

Н.А. Росляя<sup>1</sup>, Е.И. Лихачева<sup>1</sup>, И.Е. Оранский<sup>1</sup>, В.А. Одинокая<sup>1</sup>, Э.Г. Плотно<sup>1</sup>,  
Е.П. Жовтык<sup>1</sup>, А.А. Федоров<sup>2</sup>, Е.В. Рябко<sup>1</sup>

## КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ХРОНИЧЕСКОЙ ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ ИНТОКСИКАЦИИ СОЕДИНЕНИЯМИ ФТОРА В СОВРЕМЕННЫХ УСЛОВИЯХ

<sup>1</sup> ФБУН «Екатеринбургский медицинский научный центр профилактики и охраны здоровья рабочих промпредприятий» Роспотребнадзора; <sup>2</sup> ГБОУ ВПО «Уральская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития, г. Екатеринбург

Многолетние наблюдения за 358 рабочими, в том числе 165 больными флюорозом, электролизных цехов алюминиевых заводов показали существенные изменения клиники хронической профессиональной интоксикации соединениями фтора (ХПИСФ), развившегося в современных условиях производства при сниженных концентрациях соединений фтора в воздухе рабочей зоны. При этом доминирующая роль в клинике флюороза принадлежит патологии опорно-двигательного аппарата с большой вариабельностью сочетаний поражения отдельных участков костной ткани. Основным критерием установления стадии заболевания остается количество и выраженность признаков поражения костной ткани. Висцеральная патология, входящая в синдромокомплекс ХПИСФ, в современных производственных условиях регистрируется с меньшей частотой и теряет ряд описанных ранее клинических проявлений.

**Ключевые слова:** флюороз, клиника, патогенез, современные условия.

*N.A. Roslaya<sup>1</sup>, E.I. Likhachyova<sup>1</sup>, I.E. Oransky<sup>1</sup>, V.A. Odinskaya<sup>1</sup>, E.G. Plotko<sup>1</sup>, E.P. Zhovtyak<sup>1</sup>, A.A. Fyodorov<sup>2</sup>, E.V. Ryabko<sup>1</sup>. Clinical and pathogenetic aspects of the chronic occupational intoxication with fluorine compounds in modern reality*

<sup>1</sup> FBSI "Medical Research Center for Prophylaxis and Health Protection of Industrial Workers", Rosпотребнадзор, Ekaterinburg;

<sup>2</sup> SBEI HPO Ural State Medical Academy, Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation, Ekaterinburg

Multi-year follow-up of 358 workers of aluminum pot rooms, including 165 individuals suffering from fluorosis, has shown significant changes in the clinical picture of the chronic occupational fluorine

intoxication, developed under modern conditions of production, at lower concentrations of fluorine compounds in the air of working area. In this connection, the pathology of the musculoskeletal system plays the dominating role in this clinical picture and has the large variability of combinations of the individual sections destructions of the bone tissue. The main criterion to establish the phase of the disease is still the number and severity of the signs of this destruction. The visceral pathology in contemporary production circumstances is registered with less frequency and loses a number of the previously described clinical manifestations, however, is still of some importance to identify the early signs of the disease and to prevent the dental fluorosis on time.

**Keywords:** fluorosis, clinical picture, pathogenesis, modern conditions.

Профессиональный флюороз (МКБ-10: Т 59.5; М 85.1) — хроническая интоксикация, развивающаяся в процессе работы при длительном избыточном поступлении в организм фтора и его соединений. Впервые сообщение о хронической профессиональной интоксикации соединениями фтора (ХПИСФ) появилось в 1932 г. в Дании, когда у рабочих криолитового завода были обнаружены изменения в легких и необычно массивное поражение костей [13]. Были установлены три рентгенологические фазы последовательно развивающихся костных изменений.

За последние годы проблеме ХПИСФ посвящены тысячи работ в различных странах мира. Фтор и его соединения вызывают многообразные нарушения обменных процессов различных органов и систем работников алюминиевой промышленности, а также обладают способностью кумуляции в организме. На протяжении более 70 лет сотрудники ФБУН «ЕМНЦ ПОЗРПП» Роспотребнадзора занимаются вопросами этиологии, патогенеза, клиники, лечения и профилактики ХПИСФ [3, 4, 6, 7, 10]. В последние десятилетия в электролизных корпусах Уральских алюминиевых заводов произошло снижение общей фтористой нагрузки, воздействующей на работников [9]. В связи с этим весьма актуальным становится изучение изменений клинической картины фтористой интоксикации.

**Материалы и методики.** За последнее десятилетие в клинике ФБУН «ЕМНЦ ПОЗРПП» Роспотребнадзора углубленное обследование прошли 358 рабочих электролизных цехов алюминиевых заводов. Изучение клиники флюороза, развившегося в современных условиях производства при сниженных концентрациях соединений фтора в воздухе рабочей зоны, проведено нами у 165 больных флюорозом. Возраст на момент установления диагноза составил от 36 до 63 лет (ср. возраст —  $53,8 \pm 0,6$  года), стаж в условиях воздействия соединений фтора от 12 до 41 года. (ср. стаж —  $24,9 \pm 0,7$  года). Первая стадия заболевания была диагностирована в 74 случаях, вторая — в 91 (ср. возраст —  $52,0 \pm 0,4$  и  $53,4 \pm 0,7$  года; ср. стаж —  $23,7 \pm 0,6$  и  $25,8 \pm 0,8$  года соответственно). Изучена динамика развития отдаленных последствий на протяжении от 1 года до 10 лет у 78 больных ХПИСФ.

**Результаты.** В настоящее время самой распространенной жалобой больных флюорозом является постоянная боль в суставах ноющего характера, чаще в коленных (93,8 %), локтевых (91 %), плечевых (61 %) и реже (46,3 %) — других суставах. Генез болей при флюорозе сложен, обусловлен непосредственным токсическим воздействием фтора на хрящевую и околоуставные ткани. По мере прогрессирования суставного процесса могут присоединиться боли стартового

**Доля признаков структурной перестройки костной ткани у больных флюорозом в зависимости от стадии интоксикации**

Признак	1-я стадия		2-я стадия		p
	Абс.	% ± m	Абс.	% ± m	
Повышение плотности к.т. > 15ст. клина эталона	57	77,0 ± 4,9	91	100,0	<0,001
Периостоз	49	66,2 ± 5,5	84	92,3 ± 2,8	<0,001
Сужение костно-мозговых каналов	31	66,2 ± 5,5	88	96,7 ± 1,9	<0,001
Коэффициент гиперостоза справа (Д)	37	78,3 ± 4,8	87	95,6 ± 2,1	<0,01
Коэффициент гиперостоза слева (S)	36	77,0 ± 4,9	85	93,4 ± 2,6	<0,05

и сосудистого характера, за счет нарушения внутрикостного кровообращения — артериального и венозного стока. Остеалгия голеней наблюдается в 41,6 % случаев, предплечий — в 39,3 % независимо от стадии ХПИСФ. Механизм алгического синдрома у больных ХПИСФ, обусловлен как изменением минерального состава костной ткани, так и нарушением внутрикостного кровотока, приводящего к нарушению внутрикостного давления и перераздражению внутрикостных рецепторов [1, 11, 12]. Судороги в мышцах, в основном в икроножных, возникали в состоянии покоя и по ночам у 30,3 % больных. Причиной судорог, вероятно, является отрицательный баланс кальция в организме.

При осмотре не наблюдалось выраженной деформации суставов, признаков активного воспаления. У большинства больных определили болезненность при пальпации и при движении с ограничением подвижности локтевых и коленных суставов, при этом функциональная активность не зависит от стадии ХПИСФ.

Самым распространенным рентгенологическим признаком структурной перестройки костной ткани при ХПИСФ, выявляемым у 77,0 % в первой, и у всех (100 %) пациентов во второй стадии было повышение плотности костной ткани выше 15 ступени клина эталона (таблица). В основе этого признака лежит внедрение фтора в гидроксипатит, составляющий одну из фракций минеральной фазы кости. Фтор замещает в ней гидроксил-ионы с образованием устойчивого фторопатита, что приводит к увеличению минерализации и увеличению плотности костной ткани. Вторым по распространенности признаком являлась эндостальная реакция в виде сужения костномозговых каналов у 66,2 % больных ХПИСФ первой стадии и у 96,7 % — второй ( $p < 0,001$ ), повышение коэффициента гиперостоза более 3,0 — у 78,3 и 95,6 % пациентов, соответственно ( $p < 0,01$ ). На третьем месте находилась симметричная периостальная реакция

в виде наслоений, неровности по медиальному и заднему контурам большеберцовых костей, выявленная у 92,3 % человек первой, и у 66,2 % — второй стадии ХПИСФ ( $p < 0,001$ ).

Для оценки зависимости плотности костной ткани от профессиональной фтористой нагрузки была проведена ультразвуковая денситометрия у 660 рабочих основных профессий электролитического получения алюминия со стажем работы от 2 до 33 лет и 16 больных флюорозом. Анализ результатов скорости звука (SOS) при прохождении ультразвуковой волны проведен в стажевых группах до 5, 5—9, 10—19 и свыше 20 лет. Стаж и возраст обследованных находились в прямой зависимости. Известно, что с возрастом происходит уменьшение плотности и изменение костной ткани с развитием остеопении и остеопороза [2]. Вместо ожидаемого уменьшения SOS в старших возрастных группах выявлено отчетливое нарастание показателя с увеличением стажа работы (рис. 1). При этом у больных ХПИСФ скорость звука через кость достоверно превышала показатель стажированных рабочих ( $4318,8 \pm 59,5$  м против  $4065,9 \pm 33,2$  м;  $p < 0,001$ ). Полученные данные свидетельствуют о том, что ультразвуковая денситометрия позволяет получить объективные данные о плотности костной ткани в цифровом выражении, дает возможность отслеживать динамику изменений и может использоваться как информативный критерий для диагностики ХПИСФ.

В соответствии с токсикокинетикой до 80% поглощенного фтора выделяется почками. У стажированных рабочих его экскреция после смены была существенно увеличена. Снижение экскреции фтора с мочой после смены при меньшем стаже свидетельствует о продолжающемся процессе кумуляции его в еще ненасыщенные депо, в основном в костях. Концентрация фтора в моче составила у больных с первой стадией флюороза  $1,2 \pm 0,1$  мг/л и с второй —  $1,5 \pm 0,2$  мг/л, достоверно превышая уровень контроля ( $0,93 \pm$



Рис. 1. Скорость распространения ультразвуковой волны по кости в зависимости от стажа и возраста.

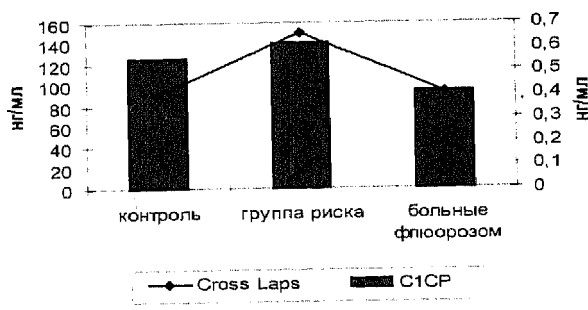


Рис. 2. Уровень костных маркеров у обследованных лиц

0,08 мг/л;  $p < 0,05$ ). Корреляционный анализ подтвердил связь уровня выведения фтора с мочой и длительностью фтористой нагрузки ( $r = 0,61 \pm 0,13$ ;  $p < 0,05$ ).

Умеренная корреляционная связь между выделением с мочой фтора и оксипролина, подтверждает влияние фтора на метаболизм коллагена костной ткани. Установленная корреляционная связь между выведением фтора из организма с мочой и повышением активности МДА ( $r = 0,64 \pm 0,11$ ;  $p < 0,05$ ), может служить подтверждением влияния фтора на процессы свободнорадикального окисления.

Объективными критериями ремоделирования костной ткани являются маркеры — производные коллагена 1-го типа — С-терминальный пропептид общего проколлагена 1-го типа (С1СР), отражающего изменения в синтезе коллагена 1-го типа, и С-терминальный телопептид ( $\beta$ -Cross Laps), являющийся продуктом деградации коллагена 1-го типа. При обследовании лиц, контактирующих с соединениями фтора, увеличение содержания С1СР в крови зарегистрировано в 26,9 % случаев, нормальное — в 31,3 % и снижение — в 41,8 % случаев,  $\beta$ -Cross Laps соответственно — в 3,0, в 65,7 и в 31,3 % случаев. Средние их значения составили  $115,6 \pm 9,8$  и  $0,522 \pm 0,09$  нг/мл. Среди больных флюорозом зарегистрированы достоверно более низкие значения как С1СР, так и  $\beta$ -Cross Laps ( $84,9 \pm 10,1$  и  $0,284 \pm 0,06$  нг/мл, соответственно;  $p < 0,05$ ). По результатам определения костных маркеров синтеза и деструкции костной ткани у менее стажированных пациентов наблюдается повышение процессов остеосинтеза, а у больных ХПИСФ — угнетение его метаболизма (рис. 2).

При обследовании установлены определенные функциональные сдвиги в гастроудоденальной и гепатобилиарной системах: повышение активности трансаминаз у трети больных, уровня  $\beta$ -липопротеидов — у 37,5 % и холестерина — у 33,5 %. Гипергликемия зафиксирована лишь у 9 %, а диспротеинемия — у 2,3 % пациентов. На основании клинико-лабораторных данных, подтвержденных ультразвуковым исследованием, токсический гепатит диагностирован у 15,7 % человек, при исключении других факторов, способных вызвать поражение печени (вирусный, алкогольный, алиментарный и другие).

Фтор и его соединения обладают кардиовазотоксическим действием. Ведущими синдромами поражения сердечно-сосудистой системы при флюорозе являются проявления вегетативно-сосудистой дисфункции и миокардиодистрофия. В наших исследованиях у 6,2 % больных

диагностирована ишемическая болезнь сердца, у 52,1 % — артериальная гипертензия (гипертоническая болезнь 2-й стадии чаще встречалась при второй стадии интоксикации). Миокардиодистрофия выявлена в 11,9 % случаев и была расценена, как результат токсического действия соединений фтора на сердечную мышцу при исключении всех других этиологических факторов. Данные изменения со стороны сердечно-сосудистой системы в основном носили неспецифический характер и могли быть связаны с влиянием фтора на кальциевый обмен из-за его тропности не только к коллагену, но и кальцию [8].

Наиболее ранним клиническим проявлением почти любой профессиональной патологии, в том числе фтористой, является синдром вегетативной дистонии (СВД). Выявленные у обследованных больных (32,7 %) расстройства укладывались в одну из форм СВД — психовегетативный синдром (в основном астеновегетативный) с перманентными и пароксизмальными нарушениями симпатической или парасимпатической направленности.

Поражение периферической нервной системы в виде вегетативно-сенсорной полинейропатии верхних и нижних конечностей, подтвержденной электромиографией, зарегистрировано у 10,7 % больных. В развитии этих расстройств наряду с поражением сегментарных (периферических) отделов существенная роль принадлежит изменениям надсегментарных (центральных) вегетативных структур.

Комбинированное действие повышенной концентрации фтора и производственной пыли также сказывается и на состоянии воздухоносных путей. Патология верхних дыхательных путей выявлена у 36,7 % больных. При этом в 39,3 % случаев установлен диагноз субатрофического фарингита, в 3,4 % — катарального ринофарингита, в 1 % — компенсированного тонзиллита и в 0,5 % случаев — вазомоторного ринита. Язвенно-некротических изменений и перфораций носовой перегородки у рабочих в условиях современного производства не наблюдалось. На основании данных инструментального исследования (бронхоскопия, исследование функции внешнего дыхания) 26,5 % больным ХПИСФ установлен диагноз хронического бронхита. При первичной диагностике заболевания в 44,8 % случаев профессиональный токсико-пылевой бронхит сопровождался дыхательной недостаточностью (ДН) 1 степени, у половины больных (49,2 %) — 2-й степени и в 6,0 % случаев признаков ДН не выявлено. У единичных пациентов (3,4 %) зарегистрированы приступы удушья, на фоне удлиненного выдоха — сухие свистящие хрипы, что

позволило в совокупности с данными дополнительного обследования (пикфлоуметрия, бронходилатационная проба) установить диагноз бронхиальной астмы. Положительные аллергопробы с производственными аллергенами (никель, литий, хром и др.) позволили уточнить профессиональный генез бронхиальной астмы в 0,6 % случаев.

Следует отметить, что в настоящее время не диагностируется третья стадия интоксикации, что связано с одной стороны с улучшением условий труда на производстве, а с другой — ранним выявлением отдельных признаков заболевания, и проведением профилактических оздоровительных мероприятий.

Мониторинг состояния здоровья больных флюорозом показал зависимость дальнейшего прогрессирования интоксикации от продолжающегося, либо прекратившегося контакта с соединениями фтора. У больных флюорозом I стадии, работавших в прежних условиях, происходило нарастание процессов костной перестройки в виде увеличения коэффициента гиперостоза через 2—4 г., повышение плотности костной ткани — через 8—10 лет наблюдения. У пациентов, прекративших работу, процессы костной перестройки были менее выражены и продолжались только в ранние сроки — до 4 лет разобщения с вредным производством, что свидетельствует о необходимости рационального трудоустройства уже при диагностике первой стадии флюороза.

**В ы в о д ы.** 1. При сниженных концентрациях соединений фтора в воздухе рабочей зоны, клиническая картина ХПИСФ позволяет сделать вывод о доминирующей роли в клинике флюороза патологии ОДА. При этом отмечается большая вариабельность сочетаний поражения отдельных участков костной ткани. Выявленные изменения качественно и количественно не отличаются от ранее описанных при воздействии более высоких концентраций фтора и его соединений в воздухе рабочей зоны. 2. Основным критерием установления стадии заболевания остается количество и выраженность признаков поражения костной ткани. Висцеральная патология, входящая в синдромокомплекс ХПИСФ, считающаяся ранее обязательной, в настоящее время регистрируется с меньшей частотой и теряет ряд описанных ранее клинических проявлений. 3. Практически не встречается характерный синдром с поражением не менее трех систем (гастродуоденальной, гепато-билиарной, нервной или сердечно-сосудистой). Имеют место лишь отдельные симптомы патологии указанных систем у единичных больных.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Авцын А.П., Жаворонков А.А. Патология флюороза. Новосибирск: Наука, 1981.
2. Беневоленская Л.И. Руководство по остеопорозу. М., 2003.
3. Гирская Е.Я. // Флюороз и его профилактика: Сб. научн. тр. Свердловск, 1967. С. 47—53.
4. Грехова Т.Д. Особенности токсикокинетики и токсикодинамики фтора при интермиттирующем воздействии на организм: эритроцитов крови при хронической фтористой интоксикации: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. Свердловск, 1983.
5. Докторов А.А., Чор П.Г. // Биомедицинские технологии: Сб. научн. тр. НИЦ БМТ. 1998. Вып. 9. С. 4—10.
6. Жовтяк Е.П., Рослый О.Ф., Лихачева Е.И. // Профессия и здоровье: матер. III Всерос. конгр. М., 2004. С. 215—216.
7. Зислин Д.М., Андреева Т.Д., Гирская Е.Я. и др. // Гиг. труда. 1979. 8. С. 11—14.
8. Лихачева Е.И. Общие и специфические реакции сердечно-сосудистой системы при действии неорганических токсических веществ в условиях производства: Дис. ... д-ра мед. наук. Новосибирск, 1981.
9. Рослый О.Ф. // Уральский мед. журн. 2007. 11 (39). С. 44—47.
10. Семенникова Т.К., Жовтяк Е.П., Лихачева Е.И. и др. // Гиг. труда. 1992. 3. С. 6—8.
11. Bogin E., Abrams M., Avidar V. // Fluoride. 1976. 9 (29). P. 42—46.
12. Gelman N., Code R.F. // Solid State Nucl. Magn. Reson. 1999. 14 (3—4). P. 191—201.
13. Roholm K. Fluorine intoxication: A clinical-hygienic study with a review of the experimental investigation. London, 1937.

Поступила 11.10.12

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

*Рослая Наталья Алексеевна,*

руководитель отделения профпатологии и физиотерапии ФБУН «ЕМНЦ ПОЗРПП» Роспотребнадзора, главный внештатный профпатолог Министерства здравоохранения Свердловской обл., докт. мед.наук. Тел.: (343) 371-06-17

*Лихачева Елизавета Ильинична,*

гл. научн. сотрудник отдела профпатологии и физиотерапии ФБУН «ЕМНЦ ПОЗРПП» Роспотребнадзора.

*Оранский Игорь Евгеньевич,*

гл. научн. сотрудник ФБУН «ЕМНЦ ПОЗРПП» Роспотребнадзора, докт. мед.наук, профессор. Тел.: (343) 371-15-25

*Одинокая Валентина Алексеевна,*

зав. профпатологическим отделением терапевтического  
профиля ФБУН «ЕМНЦ ПОЗРПП» Роспотреб-  
надзора, канд. мед. наук.

*Плотко Эдуард Григорьевич,*

зам. директора по научной работе ФБУН «ЕМНЦ  
ПОЗРПП» Роспотребнадзора, докт. мед. наук,  
профессор.

*Жовтяк Евгений Павлович,*

зав. консультативно-поликлиническим отделением,

ФБУН «ЕМНЦ ПОЗРПП» Роспотребнадзора,  
канд. мед. наук.

*Федоров Андрей Алексеевич,*

зав. кафедрой физиотерапии, ЛФК и спортивной  
медицины, ГБОУ ВПО «Уральская государствен-  
ная медицинская академия» Минздравсоцразвития  
России, докт. мед. наук, профессор.

*Рябко Евгения Валентиновна,*

врач отделения физических методов лечения ФБУН  
«ЕМНЦ ПОЗРПП» Роспотребнадзора.