

РОЛЯ НА БИОЛОГИЧНИЯ МОНИТОРИНГ ПРИ УПРАВЛЕНИЕ НА ЗДРАВНИЯ РИСК  
СРЕД РАБОТЕЩИ С ХИМИЧНИ АГЕНТИ

К.ЛЮБОМИРОВА

BIOMONITORING IN HEALTH RISK MANEGEMENT AMONG PEOPLE  
EXPOSED TO CHEMICALS

K.LYUBOMIROVA

Резюме:

Биологичният мониторинг е метод за оценка на експозицията на химични вещества. Той се използва за много цели в практиката по трудова медицина: редовен мониторинг на индивиди и групи работници, експонирани на химични вещества; установяване на съдържанието на определено вещество в организма преди назначаване на работа; подпомагане на диагностиката на професионалните заболявания; епидемиологични и други научни изследвания.

Биологичният мониторинг е подпомагащ оценката на здравния риск и е част от цялостната процедура по оценка на риска на работното място като има за цел запазване здравето на работещите и подобряване нивото на общественото здраве.

Ключови думи: химични вещества, експозиция, оценка и управление на здравния риск

Abstract:

Biomonitoring is a method for assessment the exposure to chemicals. It has many applications: for regular monitoring of individuals and groups of people exposed to chemicals; determination of the concentration of substances before employment; supports the diagnostics of occupational diseases; epidemiological and other research studies.

Biomonitoring assists health risk assessment. It is a part of the whole procedure of risk assessment of the workplace aiming protection the health of employees and increase public health level.

Key words: chemicals, exposure, health risk assessment, health risk management

В много професии се изисква манипулиране с химични вещества. Това налага повишено внимание от специалистите по трудова медицина за предотвратяване както на остри интоксикации от еднократна или подостра експозиция, така и на хроничните интоксикации при многократно повтаряща се експозиция.

Освен пряко увреждане на здравето, химичните вещества могат да доведат до замърсяване на работното място и на околната среда.

Специалистите по трудова медицина, ангажирани с осигуряването на здраве и безопасност на работното място трябва да оценяват риска при работа с химични вещества и да имат основни познания по производствена токсикология.

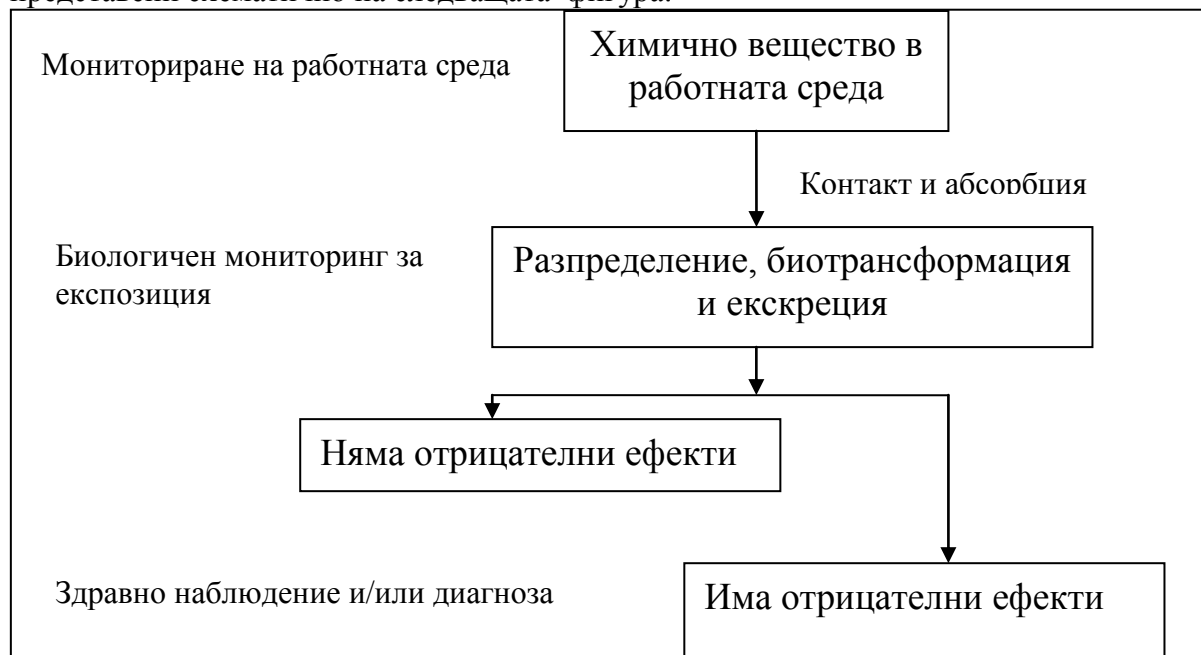
Производствената токсикология е наука за отрицателните ефекти на химичните агенти, които могат да засегнат трудещите се по време на тяхната работа. Отрицателните здравни ефекти могат да бъдат регистрирани в работещите или при експериментални животни или други тест системи, използвани за установяване или изучаване на токсичност на даден химичен агент.

Основна цел на производствената токсикология, като част от трудовата медицина, която е превантивна наука, е да предпазва здравето на работещите при работа с химични агенти. Един от подходите за реализация на тази цел е да се оцени риска за здравето чрез измерване на реалната експозиция на работещите. Това се постига чрез т.нар. биологичен мониторинг.

Биологичният мониторинг представлява измерване на вещество, неговите метаболити или ефекти в биологични тъкани, течности или издишан въздух от експонираните хора. Той допринася за ранно установяване на промени в организма преди развитие на заболяване или смърт. Като биологични среди за пробонабиране могат да се използват кръв, урина, издишан въздух, коса, нокти, пот, слюнка .

През последните години се наблюдава повишено внимание към биологичното мониториране, като резултати от провежданите проучвания се публикуват в специалното научно издание Biomakers (7).

Обикновено съществува зависимост между концентрацията на химични вещества във въздуха на работната среда и концентрации в организма на работещите. Установяването на тази зависимост изисква съвместни действия на инженери, химици, токсиколози и специалисти по трудова медицина. Взаимодействието между всички тези области са представени схематично на следващата фигура:



**Фигура 1. Схема на взаимовръзката между мониториране на околната среда, биологичен мониторинг, здравно наблюдение и/или диагноза**

Биологичният мониторинг е по-точен начин за измерване на действителната експозиция в сравнение с измерване на веществото във въздуха на работната среда. При сравняване на резултати от измервания между външната и вътрешна експозиция може да има съществени различия, обусловени от различни фактори. Измерването на външната експозиция дава информация за потенциалната (възможната) експозиция, най-често по един път на постъпване в организма (чрез въздуха на работната среда), докато биологичния мониторинг осигурява измерване на количеството на абсорбирано в организма вещество, независимо от начина на постъпване (инхалиране, постъпване през кожата и/или поглъщане). Така се измерва общата експозиция, а не само тази на работното място.

Концентрацията на веществото в организма може да не корелира добре с концентрациите в околната среда (3). Това се дължи на следните причини:

1. реалната дейност варира между работещи, извършващи идентична работа, например един работещ може да има по-голям кожен контакт с химичното вещество или да инхалира повече вещество от друг;
2. по-високата дихателна честота може да увеличи белодробната абсорбция (напр. на органични разтворители) до 3-4 пъти;
3. степента на метаболизъм и екскреция варира силно между индивидите дори при нормална чернодробна и бъбречна функция;
4. мастноразтворимите вещества могат да акумулират в много по-голяма степен при хора с по-силно развита мастна тъкан.

Други причини за несъответствие между данните, получени от измерването на “външната” и “вътрешната” експозиция е вариабилността на следните фактори:

- Физиологичен и здравен статус- телосложение, диета, ензимна активност, възраст, пол, бременност, прием на лекарства, заболявания, др.

- Фактори, свързани с професионалната експозиция – интензитет на физическото натоварване, промени в концентрацията на химичното вещество, дермална експозиция, температура и влажност на въздуха, неправилно използване и поддържане на личните предпазни средства.

- Фактори, свързани с начина на живот- лична хигиена, работни и хранителни навици, битови интоксикации (алкохол, тютюнопушене), експозиция на вредни вещества при допълнителна работа или в бита (2).

- Фактори, свързани с методологията на мониторинга- замърсяване на пробите по време на набиране, съхранение, транспорт, анализ.

До момента в трудово-медицинската практика по света е възможно да бъде оценена експозицията на над 100 химични вещества на работното място чрез измерване на концентрацията им в биологични среди на работещите. В зависимост от фармакокинетиката на веществото, вида на изследваната телесна течност, и времето на пробовземане, измерената концентрация може да отразява остра скорошна експозиция или акумулирана експозиция в резултат на целия живот на работещия.

Биологичният мониторинг се осъществява чрез измерване на концентрациите на вещества, наречени биологични маркери. В производствената токсикология за измерване на експозицията чрез биологично наблюдение се използват три типа: маркери за експозиция, маркери за ефект и маркери за чувствителност.

Маркерите за експозиция са екзогенни вещества, техните метаболити, продукти на взаимодействие между ксенобиотици и прицелни молекули или клетки, изследвани в някоя част на организма. Маркерите за експозиция проявяват тенденция да интегрират всички пътища на експозиция за определено химическо вещество.

В литературата се приема, че обикновено маркерът за експозиция е по-полезен за оценител, ако в биологичен материал се измерва съответното вещество, а не неговия

метаболит. Причината за това е възможна загуба на специфичност при опита да се свърже метаболита с експозицията.

Могат да се посочат следните примери за биологичен мониторинг с определяне на самото токсично вещество :

- в кръв – измерване на концентрацията на олово, кадмий, пентахлорофенол, полихлориранибифенили;
- в урина- определяне на концентрацията на кобалт, никел и др.;
- в издишан въздух – бензен.

Примери за биологичен мониторинг с определяне на метаболити в урина са:

- бадемена киселина (при експозиция на стирен, етилбензен);
- трихлорооцетна киселина (при експозиция на трихлороетилен);
- хипурова киселина и ортокрезол ( при експозиция на толуен).

Маркерите за ефективност са измеримо биохимично, физиологично или друго изменение в организма, което в зависимост от величината си се признава за установено или потенциално влошаване на здравето.

Маркерите за ефект могат да бъдат полезни за оценка на експозицията, ако сигнализират за предклинични или предсимтомни стадии в развитието на заболяването, които са специфични за даденото вещество. Други маркери за ефект могат да сигнализират само за адаптивни промени, които сами по себе си не са патологични.

Мониторинг на биологичния ефект се извършва при:

- експозиция на олово- чрез определяне на концентрацията на Цинк-протопорфирин в кръвта и на Аминолевулиновата киселина в урината;
- експозиция на фосфоорганични съединения (ФОС) - измерване на концентрацията на активността на ензима холинестераза в плазма и в еритроцити.

В практиката се използва измерването и на т.нар. маркери за чувствителност. Това са индикатори за присъщо или придобито ограничаване на способността на организма да отговори на предизвикателството от експозиция на системно токсично вещество. Някои хора са чувствителни поради вродени различия в метаболизма, физиологични характеристики, хранителен статус или абсорбционни характеристики. Например измерването на реактивността на въздухоносните пътища спрямо инхалирани бронхоконстриктори може да бъде използвано като биологичен маркер за чувствителност.

Измерването на концентрацията на съответните биомаркери спада към експозиционните тестове, извършвани при оценка на здравния риск при работещи в химични вещества.

Резултатите, получени при количествените експозиционни тестове се съпоставят с т.нар. Граници на биологична експозиция (ГБЕ). Те съответстват на такова ниво на експозиция, за което се предполага, че не оказва вредно действие върху здравето на работещите. Важно е да се отбележи, че определените ГБЕ се отнасят за здрави лица.

При определяне на ГБЕ се използват знанията за токсикокинетиката на химичните вещества, както и корелационната зависимост между интензитета на експозицията и биологичните ефекти. ГБЕ се базират на данни, получени от изследвания на доброволци и от епидемиологични проучвания при концентрации на работната среда в рамките на пределно допустимата концентрация (ПДК) и се отнасят за експозиция с времетраене бч./дневно, 5 дни/седмично.

Приложението на ГБЕ е изключително голяма. Те се използват, за да потвърдят резултатите от мониторинга на работната среда; за проверка на ефективността на личните предпазни средства; за изясняване на вероятността от кожна и гастроинтестинална резорбция; за ранно откриване на професионално заболяване; за оценка на риска и за корекция на ПДК.

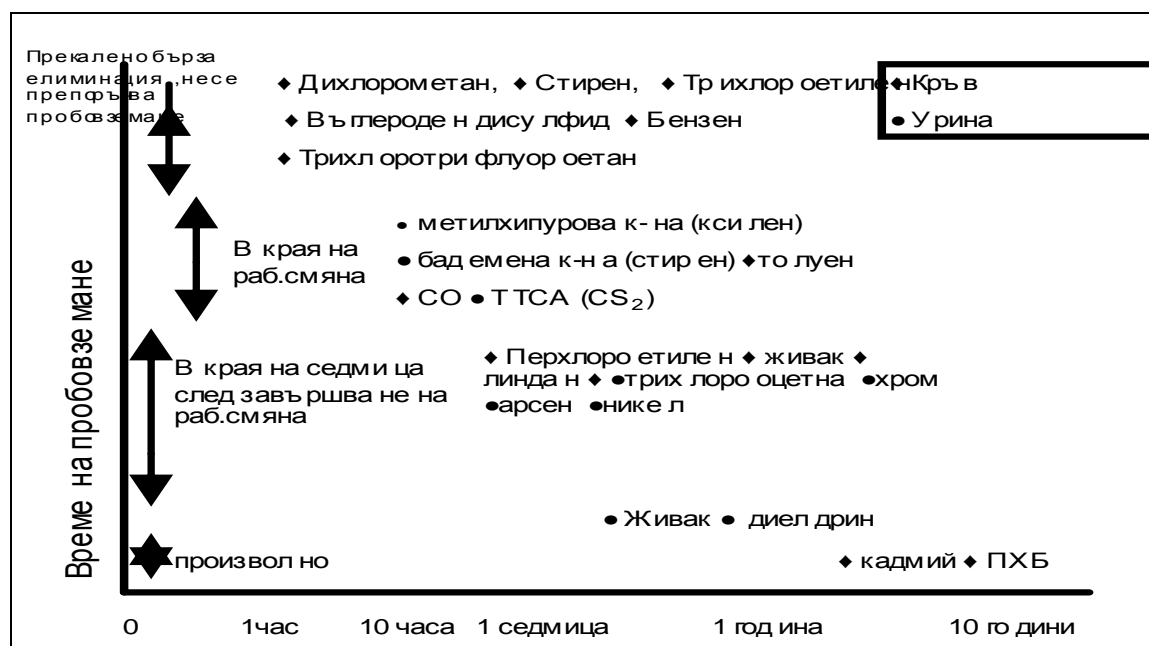
При извършване на биологичния мониторинг, обаче, времето на пробовземане е от решаващо значение. То се определя от периода на полуелиминиране (ППЕ) на дадено вещество или от времетраенето на индуцираните промени в биологичния показател (6).

ППЕ на веществото или негови метаболит е времето след края на експозицията, за което концентрацията му спада до 50% от началната стойност. Той може да се измерва в минути, часове или дни. Важно е да се знае, че е възможно едно вещество да има няколко фази на елиминиране със съответните ППЕ. Напр. концентрацията на даден органичен разтворител в кръвта може рязко да спадне след края на експозицията поради значителното му отделяне през белия дроб (ППЕ се измерва с минути). След това концентрацията в кръвта започва да намалява по-бавно поради елиминирането му от мускулите и някои други тъкани (ППЕ се измерва с часове). Част от дозата може да се задържи в мастната тъкан за много дни.

При химични вещества с ППЕ по-малък от 5 часа, пробонабирането се извършва преди началото (16 часа след края на последната експозиция), по време на и в края на смяната (последните 2 часа).

При химични вещества с ППЕ по-голям от 5 часа, пробовземането се извършва в началото на работната седмица (след 2 почивни дни) или в края (на 4<sup>ти</sup> и 5<sup>и</sup> ден).

При химични вещества с дълъг (повече от 100 часа) ППЕ и които се задържат в организма с години, а понякога и цял живот, времето на пробовземане не е от решаващо значение, т.е. не е ограничено. То може да се извърши по всяко време, няколко дни след началото на експозицията. На следващата фигура са представени примери за периодите на елиминация на някои вещества и подходящото време за пробовземане на биологични проби.



Фигура 2. Примери за подходящо време на пробовземане на някои химични вещества, използвани практиката.

При проведени токсикологични проучвания – чрез експерименти или чрез епидемиологични проучвания сред работещи - са определени веществата, подходящи за използване като биологични маркери, както и концентрациите на съответните химични агенти, при които липсва и при които се проявява клиничен ефект (5). На таблица 1 са представени като пример малка част от съществуващите над 100 биологични маркера, използвани в световната трудово медицинска практика.

Таблица 1. Химични вещества с налични данни за определяне на референтни нива за мониториране на експозицията ( по Reymond Meister, 2004).

Хим.в-во	Биол.среда	Нива без проф.експозиция	NOAEL *	Ниво, на проява на клин.ефект	Време на пробо вземане	Време на полу живот	Забележка
<b>Кадмий</b>	Урина (µg/g Cr)	<2	2-10	>10	Без значение	10-30г	Отразява хрон.експозиция >1г.
	Кръв (µg/L)	<0,5	<10	>10	Без значение	10-15г	Отразява близка експозиция (месеци). При пушачи се наблюдават нива от 1,4-1,5
<b>Олово</b> Олово	Кръв (µg/dL)	< 2	20	>20	Без значение	НД	В меки тъкани се задържа до 1 месец, а в костите- 20г.
Цинкпротопо рфирин	Кръв (µg/dL)	16-35	<35	НД	Без значение	2-4 седмици	
<b>Живак (неорганичен)</b>	Урина (µg/L)	< 5	35-50	100	Преди следващата смяна	60 дни	Отразява експозиция от последните 2-4 месеца
<b>Ацетон</b>	Урина (mg/g Cr)	< 2	20	46	По време на раб. смяна	НД	
	Кръв (mg/dL)	<0,2	2	НД	По време на раб. смяна	6 ч	↑ При диабет и кетоацидоза
	Алвеоларен въздух (mg/m <sup>3</sup> )	НД	53	НД	По време на раб. смяна	4 ч	
<b>Толуен</b> Хипурова к-на Орто-крезол Толуен	Урина (g/g Cr)	<1,5	1,5	НД	КС	<5ч	Голяма индивидуална вариабилност
	Урина (mg/g Cr)	<0,3	0,5	НД	КС		
	Кръв (mg/L)	<0,005	1	>1	КС	<5ч	
<b>Пестициди</b>							
Фосфоорганични с-я Еритроцитна холинестераза	Кръв (% на намаление)	<20	<30	>40	Без значение	20-30 дни	% намаление от основната стойност
Паратион Еритроцитна холинестераза	Кръв (% на намаление)	<20	<30	>40	Без значение	20-30 дни	Отразява хронична експозиция
Р-Нитрофенол	Урина (mg/L)	0,01-0,03	0,5	2	КС	4 часа	Отразява близка експозиция

\*NOAEL- Ниво, при което не се установява отрицателни здравни ефекти, НД- недостатъчно данни, КС- край на смяната.

От таблицата се вижда, че натрупаните с годините токсикологични данни за редица химични вещества, дават възможност да се определят нивата, налични в неекспонирани хора, концентрациите, при които не се наблюдават отрицателни здравни ефекти, времето на полуживот на веществото в организма, както и вида на експозицията (скорошна или отдавна). Тази информация, прецизно събрана и интерпретирана, е от изключително значение за оценката на индивидуалния риск на работещите с химични вещества.

В България, до момента в законодателството за защита на работещите от рискове, свързани с експозиция на химични агенти при работа, в приложение номер 2 на Наредба 13/2003г. са публикувани 15 вещества, като са посочени биологичната среда, която се използва, биологичния маркер, биологичната гранична стойност и подходящото време за пробовземане (1). Явно е, че е необходимо актуализиране на законодателството, при съпътстване на научния прогрес и практиките по света, и допълване на списъка с вещества с подходящи за определяне биомаркери. Това ще допринесе за увеличаване на броя на химичните вещества, чиято експозиция е контролирана и съответно ще увеличи възможностите за управление на здравния риск при работа с химични агенти.

### **Заклучение:**

Биологичният мониторинг е метод за оценка на резорбцията на вещества, експозицията на които е възможна в условията на работната среда. Той е особено полезен, защото се отчита експозицията по всички пътища на постъпване - дермален, инхалаторен и храносмилателен. Това има важно предимство, защото се осигурява допълнителна информация, необходима за оценка на индивидуалния риск.

Биологичният мониторинг се използва за много цели в практиката по трудова медицина: редовен мониторинг на индивиди и групи работници, експонирани на химични вещества; установяване на съдържанието на определено вещество в организма преди назначаване на работа; подпомагане на диагностиката на професионалните заболявания; епидемиологични и други научни изследвания.

Биологичният мониторинг е подпомагащ оценката на здравния риск, но не може да се използва като единствено средство за определяне на здравното състояние. Той е част от цялостната процедура по оценка на риска на работното място и има за цел запазване здравето на работещите и подобряване нивото на общественото здраве.

### **Използвана литература**

1. НАРЕДБА № 13 за защита на работещите от рискове, свързани с експозиция на химични агенти при работа (Обн., ДВ, бр. 8 от 30.01.2004 г.; изм., бр. 71 от 2006 г.; изм. и доп., бр. 67 от 17.08.2007 г.)
2. Сиджимова, Д., Ж. Павлова, Е. Дацов. Сравнителен социално-икономически анализ на тютюнопушенето сред жители на София в трудоспособна възраст. Сп. "Здравна икономика и мениджмънт", бр. 4, 2010, с. 21-28
3. Elinder C.G., Friberg L., Kjellstrom T., et al. Biological monitoring of metals. WHO International program for chemical safety, 1994, Geneva.
4. Meister R. Biological Monitoring. In: Current occupational and environmental medicine. Lange Medical Books, 2004, 655-666.
5. Schaller KH, Angerer J., Welter D., Drexler H. External quality assurance program for biological monitoring in occupational and environmental medicine. Rev Environ Health, 2001;16:223
6. Stacey N.H. Role in biological monitoring for chemical exposure. In: Occupational Toxicology Edited by Chris Winder and Neill Stacey, CRC press, 2010, 11-15.
7. WHO. Biological monitoring of exposure in the workplace, volumes 1 and 2, 1996, Geneva.

**Адрес за кореспонденция:**

Доц.д-р Каролина Любомирова, дм  
Катедра Трудова медицина  
ФОЗ, МУ-София  
Тел.: 02 9432542  
e-mail: [carol\\_lub@dir.bg](mailto:carol_lub@dir.bg)