козырева М.С.¹**Эритроцитарные и ретикулоцитарные параметры при проведении биологического мониторинга воздействия свинца на организм**¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт медицины труда им. академика Н.Ф. Измерова», пр-т Будённого, 31, Москва, Россия, 105275;²ФГАОУ ВО «Первый московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, ул. Трубецкая, 8/2, Москва, Россия, 119991**Введение.** Наиболее восприимчивой к свинцу является гемопоэтическая система кроветворных органов в связи с ингибированием свинцом синтеза гема и глобина и цитотоксическим действием на мембрану зрелых эритроцитов.**Цель исследования** — оценка информативности исследования эритроцитарных и ретикулоцитарных параметров, определяемых на современных гематологических анализаторах, у работающих в контакте со свинцом при проведении медико-биологического мониторинга.**Материалы и методы.** Обследованы 45 работников предприятия по переработке свинцовых аккумуляторов и 30 лиц контрольной группы. Уровень свинца в крови определяли методом атомно-абсорбционной спектроскопии, δ -АЛК в моче — по реакции образования пирулла с ацетилацетоном в пересчете на грамм креатинина, исследование гематологических параметров проводили на анализаторе Sysmex XT-2000i. Статистическая обработка результатов проводилась с использованием программы STATISTICA 10.0.**Результаты.** Выявлены достоверные изменения эритроцитарных (RDW) и ретикулоцитарных (RET, IRF, LFR, MFR, HFR, RET-He) параметров, эритропоэтина у работающих в контакте со свинцом по сравнению с контрольной группой, изменения показателей MCV, MCH, RDW, RET у группы работающих в динамике через 2 года. Выявлены ассоциации гематологических показателей с биомаркерами экспозиции и эффекта (уровнем свинца в крови и АЛК в моче).**Заключение.** Оценка эритроцитарных (MCV, MCH, RDW) и ретикулоцитарных показателей (RET% и их распределение по степени зрелости) в динамике при проведении периодических медицинских осмотров работающих в контакте со свинцом позволяет выявить развитие гематологических нарушений на ранних стадиях.**Ключевые слова:** свинец; эритроциты; ретикулоциты; эритропоэз; хроническая свинцовая интоксикация; гематологический анализатор**Для цитирования:** Хотулева А.Г., Козырева М.С. Эритроцитарные и ретикулоцитарные параметры при проведении биологического мониторинга воздействия свинца на организм. *Мед. труда и пром. экол.* 2020; 60(11): 873–876. <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2020-60-11-873-876>**Для корреспонденции:** Хотулева Анастасия Григорьевна, ст. науч. сотр. лаб. медико-биологических исследований ФГБНУ «Научно-исследовательский институт медицины труда им. академика Н.Ф. Измерова», ассист. каф. медицины труда, авиационной, космической и водолазной медицины ФГАОУ ВО «Первый московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова», канд. мед. наук. E-mail: hotuleva_an@mail.ru**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Дата поступления: 24.08.2020 / Дата принятия к печати: 19.10.2020 / Дата публикации: 03.12.2020

Anastasiya G. Khotuleva^{1,2}, Mariya S. Kozyreva¹**Erythrocyte and reticulocyte parameters during biological monitoring of lead exposure to the body**¹Izmerov Research Institute of Occupational Health, 31, Budyonnogo Ave., Moscow, Russia, 105275;²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, 8/2, Trubetskaya str., Moscow, Russia, 119991**Introduction.** The most susceptible to lead is the hematopoietic system of hematopoietic organs due to lead inhibition of heme and globin synthesis and cytotoxic effect on the membrane of Mature red blood cells.**The aim of study** was to evaluate the informative value of the study of erythrocyte and reticulocyte parameters determined on modern hematological analyzers in patients working in contact with lead during medical and biological monitoring.**Materials and methods.** 45 employees of the lead battery processing plant and 30 persons of control group were examined. The level of lead in the blood was determined by atomic absorption spectrometry, δ -ALA in the urine-by the reaction of pyrrol formation with acetylacetone in terms of gram of creatinine, the study of hematological parameters was performed on a Sysmex HT-2000i analyzer. Statistical processing of the results was performed using the program STATISTICA 10.0.**Results.** Significant changes in erythrocytic (RDW) and reticulocytic (RET, IRF, LFR, MFR, HFR, RET-He) parameters, erythropoietin in workers in contact with lead compared to the control group, changes in MCV, MCH, RDW, RET indicators in the group working in dynamics after 2 years were revealed. Associations of hematological parameters with biomarkers of exposure and effect (lead level in blood and ALA in urine) were revealed.**Conclusions.** Assessment of erythrocyte (MCV, MCH, RDW) and reticulocyte parameters (RET% and their distribution by maturity) in dynamics during periodic medical examinations of workers in contact with lead allows us to detect the development of hematological disorders at early stages.**Keywords:** lead; red blood cells; reticulocytes; erythropoiesis; chronic lead intoxication; hematological analyzer**For citation:** Khotuleva A.G., Kozyreva M.S. Erythrocyte and reticulocyte parameters during biological monitoring of lead exposure to the body. *Med. труда i prom. ekol.* 2020; 60(11): 873–876. <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2020-60-11-873-876>**For correspondence:** Anastasiya G. Khotuleva, senior researcher of laboratory medico-biological researches Izmerov Research Institute of Occupational Health, assistant of the department of occupational health, aviation, space and diving medicine of Sechenov First Moscow State Medical University, Cand. of Sci. (Med.). E-mail: hotuleva_an@mail.ru

Information about authors: Khotuleva A.G. <https://orcid.org/0000-0003-0359-1785>

Kozyreva M.S. <https://orcid.org/0000-0001-5743-3366>

Funding. The study was no funding.

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

Received: 24.08.2020 / **Accepted:** 19.10.2020 / **Published:** 03.12.2020

Введение. Свинец является политропным ядом, но наибольшее воздействие даже при низких концентрациях он оказывает на процессы эритропоэза в связи с ингибированием свинцом синтеза гема- и глобина, нарушением множества биохимических процессов, происходящих в клетках эритроидного ряда, и непосредственным цитотоксическим действием на мембрану зрелых эритроцитов, приводящим к их гемолизу [1]. В связи с этим исследование эритроцитарных и ретикулоцитарных параметров, особенно с учетом расширения возможностей современных гематологических анализаторов, является важным компонентом медико-биологического мониторинга воздействия свинца на организм работников [2].

Автоматизация гематологических исследований позволяет получить дополнительные параметры, дающие новую диагностическую информацию. Кроме таких стандартных показателей для оценки состояния эритропоэза, как концентрация гемоглобина (HGB), количество эритроцитов (RBC) в единице объема крови, средний объем эритроцита (MCV), гематокрит (HCT), среднее содержание гемоглобина в эритроците (MCH), средняя концентрация гемоглобина в эритроците (MCHC) и показатель гетерогенности распределения эритроцитов по объему (RDW), высокотехнологичные гематологические анализаторы с использованием метода проточной цитофлуориметрии способны определять относительное и абсолютное количество ретикулоцитов (RET), а также параметры, характеризующие степень зрелости ретикулоцитов: фракция LFR (ретикулоциты с низкой флуоресценцией), MFR (ретикулоциты со средней флуоресценцией), HFR (ретикулоциты с высокой флуоресценцией), IRF (фракция незрелых ретикулоцитов — сумма MFR и HFR) и содержание гемоглобина в ретикулоците (RET-He).

Цель исследования — оценка информативности исследования эритроцитарных и ретикулоцитарных параметров, определяемых на современных гематологических анализаторах, у работающих в контакте со свинцом при проведении медико-биологического мониторинга.

Материалы и методы. Проведено обследование 45 мужчин, работающих на предприятии по переработке свинцовых аккумуляторов, (основная группа) со стажем от 2 до 6 лет в динамике через 2 года. По результатам оценки воздушной среды основных цехов содержание свинца составляло от 0,05 мг/м³ (ПДК) до 0,3–0,5 мг/м³. Контрольная группа включала 30 практически здоровых мужчин, не подвергающихся воздействию вредных производственных факторов.

Концентрацию свинца в крови определяли методом атомно-абсорбционной спектроскопии на AAnalyst 800, δ -АЛК (аминолевулиновая кислота) в моче — по реакции образования пиролла с ацетилацетоном в пересчете на грамм креатинина. Исследование гематологических параметров проводили на автоматическом анализаторе Sysmex XT-2000i («Sysmex Corporation», Япония).

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием программы STATISTICA 10.0. Результаты при нормальном распределении показателя представлены в виде $M \pm sd$, где M —

среднее, sd — стандартное отклонение, при распределении, отличном от нормального, — в виде $Me (Q1; Q2)$, где Me — медиана, $Q1$ — нижний квартиль, $Q2$ — верхний квартиль. В зависимости от вида распределения показателя анализ различий между группами и анализ зависимостей между переменными проводился с применением параметрических (t -критерий для зависимых и независимых выборок, коэффициент корреляции Пирсона) и непараметрических (критерии Манна-Уитни и Вилкоксона, коэффициент корреляции Спирмена) методов.

Результаты и обсуждение. При сравнении эритроцитарных параметров у работающих в контакте со свинцом и в контрольной группе выявлены достоверные различия только по показателю гетерогенности эритроцитов по объему (**таблица**). При исследовании ретикулоцитарных показателей у работающих в контакте со свинцом по сравнению с контрольной группой выявлено достоверно более высокое количество ретикулоцитов, при этом выше процент незрелых ретикулоцитов (IRF) и ниже процент зрелых ретикулоцитов (LFR) (**таблица**), что подтверждает влияние хронического воздействия свинца на эритропоэз. При этом у работающих в контакте со свинцом также выше уровень эритропоэтина, стимулирующего эритропоэз, — 9,97 (7,58; 12,56) мМЕ/мл по сравнению с контрольной группой — 7,02 (5,24; 10,9) мМЕ/мл ($p=0,016$).

При анализе ассоциаций гематологических показателей с биомаркером экспозиции (свинец в крови) показано, что с увеличением уровня свинца в крови возрастает показатель RDW ($r=0,403$, $p<0,001$), количество ретикулоцитов ($r=0,369$, $p=0,001$) и фракции незрелых ретикулоцитов (коэффициенты корреляции со свинцом в крови: IRF $r=0,269$, $p=0,016$, MFR $r=0,225$, $p=0,046$, HFR $r=0,349$, $p=0,002$), а фракция зрелых ретикулоцитов соответственно уменьшается (свинец крови / LFR $r=-0,269$, $p=0,016$). Для коррекции развивающихся нарушений с увеличением содержания свинца компенсаторно возрастает уровень эритропоэтина ($r=0,355$, $p=0,017$).

При анализе ассоциаций гематологических параметров с показателем воздействия свинца на порфириновый обмен показано, что уровень АЛК отрицательно коррелирует с эритроцитарными параметрами (RBC $r=-0,241$, $p=0,034$, HGB $r=-0,280$, $p=0,013$, HCT $r=-0,261$, $p=0,021$), положительно коррелирует с количеством ретикулоцитов ($r=0,297$, $p=0,008$).

При анализе ассоциаций уровня эритропоэтина с эритроцитарными параметрами выявлена корреляционная взаимосвязь с показателем RDW ($r=0,529$, $p<0,001$) и с ретикулоцитарными параметрами (коэффициенты корреляции с эритропоэтином: RET% $r=0,312$, $p=0,040$, IRF $r=0,635$, $p<0,001$, LFR $r=-0,635$, $p<0,001$, MFR $r=0,588$, $p<0,001$, HFR $r=0,533$, $p<0,001$). Показатель фракции незрелых ретикулоцитов свидетельствует об ускоренном выбросе незрелых клеток из костного мозга и повышается раньше, чем процент ретикулоцитов, данный показатель может служить наиболее чувствительным маркером в мониторинге состояния эритропоэтической активности костного мозга.

Определение ретикулоцитарных параметров прово-

Таблица / Table

Гематологические показатели у работающих в контакте со свинцом при динамическом обследовании и в контрольной группе**Hematological parameters in workers in contact with lead during dynamic examination and in the control group**

Показатель	Основная группа (первичные результаты)	Основная группа (результаты через 2 года)	Контрольная группа	Уровень значимости при сравнении показателей основной группы в динамике
RBC, $\times 10^{12}/\text{л}$	5,12 $\pm$ 0,36	5,16 $\pm$ 0,34	5,15 $\pm$ 0,39	$p=0,516$
HGB, г/л	152,3 $\pm$ 10,5	150,4 $\pm$ 9,7	152,7 $\pm$ 8,4	$p=0,118$
HCT, %	45,2 $\pm$ 2,6	44,7 $\pm$ 2,4	45,2 $\pm$ 2,7	$p=0,159$
MCV, фл	88,5 $\pm$ 3,4	86,5 $\pm$ 4,3	87,9 $\pm$ 4,3	$p<0,001$
MCH, пг	29,8 $\pm$ 1,3	29,1 $\pm$ 1,5	29,7 $\pm$ 1,3	$p<0,001$
MCHC, г/дл	33,6 $\pm$ 0,8	33,6 $\pm$ 0,7	33,8 $\pm$ 0,8	$p=0,704$
RDW, %	13,1 (12,8; 13,5)	13,6 (13,3; 14,0)*	12,9 (12,5; 13,2)	$p<0,001$
RET, ‰	14,6 (10,7; 18,5)*	10,6 (9,1; 15,0)*	9,2 (6,6; 10,6)	$p<0,001$
RET, $\times 10^{12}/\text{л}$	0,071 (0,054; 0,094)*	0,057 (0,044; 0,077)	0,05 (0,04; 0,06)	$p=0,001$
IRF, %	9,5 (6,9; 12,2)*	8,3 (6,1; 10,7)*	6,3 (3,7; 8,4)	$p=0,766$
LFR, %	90,5 (87,8; 93,1)*	91,7 (89,3; 93,9)*	93,7 (91,6; 96,3)	$p=0,766$
MFR, %	8,8 (6,4; 10,8)*	7,4 (5,4; 10,2)*	5,6 (3,4; 8,2)	$p=0,766$
HFR, %	0,8 (0,4; 1,3)*	0,7 (0; 1,4)*	0 (0; 0,9)	$p=0,871$
RET-He, пг	34,1 $\pm$ 2,1*	34,6 $\pm$ 2,0	35,5 $\pm$ 1,8	$p=0,091$

Примечание: * $p<0,05$ при сравнении с контрольной группойNote: * $p<0.05$ when compared with the control group.

дится не на всех автоматических гематологических анализаторах, что может ограничивать практическое применение данных показателей. При этом показано, что информативным маркером активации эритропоэза является показатель RDW, имеющий выраженные корреляционные взаимосвязи как с уровнем эритропоэтина, так и с ретикулоцитарными показателями (коэффициенты корреляции с RDW: IRF $r=0,420$, $p=0,004$, LFR $r=-0,420$, $p=0,004$, MFR $r=0,408$, $p=0,005$, HFR $r=0,330$, $p=0,027$, RET-He $r=-0,348$, $p=0,019$), что подтверждает важное значение оценки этого показателя при проведении периодических медицинских осмотров работающих в контакте со свинцом.

При оценке лабораторных показателей воздействия свинца в динамике установлено, что после оптимизации на предприятии санитарно-технических и лечебно-профилактических мероприятий по профилактике нарушений состояния здоровья работающих, связанных с воздействием свинца, достоверно ($p<0,001$) снизились уровни свинца в крови с $63,9\pm 27,8$ мкг/дл до $36,7\pm 14,6$ мкг/дл, уровни АЛК в моче достоверно не изменились: 27,3 (20,6; 37,0) мкмоль/гКР при первичном обследовании и 26,4 (19,1; 25,5) мкмоль/гКР в динамике через 2 года.

При изучении гематологических показателей у работающих в контакте со свинцом в динамике через 2 года (таблица) показано, что несмотря на снижение содержания свинца в крови достоверно снизились показатели MCV и MCH, и увеличился показатель RDW, что свидетельствует о прогрессирующих нарушениях эритропоэза

при длительном воздействии свинца и может служить ранним признаком развития анемии. При этом количество ретикулоцитов в динамике снижается (таблица), что может свидетельствовать об ослаблении компенсаторной стимуляции эритропоэза при более продолжительном контакте со свинцом, однако показатели распределения ретикулоцитов по степени зрелости не изменились и достоверно отличаются от контрольной группы.

Заключение. На основе проведенных исследований показано, что хроническое воздействие свинца на организм в условиях современного свинецперерабатывающего предприятия сопровождается изменениями гематологических показателей красной крови без развития анемии. Наиболее информативными критериями ранних признаков воздействия свинца на эритропоэз являются увеличение количества ретикулоцитов, в том числе фракции незрелых ретикулоцитов, и увеличение показателя RDW, который коррелирует с изменениями ретикулоцитарных параметров. Оценка этих показателей, определяемых на современных гематологических анализаторах, в динамике при проведении периодических медицинских осмотров работающих в контакте со свинцом позволяет выявить развитие гематологических нарушений на ранних стадиях. При хроническом воздействии свинца снижение в динамике показателей MCV и MCH свидетельствует о нарушении адаптационных механизмов к воздействию свинца на организм и может использоваться для выделения групп высокого риска развития анемии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- | | |
|---|--|
| 1. Корбакова А.И., Соркина Н.С., Молодкина Н.И., Ермоленко А.Е., Веселовская К.А. Свинец и его действие на организм (обзор литературы). <i>Мед. труда и пром. экол.</i> 2001; 5: 29–34. | Л.М., Артемова Л.В. Проблема «свинец и здоровье работающих» в условиях современного производства. <i>Мед. труда и пром. экол.</i> 2018; 4: 14–8. |
| 2. Кузьмина Л.П., Соркина Н.С., Хотулева А.Г. Безрукавникова | |

REFERENCES

- | | |
|---|---|
| 1. Korbakova A.I., Sorkina N.S., Molodkina N.N., Ermolenko A.E., Veselovskaya K.A. Lead and its effects in human body (review of literature). <i>Med. truda i prom. ecol.</i> 2001; 5: 29–34. | L.M., Artemova L.V. The problem "lead and health of workers" in the conditions of modern industry. <i>Med. truda i prom. ecol.</i> 2018; 4: 14–8. |
| 2. Kuzmina L.P., Sorkina N.S., Khotuleva A.G., Bezrukavnikova | |
-