

# Ендокринни нарушения при оловна интоксикация

Д-р Сава Петров<sup>1</sup>, доц. Мария Орбецова<sup>1</sup>, доц. Янко Илиев<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Клиника по ендокринология и болести на обмяната, УМБАЛ „Св. Георги“, Медицински университет, Пловдив

<sup>2</sup>Клиника по клинична токсикология, УМБАЛ „Св. Георги“, Медицински университет, Пловдив

## Общи данни

Оловното отравяне (сатурнизъм, плумбизъм) е състояние, предизвикано от повишени нива на тежкия метал в организма. Оловото нарушава множество физиологични процеси в организма и е токсично за редица органи – сърце, кости, черва, бъбреци, репродуктивна и нервна система. Симптомите на оловно отравяне се различават според това дали интоксикацията е остра, или хронична.

Клиничната картина при **остро отравяне** се характеризира със следните основни синдроми:

- **Общотоксичен синдром** – отпадналост, адинамия, хипотермия;

- **Гастро-интестинален синдром** – проявява се няколко часа след приемане на отровата с увеличена саливация, гадене, упорито повръщане, болки в епигастриума с развитие на типична „оловна колика“. При някои от болните може да настъпи токсична хепатоза с иктер, хепатомегалия;

- **Бъбречен синдром** – характеризира се със симптомите на токсична нефропатия – албуминурия, олигурия, азотемия и остра бъбречна недостатъчност;

- **Неврологичен синдром** – включва симптоми на токсична енцефалопатия: възбуденост, пристъпи на гърчове, в най-тежките случаи – кома.

**Хроничното отравяне** се среща по-често, предимно при професионална експозиция, като при него може да се наблюдава характерен оловен фациес на експонираното лице – сивкавоблед, землист цвят на лицето, изчезващ с подобрение на състоянието.

Хроничното отравяне се характеризира със следните синдроми:

- **Гастро-интестинален синдром** – проявява се периодично със силни коремни болки около пъпа (т.нар. оловна колика, наподобяваща остър корем), упорит запек, метален вкус в устата и характерна сивкава ивица по гингивите, черно оцветени изпращения.

- **Неврологичен синдром** – характеризира се със засягане, от една страна, на централната нервна сис-

тема: токсична енцефалопатия – упорито главоболие, безсъние, неврастения, понякога с хипертонични мозъчни кризи, астено-вегетативни прояви. Към този синдром се отнасят проявите и от страна на периферната нервна система – оловни полиневрити, засягащи горните и долните крайници, със значителни нарушения на движението.

- **Хепатален синдром** – лабораторно доловими нарушения във функцията на черния дроб при леки интоксикации (повишаване на серумните трансаминази, ЛДХ), блокиране на чернодробната гликогенсинтеза с увеличаване на активността на гликогенкиназата, нарушения в обмяната на жлъчните пигменти, увреждане на белтъчния синтез с прояви на хипопротеинемия, хиперглобулиемия, нарушения в обмяната на жлъчните пигменти. При по-тежките форми се наблюдава токсичен хепатит.

- **Ренален синдром** – увреждане на бъбреците е възможно, но се среща по-рядко и се характеризира с токсична нефропатия – албуминурия, хронична бъбречна недостатъчност и ренална хипертония.

- **Хематогенен синдром**, включващ и **анемичен синдром** – намаляване на еритроцитите, изява на ретикулоцитоза, промяна в еритроцитната морфология – пунктирани еритроцити, понижен хемоглобин (хипохромна анемия). При някои по-тежки увреждания се появяват левкопения и тромбоцитопения, като израз на по-значително увреждане на хемопоезата.

Пътищата на проникване на оловото в организма са посредством контаминиран въздух, вода, почва, храна – съответно през дихателната система, храносмилателния тракт и по-рядко, и то на мастноразтворимите препарати – през кожата. Острите отравяния с олово са рядко срещано явление, предимно при инхалация на оловен прах и оловни пари. Продължителното излагане на действието на оловни елементи от професионален характер е една от най-честите причини за отравяне при възрастни.

Според оценка на Националния институт по професионална сигурност и здраве – САЩ, над 3 милиона работници в САЩ са потенциално изложени на риск

от оловна интоксикация на работните си места<sup>1</sup>. В Обединеното кралство общият брой на работниците, подложени на хронично медицинско наблюдение през 2010/11 г., е 7472, което е с 4% повече от 2009/10 г. – 7162<sup>2</sup>. В България цветната металургия е сред най-сериозните технологични източници на замърсяване на атмосферния въздух, почвите и водите. Двата оловно-цинкови завода у нас са „КЦМ“ АД – Пловдив и заводът край град Кърджали. От двата завода за цветни метали в страната в атмосферата годишно са изхвърляни от 300 до 350 т металургиен прах, в т.ч. 150 т олово, 50 т цинк и 5–8 т кадмий<sup>3</sup>. Въз основа на нивата на данните за контролирани замърсители в гр. Кърджали през 2009 г. са направени заключения за влиянието на качеството на атмосферния въздух върху здравето на населението. От общ брой на населението в област Кърджали 156 008 души 31% (48 725) са подложени на повишен здравен риск от емитираните в атмосферния въздух вредни вещества<sup>4</sup>.

Вредното влияние на оловната експозиция се оценява на базата на клинично-лабораторни показатели: измерване на оловото в кръвта (плумбемия), което отразява резорбирането му в сравнително близък период от време и е съществен критерий за ранна диагностика, респ. профилактика, повишени стойности на *делта-аминолевулинова киселина* (ДАЛК) в урината, повишени количества на *уро- и копропорфирина*, увеличаване на *свободните еритроцитни порфирина*, снижени стойности на хемоглобина и броя на *еритроцитите*, *ретикулоцитоза* повече от 15 % и *пунктирани еритроцити* повече от 0.5 % в периферна кръв.

С оглед на ранната диагностика и профилактика на хроничното оловно отравяне у нас са въведени *предклинични състояния* т.нар. „оловоносителство“ – при нискостепенна плумбемия, плумбурия, повишени стойности на ДАЛК в урина с възможна оловна ивица или петна и без оплаквания от експонираните лица.

С цел по-добра диагностика е необходимо провеждане на т.нар. *провокационен тест с CaNa<sub>2</sub>EDTA*, след който количеството на оловото в урината отразява мобилизираното от депата олово. Като биомаркер за хронична експозиция може да се използва *рентгенографска флуоресценция на тибилната кост*.

## Влияние върху ендокринната система

Оловната експозиция оказва силно негативно влияние върху ендокринната система. В литературата се обръща внимание предимно върху негативния ефект на тежкия метал при хронична експозиция, като острият отравяния не са проучени от гледна точка

на ендокринни нарушения. През последните десет години се работи активно върху вредното въздействие на оловото върху жлезите с вътрешна секреция, като проучванията са извършвани предимно при хора, професионално изложени на оловно въздействие. Хроничната оловна интоксикация засяга функцията на всички хормонални оси, нарушавайки основни механизми за поддържане на хомеостазата, като в литературата има неголям брой съобщения за разнообразни ендокринни нарушения.

## Хипоталамо-хипофизарна ос

Една комплексна изява на вредното въздействие на оловната интоксикация е ефектът върху хипоталамо-хипофизарната ос, изявяващ се в *намален отговор на аденохипофизните хормони*: тиреостимулиращ хормон (ТСХ), растежен хормон (РХ), фоликулостимулиращ хормон (ФСХ) и лутеинизиращ хормон (ЛХ) *към стимулация от съответния им хипоталамичен освобождаващ (рилизинг) фактор*: тиреотропен хормон (ТРХ), растежен хормон рилизинг хормон (РХ-РХ) и гонадотропин рилизинг хормон (Гн-РХ).

Така, при хронична оловна експозиция е намерена намалена секреция на РХ, която се дължи вероятно на намалена синтеза на РХ-РХ, намалена секреция на РХ-РХ или понижен отговор към последния<sup>5</sup>.

Данните относно влиянието на оловото върху *пролактин* са до известна степен противоречиви. Има отделни съобщения за промяна в секрецията на пролактин в посока хиперпролактинемия. Степента на хиперпролактинемията корелира с концентрацията на олово в кръвта. При работници с концентрация на олово в кръвта над 40 µg/dL пролактинът е сигнификантно по-висок (с 47%) в сравнение с тези, с концентрация на олово под 40 µg/dL<sup>6</sup>. Тези данни насочват към олово-индуцирано нарушение на пролактиновата секреция, което вероятно се дължи на потискане на допаминергичния инхибиторен контрол.

При лица, изложени на краткотрайно действие на олово, се откриват високи нива на ЛХ и ФСХ, които се съпътстват от нормални концентрации на *тестостерона*. При изложените на хронично оловно въздействие лица са намерени ниски нива на *тестостерон*, които обаче не индуцират очакваното повишаване на ЛХ и ФСХ на принципа на отрицателната обратна връзка. Тези резултати предполагат, че при дълъг период на действие оловото може да причини субклинични тестикларни увреждания, последвани от хипоталамична и хипофизарна дисфункция.

Цялостна представа за нарушенията в хипофизарната функция дава проучване на Gustafson и сътр. върху 25 работници, изложени на вредно действие на олово със средно тежко натоварване

1.9  $\mu\text{mol/L}$ . Тези работници са имали по-ниски стойности на ФСХ в сравнение с 25 контроли без оловно въздействие (средна концентрация 0.2  $\mu\text{mol/L}$ ). При 14 работници под 40-годишна възраст серумните нива на ЛХ и кортизол са по-ниски от измерените при контролната група. Тези данни доказват вредното действие на оловото в средни концентрации върху ендокринната система, вероятно медирано от нарушения в хипоталамо-хипофизарната ос<sup>7</sup>.

### Репродуктивна функция

При оловна интоксикация се съобщава и за нарушения на репродуктивната система. При завишени оловни нива в кръвта, отчетени при работещи в замърсена с олово атмосфера, има данни, че металът преминава през кръвно-тестикуларната бариера и нивото му в семенната течност също се повишава<sup>8</sup>. Това обуславя директния токсичен ефект на оловото върху семиниферните каналчета в тестисите. Успоредно с това се нарушава функционалната активност и структурата на семенната течност. Олигозооспермията, асоциирана с намаляване на семенния протеин, ядрената киселинна концентрация и процента на семенна ДНК, говори за увреда на спермалната стволова клетка при работници със средно тежка експозиция на олово.

Аналогично, оловото се акумулира в гранулозните клетки на яйчниците, причинявайки впоследствие закъснение в растежа и пубертетното развитие и нарушение на репродуктивните процеси при жени.

Средна стойност, над която е необходимо инициране на терапия, е 60  $\mu\text{g/dL}$ . Тази уравниена стойност обаче не отразява напълно ясно точната граница, от която оловната концентрация оказва своя токсичен ефект.

Чрез метода на електронната микроскопия се доказва увреждане на мембранната повърхност на сперматозоидите<sup>9</sup>. Ниската спермална скорост и АТФ-азна активност и високият процент неподвижни сперматозоиди доказват потискане на клетъчната активност, което се подкрепя от високите нива на семенна плазмена фруктоза. Намаляването на тоталния протеин в семенната течност, съчетано с повишаване на свободните аминокиселини, е пропорционално на по-високите дози на оловно носителство. Удълженото време на втечняване, намаленото количество семенна течност и вискозитет, както и намаленият семенен плазмен протеин, високите нива на фруктоза и холестерол показват нарушения във функцията на аксесорните спермални жлези – простатата, семенни мехурчета. Намаляването на броя на сперматозоидите, структурните аномалии на сперматозоидите и на ДНК-хаплоида в главичките на

сперматозоидите са свързани също със завишени нива на олово в кръвта и семенна течност при изложени на оловна интоксикация работници<sup>10</sup>.

В проучване на Ng и сътр.<sup>11</sup>, включващо 122 изложени на оловна експозиция работници, средна концентрация на олово в кръвта 35.2 (варираща от 9.6 до 77.4)  $\mu\text{g/dL}$  и 49 необременени контроли, средна концентрация на олово в кръвта 8.3 (варираща от 2.6 до 14.8)  $\mu\text{g/dL}$ , се оценяват както първични увреждания, засягащи тестикуларната функция, така и вторичните нарушения в хипоталамо-хипофизо-тестикуларната ос. Данните от проучването показват, че нивата на ЛХ и ФСХ са значително завишени при лицата с оловно обременяване, докато тези на тестостерона не показват сигнификантни разлики спрямо контролите.

Токсичното действие на оловото върху репродуктивната функция зависи както от общата концентрация в организма, така и от времето на въздействие на оловните токсини. При работници с експозиция до 10 години се установяват завишени стойности на ЛХ и ФСХ и нормални нива на тестостерона. След десет и повече годишна експозиция се наблюдават стойности на ЛХ и ФСХ в референтни граници и значително понижаване на нивата на тестостерона<sup>11</sup>.

Ако се изведе индекс на съотношението между ЛХ, ФСХ и тестостерона, трябва да се отбележи, че нивата на тестостерона винаги са относително по-ниски при работници с професионално излагане на олово. Хронологичното проследяване на такива работници показва, че до 10-годишен период на експозиция съществува компенсация в нивото на тестостерона в кръвта до референтни стойности за сметка на завишаване на ЛХ и ФСХ (*субклиничен хипергонадотропен хипогонадизъм*). След този период настъпва декомпенсация на този механизъм с относително нормализиране на нивата на ЛХ и ФСХ и значително намаляване на концентрацията на тестостерона в кръвта (*нормогонадотропен хипогонадизъм*). Логически става ясно, че оловната интоксикация оказва своето влияние върху регулаторните механизми на хипоталамо-хипофизо-гонадната ос – отрицателната обратна връзка.

Проследявайки и друг индекс – този между глобулина, свързващ половите хормони (SHBG), и тестостерона, също се откриват промени. При мъже, подложени на хронично токсично оловно въздействие с давност над три години, се наблюдава увеличаване на SHBG, намаляване на тестостерона и съответно занижаване на съотношението тестостерон: SHBG<sup>12</sup>. Данните от тези изследвания недвусмислено показват, че пролонгираният ефект на оловната интоксикация оказва директен токсичен ефект върху тестикуларната функция, последвана от наруше-

ние в регулацията на хипоталамо-хипофизо-гонадната ос, персистиращо след прекъсване на оловната експозиция<sup>12</sup>.

Данните за директно увреждане на семенните каналчета под влияние на оловно въздействие се потвърждават и от друго проучване на Braunstein и сътр.<sup>13</sup>. Така, тестикуларна биопсия, извършена при двама пациенти с тежка оловна интоксикация, показва перитубуларна фиброза, олигоспермия и вакуализация на сертолиевите клетки<sup>14</sup>.

От степента на оловна експозиция зависи до каква степен и в какъв аспект ще се прояви оловната токсичност. При тежка оловна интоксикация възникват директни анатомични изменения. Работниците, подложени на хронично оловно въздействие в ниски концентрации, изявяват дългосрочни нарушения в нивата на тестостерона, ЛХ, ФСХ и тяхната взаимовръзка.

### Контрол и функция на надбъбречните жлези

В паренхима на надбъбречните жлези се наблюдават хистологични и цитологични изменения, водещи до промени в базалната и стрес-медираната кортизолова секреция и редуцирано рецепторно свързване на кортизола. Най-нови проучвания обръщат внимание върху настъпващите нарушения в хипоталамо-хипофизо-надбъбречнокоровата ос при завишени нива на маркерите за оловоносителство и по-конкретно – променен хормонален отговор на стресогенни фактори.

В проучване на Fortin и сътр.<sup>14</sup> при работници, изложени на оловна интоксикация, са изследвани базални нива на *АКТХ* и *кортизол*, след което учас-

тниците са подложени на Социален стресов тест на Триер. След извършването на теста са проследени стойностите на *АКТХ* и кортизола. Резултатите от това проучване показват, че при завишена концентрация на олово в организма (средна стойност между ниво в кръвта и ниво в костите) *АКТХ* се повишава значително. Не така убедително е покачането на кортизола. Проследява се *индекс АКТХ:кортизол* и се установява, че при високи нива на биомаркерите за оловна интоксикация този индекс се покачва. Тези данни предполагат, че токсичните концентрации на олово увреждат хипоталамо-хипофизо-надбъбречнокоровата ос, засягайки както изолирано синтеза и секрецията на ефекторния хормон, така и взаимовръзката между различните звена на тази ос, увреждайки ключовия механизъм на регулация – отрицателната обратна връзка<sup>14</sup>.

### Щитовидна функция и минерален обмен

Кинетиката на тиреоидните хормони също е засегната. Оловната интоксикация може да доведе до централно увреждане на тиреоидната ос, увреда на  $T_4$ -метаболизма или на свързването на  $T_4$  с протеините<sup>5</sup>. В цитираното по-горе проучване на Gustafson и сътр. работниците, които са с най-тежкото оловно обременяване, са имали по-високи нива на *ТСХ* в сравнение с контролите<sup>7</sup>, което подсказва вероятна първична увреда на *щитовидната жлеза*.

Оловната интоксикация причинява и нарушения в действието на хормоните, регулиращи калциевата обмяна, което увеличава риска от скелетни нарушения<sup>5</sup>.

### Литература

1. Staudinger, K. C., V. S. Roth. Occupational lead poisoning. – *Am Fam Physician*, 1998, 57 (4), 719–726, 731–732.
2. Medical Surveillance of Blood Lead Levels In British Workers 2010/11.
3. Моллов, И., Г. Пармалева. Доклад „Замърсяване на въздуха „КЦМ“ АД – Пловдив, 2003.
4. Национален доклад за състоянието на околната среда в България през 2009 година. Изпълнителна агенция по околна среда към МОСВ, София, 2009.
5. Doumouchtsis, K. K., S. K. Doumouchtsis, E. K. Doumouchtsis, D. N. Perrea. The effect of lead intoxication on endocrine functions. – *J Endocrinol Invest*, 2009, 32 (2), 175–183.
6. Govoni, S., F. Battaini, C. Fernicola, L. Castelletti, M. Trabucchi. Plasma prolactin concentrations in lead exposed workers. – *J Environ Pathol Toxicol Oncol*, 1987, 7 (4), 13–15.
7. Gustafson, A., P. Hedner, A. Schütz, S. Skerfving. Occupational lead exposure and pituitary function. – *Int Arch Occup Environ Health*, 1989, 61 (4), 277–281.
8. McGregor, A. J., H. J. Mason. Chronic occupational lead exposure and testicular endocrine function. – *Hum Exp Toxicol*, 1990, 9 (6), 371–376.