

УДК 613.632:612.822.8

## ИЗМЕНЕНИЕ НЕЙРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У СТАЖИРОВАННЫХ РАБОТНИКОВ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ЭКСПОЗИЦИОННОЙ НАГРУЗКИ ВИНИЛХЛОРИДОМ НА СОВРЕМЕННЫХ ПРОИЗВОДСТВАХ

Ещина И.М., Катаманова Е.В., Шевченко О.И.

ФГБНУ «Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований», Ангарск,  
e-mail: aniimt\_clinic@mail.ru

Обследовано 42 стажированных работника химического предприятия, подвергающихся воздействию винилхлорида (ВХ), с целью выявления нейрофизиологических особенностей с учётом экспозиционной токсической нагрузки. Проведена ультразвуковая доплерография сосудов головы с гипервентиляционной, гиперканической и антиортостатической пробами и электроэнцефалография с определением когнитивных и зрительных вызванных потенциалов. Оценена токсическая экспозиционная нагрузка за весь стажевой период. В результате были установлены статистически значимые изменения нейрофизиологических показателей, указывающих на их взаимосвязь от уровня экспозиционной нагрузки. Патологическая реакция церебральных сосудов в ответ на функциональную нагрузку регистрировалась статистически значимо чаще в группе с чрезвычайно высокой нагрузкой ВХ. Исследование биоэлектрической активности головного мозга установило взаимосвязь степени выраженности диффузных общемозговых изменений головного мозга с депрессией  $\alpha$ -активности от уровня экспозиционной нагрузки ВХ. Установленный факт дозовой зависимости формирования нарушений нервной системы подтвердился наличием корреляции между величиной токсической экспозиционной нагрузки и отдельными показателями ЭЭГ.

**Ключевые слова:** винилхлорид, нейроинтоксикация, экспозиционная токсическая нагрузка, нейрофизиологические особенности, вызванные потенциалы мозга

## CHANGE NEUROPHYSIOLOGICAL INDICES IN TRAINED WORKERS DEPENDING ON THE LOAD SPOTLIGHT VINYL CHLORIDE IN MODERN PRODUCTION

Eschina I.M., Katamanova E.V., Shevchenko O.I.

East-Siberian institute of medical and environmental research, Angarsk,  
e-mail: aniimt\_clinic@mail.ru

A total of 42 trained employees of chemical companies exposed to vinyl chloride (VC), in order to identify the neurophysiological characteristics of the exposure, taking into account the toxic load. Spend vascular Doppler ultrasound head with hyperventilation, and giperkanicheskoy antiorthostatic tests and electroencephalography to the definition of cognitive and visual evoked potentials. Toxic load exposure is estimated for the entire period stazhevoy. The result was statistically significant changes mounted neurophysiological parameters indicating the relationship between the level of the load exposure. Pathological response of cerebral blood vessels in response to the functional load was recorded significantly more frequently in the group with an extremely high load of VC. The study brain activity relationship established severity of brain diffuse brain changes with depression  $\alpha$ -activity on the level of exposure of load VC. Established fact dose dependence of formation of nervous system disorders was confirmed by the presence of a correlation between the amount of exposure the toxic load and the individual indices of EEG.

**Keywords:** vinyl chloride, neurointoxication, exposure toxic load, neurophysiological features, evoked potentials

ВХ является политропным токсикантом, оказывающим мутагенное, канцерогенное, гепатотропное и нейротропное воздействие [2,4]. В современных условиях малых воздействующих доз токсиканта клиническая картина патологии со стороны внутренних органов имеет сглаженный характер, а клиника поражения нервной системы работников, в основном, представлена в виде астенических состояний с вегетативной дисфункцией с кардиоваскулярными и периферическими вегетативными нарушениями. Приводятся данные об изменении биоэлектрической активности мозга [5].

Исследования нейрофизиологических показателей в зависимости от экспозиционной токсической нагрузки ранее не проводилось, поэтому возникает определенная

заинтересованность в необходимости проведения такого рода исследований, так как масштабность производств с использованием винилхлорида в качестве сырья растёт, как и количества рабочих, занятых в производственном процессе.

Цель исследования – выявить нейрофизиологические особенности у работников современного производства винилхлорида с учётом экспозиционной токсической нагрузки.

### Материалы и методы исследования

В клинических условиях были обследованы 42 стажированных (5 и более лет работы) работника химического предприятия, подвергающихся воздействию ВХ. В зависимости от экспозиционной нагрузки обследуемые были распределены на две группы.

Первая группа представлена 31 работником с высокой степенью экспозиционной токсической нагрузки. Во вторую группу вошли 11 лиц с чрезвычайно высокой степенью экспозиционной токсической нагрузки.

Контрольную группу условно здоровых мужчин в количестве 30 человек составили лица репрезентативного возраста ( $44,2 \pm 5,7$  лет) и общего трудового стажа ( $14,2 \pm 1,2$  лет), не имеющие в профессиональном маршруте контакта с вредными веществами.

Гигиенические исследования условий труда, оценку тяжести и напряженности труда работников проводили и оценивали в соответствии с Руководством 2.2.2006–05 ретроспективно за 16-летний период (1996 – 2010гг.) по материалам территориального органа санитарно-эпидемиологического надзора и ведомственной лаборатории предприятия. Оценка токсической экспозиционной нагрузки за весь период стажевой экспозиции работников проводилась по разработанной авторами методике [3].

В работе использовалась компьютерная электроэнцеелография (ЭЭГ) с определением когнитивных и зрительных вызванных потенциалов (КВП и ЗВП) на базе компьютерного многофункционального комплекса «Нейрон-Спектр-4», ООО «Нейрософт», Россия. Проводилась ультразвуковая доплерография сосудов головы с проведением гипервентиляционной, гиперкапнической и антиортостатической проб, на анализаторе ультразвуковых доплеровских сигналов кровотока «Сономед-300».

Статистическую обработку и анализ результатов проводили с использованием программы STATISTICA 6.0 Stat Soft® Inc. (правообладатель лицензии – ФГБНУ ВСИМЭИ).

Работа не ущемляет права и не подвергает опасности благополучия обследованных работающих в соответствии с требованиями биомедицинской этики, предъявляемыми Хельсинской Декларацией Всемирной медицинской ассоциации (2000) и Приказом МЗ РФ №266 (от 19.06.2003).

### Результаты исследования и их обсуждение

Ретроспективный анализ загрязнения воздуха рабочей зоны химическими веществами в динамике ряда лет показал, что, хотя в настоящее время концентрации токсиканта регистрируются на уровне ниже гигиенического норматива (в диапазоне

0,2 – 0,7 ПДК), в 1996–1998 гг. средние уровни ВХ превышали его в 2,0–2,3 раза, а в период до 2000 г. данное превышение составляло в среднем в 1,2 раза.

Среди осмотренных работников, экспонированных ВХ, были выделены две группы лиц с высоким (превышение до 4 раз) и чрезвычайно высоким (превышение более 4 раз) уровнями превышения предельной безопасной нагрузки (ПБН).

В целом клиническая картина патологии нервной системы стажированных рабочих, контактирующих с винилхлоридом была, в основном, представлена астеническим (эмоционально лабильным) расстройством ( $52,6 \pm 7,5\%$ ) с синдромом вегетативной дисфункции с периферическими вегетативными нарушениями в конечностях, кардиоваскулярными нарушениями ( $47,3 \pm 6,8\%$ ). Когнитивные расстройства носили легкий характер, встречались у  $19,0 \pm 3,5\%$ .

Для изучения механизмов развития поражения нервной системы при длительном воздействии ВХ исследовалась реактивность мозговых сосудов с помощью гипервентиляционной, гиперкапнической и антиортостатической проб.

При проведении антиортостатической пробы к патологическим реакциям церебральных сосудов относили извращенную реакцию, когда в ответ на функциональную пробу происходило обратное нормальное изменение тонусных и амплитудных показателей и гипоконстрикторную реакцию со снижением тонусных и амплитудных показателей. В результате проведения антиортостатической пробы в группе с высоким уровнем ПБН патологическая реакция церебральных сосудов выявлялась в 54,8% случаев, а чрезвычайно высоким у 81,8% ( $p=0,04$ ). Индекс реактивности (ИР) был повышен в обеих группах, что говорит о снижении реактивности сосудов головного мозга (табл. 1).

Таблица 1

Типы реакций и индекс реактивности мозговых сосудов в обследованных группах при антиортостатической пробе, %

| Патологическая реакция, (%) |                    | Нормальная реакция, (%) |                     | ИР, ед. | Группа         |
|-----------------------------|--------------------|-------------------------|---------------------|---------|----------------|
| Извращенный                 | Гипоконстрикторный | Нормотонический         | Гиперконстрикторный |         |                |
| 48,4±5,4                    | 6,4±1,8            | 32,3± 4,08              | 12,9±2,6            | 1,1±0,4 | ВУ ПБН (n=31)  |
| 54,5±5,8                    | 27,3±3,9*          | 9,1±1,2*                | 9,1±1,2             | 1,2±0,3 | ЧВУ ПБН (n=11) |

Примечания: 1. ВУ ПБН – группа с высоким уровнем превышения предельной безопасной нагрузки (I), ЧВУ ПБН – группа с чрезвычайно высоким уровнем превышения предельной безопасной нагрузки (II); 2. \* – различия статистически значимы при  $p \leq 0,05$  между группами.

При пробе с гипервентиляцией нормальная реакция церебральных сосудов в ответ на пробу наблюдалась у 35,5% лиц I группы и у 18,2% II группы ( $p=0,04$ ). К патологическим реакциям при гипервентиляционной пробе относились гипоконстрикторный и извращенный типы. При гипоконстрикторном типе реакции происходило снижение тонусных показателей или тонус не изменялся по отношению к исходному, тогда как амплитуда снижалась. Патологическая реакция в I группе наблюдалась у 64,5% обследованных и у 81,8% пациентов II группы ( $p=0,05$ ). Индекс реактивности, по данным гипервентиляционной пробы, превышал нормативные значения (0,8–0,85), и составил  $0,98 \pm 0,3$  ед. и  $1,2 \pm 0,3$  ед. соответственно в группах ( $p=0,06$ ), свидетельствуя о нарушении реактивности сосудов головного мозга.

При гиперкапнической пробе к патологическим типам сосудистой реакции относили гиперконстрикторную и извращенную. По аналогии с гипервентиляционной нагрузкой была выделена патологическая гиперконстрикторная реакция, при которой в ответ на гиперкапнию происходило увеличение тонусных показателей с одновременным увеличением показателя интенсивности кровенаполнения церебральных сосудов. Патологическая реакция церебральных сосудов наблюдалась у 35,5% лиц I группы и у 54,5% обследованных с чрезвычайно высоким уровнем превышения предельной безопасной нагрузки ( $p=0,045$ ). Реактивность мозговых сосудов в целом по группам расценивалась как пониженная, ИР составил  $1,08 \pm 0,3$  ед. и  $0,99 \pm 0,2$  ед. в группах соответственно ( $p=0,07$ ), тогда, как нормативные значения ИР составляют  $1,35 \pm 0,15$  ед.

Анализ показателей ЭЭГ в зависимости от экспозиционной нагрузки выявил более выраженную дезорганизацию биоэлектрической активности мозга у работников, имеющих чрезвычайно высокую нагрузку ВХ. Электроэнцефалография обследованных этой группы характеризовалась грубой перестройкой электрической активности мозга с преобладанием медленноволнового фона и  $\beta$ 1-индекса над мощностью  $\alpha$ -ритма. Средние показатели  $\alpha$ -активности составили 13,0%, против 28,0% в группе обследованных с высоким уровнем экспозиционной нагрузки ( $p=0,01$ ). Подобные изменения свидетельствуют о нарушении взаимосвязи корково-стволовых структур и угасании влияния ретикулярной формации.

Оценка результатов КВП позволила установить увеличение латентности этого потенциала у пациентов II группы – 312,0 (288,0–360,0) мс против 302,0 (262,0–313,5) мс в I группе ( $p=0,05$ ), что указывает на снижение у них объема оперативной памяти и процессов направленного внимания [1]. Выявленные изменения со стороны КВП согласовались с когнитивными нарушениями, диагностируемыми у рабочих, экспонированных ВХ, выраженные, в большей степени, также у лиц с чрезвычайно высокой токсической нагрузкой.

При анализе показателя латентности зрительного коркового ответа было выявлено затягивание времени начала ответа, латентности P200 и окончания ответа в обеих группах (табл. 2).

Амплитудные показатели зрительного коркового ответа находились также статистически значимо ниже нормативных значений в обеих группах (табл. 3).

**Таблица 2**

Средние показатели латентности (мс) основных пиков зрительных вызванных потенциалов в обследованных группах, Ме (Q1–Q3)

| Группы                    | P1                  | P2 (P200)           | P3                  |
|---------------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| ВУ ПБН (n=31)             | 128,0(107,0–145,0)● | 281,0(250,0–310,0)● | 411,0(380,0–430,0)● |
| ЧВУ ПБН (n=11)            | 132,0(110,0–145,0)● | 268,0(240,0–310,0)● | 415,0(370,0–440,0)● |
| Контрольная группа (n=30) | 85,7(70,0–97,0)     | 187,1(140,0–210,0)  | 333,0(290,0–365,0)  |

Примечание. ● – статистически значимые различия при  $p < 0,05$  по сравнению с контрольной группой, (критерий Вилкоксона).

Таблица 3

Средние показатели амплитуды (мкВ) основных пиков зрительных вызванных потенциалов в обследованных группах, Ме (Q1–Q3)

| Группы                    | P1            | P2 (P200)     | P3            |
|---------------------------|---------------|---------------|---------------|
| ВУ ПБН (n=31)             | 2,5(1,8–3,0)● | 2,7(1,9–4,0)● | 2,9(2,1–4,0)● |
| ЧВУ ПБН (n=11)            | 2,4(1,6–3,1)● | 2,8(2,0–4,0)● | 2,9(2,0–4,0)  |
| Контрольная группа (n=30) | 3,5(3,0–5,0)  | 3,2(2,7–5,0)  | 3,4(3,0–5,0)  |

Примечание. ● – статистически значимые различия при  $p < 0,05$  по сравнению с контрольной группой (критерий Вилкоксона).

### Заключение

Проведение функциональных проб выявило нарушение и метаболического и миогенного механизмов регуляции церебрального кровотока у стажированных пациентов обеих групп. Патологическая реакция церебральных сосудов в ответ на функциональную нагрузку регистрировалась статистически значимо чаще в группе с чрезвычайно высокой нагрузкой ВХ. Интересен факт наибольшего выявления нарушений метаболического механизма регуляции при проведении пробы с гипервентиляцией и наименьшего – при пробе с гиперкапнической нагрузкой. Такая рассогласованность в разнонаправленных пробах может объясняться наличием большей устойчивости церебральных сосудов к гипоксии в результате постоянного контакта с винилхлоридом.

Исследование биоэлектрической активности головного мозга установило взаимосвязь степени выраженности диффузных общемозговых изменений головного мозга с депрессией  $\alpha$ -активности от уровня экспозиционной нагрузки ВХ. Чем выше уровень превышения предельной безопасной нагрузки ВХ, тем более значима дезорганизации биоэлектрической активности головного мозга.

Установленный факт дозной зависимости формирования нарушений нервной системы подтвердился наличием корреляции между величиной токсической экспозиционной нагрузки и отдельными показателями ЭЭГ. В первой группе было выявлено наличие статистически значимой обратной корреляционной зависимости между экспозиционной нагрузкой и показателем амплитуды P300 слева ( $r = -0,38$ ,  $p = 0,019$ ), во второй группе – величиной амплитуды P300 и индексом  $\beta_2$ -ритма ( $r = -0,73$ ,  $p = 0,0008$ ). Данные явления отражают угнетение корково-подкорковых функций головного мозга при действии ВХ.

Изменение показателей КВП и ЗВП в группах стажированных рабочих, контактирующих с винилхлоридом, констатировало наличие подкорковой дисфункции, поскольку было выявлено статистически значимое удлинение времени возникновения реакции (задержки ответа) и депрессии амплитудных значений, по сравнению с нормативными значениями.

Проведенные исследования подтвердили нейротропное воздействие винилхлорида. Степень выраженности вегетативных нарушений, а также эмоционально-лабильных и когнитивных расстройств имеет прямую зависимость от токсической экспозиционной нагрузки винилхлоридом.

### Список литературы

1. Гнездицкий В. В. Обратная задача ЭЭГ и клиническая электроэнцефалография. – М.: МЕДпресс-информ, 2004. – 624 с.
2. Флид М.Р., Трегер Ю.А. Винилхлорид: химия и технология: В 2 кн. Кн.1. – М.: Калвис, 2008. – 580 с.
3. Шаяхметов С.Ф., Дьякович М.П., Мещакова Н.М. Оценка профессионального риска у работников химических производств с учетом экспозиционной токсической нагрузки: Мет. рек. – Ангарск, 2012. – 19 с.
4. Bolt H.M. Vinyl chloride-a classical industrial toxicant of new interest. Critical reviews in toxicology. 2005; 35 (4): 307–23.
5. Katamanova E.V, Shevchenko O.I., Konstantinova T.N., Andreyeva O.K. Health state in workers exposed to vinyl chloride for a long time. News of science and education. 2014; 10 (10): 888–92.