

PRZEWLEKŁE ZATRUCIE CHLORKIEM WINYLU PRACOWNIKÓW ZATRUDNIONYCH PRZY PRODUKCJI POLICHLORKU WINYLU METODĄ SUSPENSYJNĄ W LATACH 1967-1977

Z KLINIKI CHOROÓB ZAWODOWYCH I OSTRYCH ZATRUCÍ
INSTYTUTU MEDYCYNY PRACY W ŁODZI
DYREKTOR: PROF. DR HAB. MED. J. INDULSKI

1. ZAŁOŻENIA I CEL PRACY

W ciągu ostatnich kilkunastu lat ogromnie wzrosło zainteresowanie badaczy z dziedziny medycyny pracy sprawą toksyczności chlorku winylu (CW). Chlorek winylu jest monomerem powszechnie znanego tworzywa sztucznego - polichlorku winylu (PCW). Źródłem szerokiego zainteresowania CW było ujawnienie (nieznanej początkowo) jego przewlekłej toksyczności, a przede wszystkim działania rakotwórczego.

Obawy budzi zarówno zagrożenie zdrowia pracowników obsługujących proces produkcji i przetwórstwa PCW, jak i zagrożenie całej populacji w związku z użytkowaniem tego szeroko rozpowszechnionego tworzywa sztucznego.

Przedmiotem badań omówionych w niniejszej pracy była załoga oddziału polimeryzacji chlorku winylu w zakładzie, który od ponad 10 lat produkuje polichlorek winylu tzw. metodą suspensyjną. Z technologią tej metody wiązały się wysokie stężenia CW na stanowiskach pracy. Celem pracy było:

1. Ocenic stopień zagrożenia pracowników obsługujących polimeryzację metodą suspensyjną z uwzględnieniem zależności stanu zdrowia załogi od stężeń CW w powietrzu i od stażu pracy.
2. Przedstawić obserwowany w badanym materiale obraz kliniczny przewlekłego zatrucia chlorkiem winylu.
3. Dokonać wstępnej oceny dynamiki objawów klinicznych w oparciu o powtórne badanie pracowników po upływie 3 lat.

2. DANE Z PIŚMIENNICTWA

Chlorek winylu $\text{CH}_2=\text{CHCl}$ (CW) został zsyntetyzowany w roku 1835. Związek ten w naturze nie występuje. W normalnych warunkach jest gazem 2,5 raza cięższym od powietrza bezbarwnym, o słabym, słodkawym zapachu, palnym. Z powietrzem tworzy mieszaniny łatwo palne i wybuchowe w stężeniach 4-22% obj. (100-550 g/m³). Przechowywany jest w postaci cieczy w pojemnikach pod ciśnieniem.

Kariera przemysłowa tego gazu związana jest z jego zdolnością do polimeryzacji. Przez kilka lat był używany do wytwarzania ciśnienia w butelkach z różnego rodzaju aerozolami, co było powodem dość znacznego narażenia osób pozornie nie mających kontaktu z tą substancją (43). Chlorek winylu (CW) sta-

nowi modelowy przykład wprowadzenia do przemysłu związku chemicznego po eksperymentalnym określeniu jego ostrej toksyczności, w wyniku czego uznany został za substancję bezpieczną w stężeniach nie powodujących ostrego zatrucia (24) i działania fizycznie duszącego. Dopiero po wielu latach narażenia ludzi ujawniła się jego przewlekła toksyczność oraz kancerogenność.

Objawy ostrego zatrucia CW znane są zarówno z prac eksperymentalnych, jak i doniesień o zatruciach ludzi w sytuacjach awaryjnych, w przemyśle (9, 24, 32). Chlorek winylu wywiera przede wszystkim działanie narkotyczne i słabe działanie drażniące. W stężeniach 0,5-7,0% obj. ($12,5-175 \text{ g/m}^3$) chlorek winylu wywołuje zaburzenia czynności ośrodkowego układu nerwowego, począwszy od lekkiego oszołomienia i znieczulenia, poprzez zawroty głowy, bóle głowy, nudności, zaburzenia widzenia, zamroczenie, aż do utraty świadomości. W stężeniach 7-10% obj. ($175-250 \text{ g/m}^3$) wywołuje objawy narkotyczne o głębokości wymaganej przy zabiegach chirurgicznych. Stężenia 20% obj. (500 g/m^3) mogą wywołać nagły zgon (32). W ostrych zatruciach prowadzi chlorek winylu do powiększenia wątroby, co stwierdzono u zwierząt doświadczalnych i w nielicznych przypadkach ostrych, śmiertelnych zatruc ludzi (9). U zwierząt eksponowanych na stężenie 15-20% obj. ($375-500 \text{ g/m}^3$) stwierdzono również obrzęk płuc (32).

Toksyczność chlorku winylu w przypadku powtarzanej ekspozycji badano w związku z wprowadzeniem tej substancji do przemysłu, a tym samym narażeniem zawodowym znacznej grupy pracowników w zakładach produkujących polichlorek winylu (PCW) (24, 32, 36). W następstwie doświadczalnej kilkumiesięcznej ekspozycji na stężenie 250 mg/m^3 , uzyskano u zwierząt powiększenie wątroby, a w przypadku stężeń 1250 mg/m^3 również powiększenie nerek (32).

Ostatnie 10-12 lat rzuciły zupełnie nowe światło na przewlekłą toksyczność chlorku winylu. Prawdopodobnie w związku z szerokim zastosowaniem w produkcji PCW metody suspensyjnej, która stwarzała możliwość okresowego narażenia pewnych grup pracowników na stężenia rzędu kilkuset do paru tysięcy mg/m^3 pojawiły się w wielu krajach doniesienia o wystąpieniu niespotykanego dotąd w medycynie pracy zespołu chorobowego (22, 35, 42).

Objawy tego zespołu wykraczają poza symptomatologię zmian chorobowych uzyskiwanych u zwierząt doświadczalnych w trakcie badania ostrej toksyczności CW. Już w roku 1963, następnie w roku 1967 autorzy rumuńscy (34, 35) opisaćli wyniki swojej obserwacji stanu klinicznego 168 pracowników zatrudnionych przy polimeryzacji CW. Oprócz zaburzeń czynnościowych ze strony układu nerwowego i powiększenia wątroby, stwierdzili niedoczynność tarczycy, objawy zespołu Raynauda i zmiany skórne o charakterze sklerodermii. Autorzy ci byli zdania, że mają do czynienia z pierwotnym uszkodzeniem ośrodkowego układu nerwowego, zwłaszcza międzymózgowia, co znajduje swój wyraz w zaburzeniach krążenia obwodowego i układu dokrewnego. W pracach tych nie podano stężeń chlorku winylu na stanowiskach pracy, ale wzmianki o wypadkach utraty świadomości u pracowników obsługujących reaktory pozwalają sądzić, że stężenia te musiały być, przynajmniej okresowo, bardzo wysokie, sięgające stężeń narkotycznych.

W roku 1967 pojawiła się monografia francuskiego autora Benoit na temat akroosteolizy zawodowej rąk, oparta o analizę 5 przypadków tego schorzenia jakie miały miejsce w przemyśle francuskim i belgijskim (5). Późniejsze doniesienia, zwłaszcza z krajów zachodnich, dotyczą również w pierwszym rzędzie zmian kostnych (6, 7, 10, 11, 15, 19, 27, 28, 42).

Za najważniejszy objaw chorobowy u pracowników zatrudnionych przy czyszczeniu autoklawów (reaktor, w którym zachodzi polimeryzacja CW) uznano poprzeczny pas osteolizy w kościach ostatnich paliczków ręki. Ten zespół zmian kostnych nazwano akroosteolizę zawodową. Zwrócono także uwagę, że osteolizie towarzyszy zespół Raynauda.

Dla dalszego rozwoju wiedzy o przewlekłym zatruciu chlorkiem winylu istotne znaczenie miała praca eksperymentalna włoskiego badacza Violi (38), który przez 1 rok ekspozował szczury na chlorek winylu w stężeniach 75 g/m^3 . W wyniku eksperymentu uzyskał zmiany naśladujące objawy chorobowe u ludzi tj. osteolizę, zmiany w skórze przypominające sklerodermię, pogrubienie ścian naczyń iwnych, a ponadto zmiany degeneracyjne w mózgu i narządach mięsowych.

Istotne elementy obrazu przewlekłego zatrucia chlorkiem winylu przyniosły badania kliniczne przeprowadzone w RFN i USA (13, 17, 20, 26, 29). Potwierdzono znane już objawy, a ponadto zwrócono uwagę na rozwój procesu włóknienia wątroby, prowadzący do nadciśnienia w żyłę wrotnej i klinicznego obrazu marskości wątroby.

Badacze z ośrodka uniwersyteckiego w Bonn zasugerowali, że zespół chorobowy CW obejmuje również narząd oddechowy, prowadząc do zaburzenia wentylacji o typie restrykcji oraz do częściowej niewydolności oddechowej (22). Nowym spostrzeżeniem było również stwierdzenie trombocytopenii, którą ośrodek w Bonn uznał za najczęstsze i najwcześniejsze odchylenie w zakresie badań laboratoryjnych.

Według zgodnych informacji uzyskanych z cytowanego piśmiennictwa symptomatologię przewlekłego zatrucia CW stanowią objawy subiektywne i obiektywne dotyczące skóry, układu kostnego i naczyniowego oraz wątroby.

Najczęściej i najwcześniej występującym objawem subiektywnym o charakterze miejscowym jest nadwrażliwość na zimno, szczególnie dłoni i stóp, poza tym mrowienie, drętwienie, osłabienie czucia dotyku w odsiebnych odcinkach kończyn. W zaawansowanych przypadkach chorzy podają niekiedy rozpierające bóle w palcach. Jako objawy subiektywne ogólne różni autorzy wymieniają spowolnienie psychoruchowe, pogorszenie pamięci, nudności, wzmożoną potliwość, bliżej nieokreślone pobolewania w nadbrzuszu, bóle i zawroty głowy, szum w uszach, mroczki przed oczami, brak apetytu, zaburzenia snu, spadek wagi, utratę libido. Wśród obiektywnych objawów przewlekłego zatrucia CW najbardziej charakterystyczne są zmiany kostne. W obrazie radiologicznym paliczka paznokciowego rąk, rzadziej stóp stwierdza się poprzeczny pas osteolizy, wskutek czego powstaje obraz oderwania wyrostka paznokciowego (33). Niekiedy wyrostek paznokciowy zupełnie zanika i palec w obrazie rtg wygląda jak po częściowej amputacji ostatniego paliczka. Zmiany te dotyczą bądź pojedynczych palców, bądź wszystkich, u obydwu rąk. Podobne zmiany, aczkolwiek

słabsze spostrzegano w kościach stóp (6, 7, 10, 11, 19, 27, 42). Zaznaczyć należy, że osteoliza jest obrazem charakterystycznym nie tylko dla przewlekłego zatrucia chlorkiem winylu; występuje również w innych schorzeniach, jak osteoliza rodzinna, zaawansowana sklerodermia, pewne postacie trądu, łuszczycowe zapalenie stawów czy daleko posunięta postać choroby Raynauda (18, 33). U osób narażonych na CW stwierdzono również inne zmiany kostne dotyczące nie tylko kończyn, występujące w różnych stanach chorobowych, mianowicie osteoporozę, sklerotyzację miejscową, torbielki, zatarcie zarysów powierzchni stawowych lub wyrośnięte kostne. Brak jest jednak przekonujących dowodów na toksyczną etiologię tych zmian.

Osteolizę, podobną do opisanej powyżej, uzyskano eksperymentalnie (38) w badaniach na szczurach.

Badanie histologiczne zmienionych fragmentów kości kończyn zwierząt wykazało w miejscach osteolizy odwapnienie, przebudowę chrzęstną, nawarstwienia podkostne (39). Zmiany skórne w przebiegu przewlekłego zatrucia CW mają makroskopowo wygląd płaskich, palczasto rozgałęzionych lub grudkowych wyniosłości ponad powierzchnię skóry, które ciepłotą i zabarwieniem nie różnią się od skóry otaczającej. Umiejscowione są głównie na skórze rąk i wewnętrznej powierzchni przedramion, są jednak dane, że mogą występować również na twarzy, szyi oraz skórze dekoltu. U pracowników zatrudnionych przy polimeryzacji CW opisywano również dermatozy alergiczne, ponadto zmniejszenie elastyczności, zgrubienie i zsinienie skóry palców, nadmierne rogowacenie skóry dłoni i stóp, wzmożoną potliwość dłoni i nieprawidłowy kształt paznokci tzn. paznokcie wypukłe z poprzecznym rowkowaniem. W szczególności dłonie pracowników dotkniętych osteolizą mają w badaniu fizykalnym charakterystyczny wygląd. Paliczek paznokciowy jest pałeczkowato rozdęty, robi wrażenie skróconego. Skóra na palcach jest z reguły sina, zgrubiała, mało elastyczna co powoduje m.in. upośledzenie sprawności rąk.

Badaniem histologicznym wycinków skóry z ww. zmianami lub skóry bez wyraźnych zmian makroskopowych, ale pobranej z rąk osób z zespołem Raynauda stwierdzono: zcieńczenie naskórka z zatarciem prawidłowej budowy, miejscową hiperkeratozę, zgrubienie skóry właściwej poprzez napężnienie i hemogenizację pasm kolagenowych, otoczenie kolagenem przydatków skóry (gruczoły, ciaśka czuciowe), równocześnie obserwuje się obrzęk w przestrzeniach pozakomórkowych oraz nacieki limfocytarne wokół naczyń i między pęczkami kolagenu. Pod naskórkiem obserwowano poszerzone pętle kapilarów ze zgrubiałym śródbłonkiem; naczynia środkowej i głębszej warstwy skóry wykazywały wyraźne zgrubienie ścian.

Jak wynika z podanego wyżej opisu, obraz histologiczny skóry, zmienionej w przebiegu przewlekłego zatrucia chlorkiem winylu, ma wiele cech wspólnych z obrazem histologicznym jednego ze stadiów skleroderмии. Różnica wg autorów niemieckich polega na zachowaniu się elementów sprężystych, które co prawda w obydwu chorobach ulegają fragmentacji, ale w skleroderмии liczba ich w obrazie mikroskopowym nie zmniejsza się. Przeciwnie - zmiany zanikowe skóry prowadzą do pozornego zagęszczenia włókien sprężystych, podczas gdy w chorobie CW oprócz fragmentacji obserwuje się wyraźne ich rozrzedzenie (16,

22, 31, 30, 41). Zmiany naczyniowe objawiają się klinicznie jako zaburzenia prawidłowego przepływu krwi przez tkanki obserwowane w oddzielnych odcinkach kończyn. W początkach choroby zaburzenia te wyrażają się subiektywną nadwrażliwością na zimno, a w bardziej zaawansowanych przypadkach występuje zespół Raynauda z napadowym blednięciem pod wpływem zimna pojedynczych lub wszystkich palców, a nawet całych dłoni i stóp. Blednięciu towarzyszą parestezje, a w chwili ogrzewania dokuczliwy ból. Podobnie jak w chorobie wibracyjnej, może wystąpić inny rodzaj reakcji na zimno tj. atoniczne rozszerzenie naczyń, prowadzące do siniego obrzęku. W okresie między napadami można również obserwować niedostateczne ukrwienie wyrażające się sinicą i niską ciepłotą miejscową. Interesujące spostrzeżenia opublikowali autorzy niemieccy (22), którzy w 7 przypadkach przewlekłego zatrucia chlorkiem winylu wykonali angiografię kończyn górnych. Badania angiograficzne (22, 27) korelują z wynikami mikroskopowego badania wycinków skóry pobranej z rąk ludzi, u których stwierdzono chorobę CW (16, 22), jak również skóry zwierząt przewlekłe eksponowanych na chlorek winylu (38). Badanie histologiczne wykazało zgrubienie ścian tętniczek, a badanie angiograficzne zwężenie światła tętniczki ku dłoniowemu i tętnic palców. Prace te przemawiają za tym, że zespół naczynioruchowy w chorobie CW jest związany nie tylko z neurogennymi zaburzeniami naczynioruchowymi, jak sądzi Basalajew i współaut. (4) oraz Suciu i współaut. (34) ale także jest wyrazem miejscowych zmian organicznych w naczyniach. Zmienione chorobowo tętnice mogą prawdopodobnie wtórnie opacznie reagować na bodźce naczynioruchowe. Patologia w obrazie angiograficznym dotyczyła również przypadków bez klinicznego obrazu zespołu Raynauda ale z subiektywną nadwrażliwością na zimno (22).

Osobne zagadnienie, które zainteresowało badaczy szkodliwości chlorku winylu dla człowieka, stanowią zmiany wątrobowe. O uszkodzeniach wątroby u osób zatrudnionych przy produkcji tworzyw sztucznych, w tym również polichlorku winylu, pisali już autorzy radzieccy w roku 1949 (37). Również autorzy rumuńscy (34) w roku 1963 stwierdzili powiększenie wątroby u blisko 30% obserwowanej przez nich populacji, narażonej na chlorek winylu. Spostrzeżenia te potwierdzili w roku 1967 (37). Uszkodzenie wątroby uzyskiwano w pracach eksperymentalnych (24, 32, 35). Torkelson w roku 1961 (36) na podstawie eksperymentalnie uzyskiwanych zmian w wątrobie, w następstwie długotrwałego narażenia zwierząt na CW, proponował 10-krotne obniżenie najwyższego dopuszczalnego stężenia dla chlorku winylu w USA. Mimo to, w opisach przewlekłego zatrucia CW początkowo kładziono główny nacisk na zmiany kostne, skórne i naczyniowe. Dopiero doniesienia na temat naczyniakomięsaka (angiosarcoma) wątroby u osób zatrudnionych przy polimeryzacji CW zwróciły baczną uwagę badaczy na ten narząd.

Do wyjaśnienia charakteru zmian w wątrobie przyczynili się głównie autorzy niemieccy (Marsteller i współaut. 29), którzy w 20 przypadkach podejrzanych o uszkodzenie wątroby w następstwie długotrwałego narażenia na CW wykonali bardzo szczegółowe badania specjalistyczne ze scyntygrafią, biopsją i laparoskopią łącznie. Pracę tę opublikowali w roku 1973. W rezultacie przeprowadzonych badań stwierdzono dysproporcję między wynikami laboratoryjnych

badzeń czynności wątroby i stosunkowo niskimi, i tylko w części przypadków występującymi objawami subiektywnymi, a rozległymi zmianami patologicznymi w obrazie laparoskopowym i anatomopatologicznym. Wyniki tych obserwacji pokrywają się z danymi opublikowanymi w roku 1974 przez autorów amerykańskich (26). Analiza tych prac pozwala wysunąć wniosek, że w przewlekłym zatruciu chlorkiem winylu dochodzi w wątrobie do rozwoju zmian włóknistych, obejmujących głównie okolicę żyły wrotnej i torebkę wątrobową, przy stosunkowo niewielkich zmianach w mięszu, szczególnie we wcześniejszych stadiach choroby. Stwierdzono dysproporcję między obrazem laparoskopowym i klinicznymi objawami nadciśnienia wrotnego, a brakiem lub słabym zaawansowaniem zaburzeń czynności wątroby w badaniach laboratoryjnych. Trudność uchwycenia toczącego się w wątrobie procesu chorobowego za pomocą powszechnie wykonywanych prób czynności wątroby była prawdopodobnie główną przyczyną początkowego niedoceniań zmian w tym narządzie w obrazie przewlekłego zatrucia chlorkiem winylu. W zaawansowanych przypadkach chorobowych można stwierdzić słabo dodatnią próbę bromsulfaleinową i podwyższenie aktywności aminotransferaz, gammaglutamylotranspeptydazy lub fosfatazy zasadowej we krwi. Różni autorzy podają różne spostrzeżenia i inną interpretację. Zwiększenie okółowrotne i podtorebkowe może prowadzić do zastojów w krążeniu wrotnym ze splenomegalią, żylakami przełyku i dna żołądka, a później do wodobrzusza (13, 26, 40),

W anatomopatologicznie opracowanych przypadkach naczyńiakomięsaka wątroby, związanego z narażeniem na CW, stwierdzono w wolnych od nowotworu partiach wątroby obecność charakterystycznie umiejscowionych zmian włóknistych, poszerzenie zatok i nietypowy wygląd komórek wyścielających zatoki.

Falk i współaut. (13) sugerują, że jest to prawdopodobnie obraz poprzedzający wystąpienie nowotworu. Zatem proces włóknisty w wątrobie, u narażonych na CW, należałoby traktować jako stan przedrakowy.

Do obrazu przewlekłego zatrucia chlorkiem winylu zalicza się pewne objawy, które mogą być wyrazem zaburzeń w ośrodkowym układzie nerwowym. W pracach eksperymentalnych (3, 38) odnotowano zmiany degeneracyjne w mózgu, głównie w podwzgórzu. Basalajew i współaut. (4) w uszkodzeniu mózgu dopatrują się przyczyny zespołu naczyniowego. Autorzy rumuńscy (1, 34, 35) w połowie przypadków dotkniętych zmianami skórnymi stwierdzili niedoczynność tarczycy, opierając rozpoznanie tego zaburzenia, jak podają, na próbie magazynowania jodu.

Jeżeli chodzi o obwodowy układ nerwowy, to do wczesnych objawów patologicznych zalicza się osłabienie czucia dotyku i parestezje w odsiebnych odcinkach kończyn górnych. Nie wyjaśniono w jakim stopniu objawy te są wyrazem toksycznych zmian w układzie nerwowym, a w jakim stopniu są następstwem opisywanego w obrazie histologicznym obumierania kolagenem zakończeń czuciowych i innych tworów zlokalizowanych w skórze.

Patogeneza opisanej przez autorów niemieckich małopłytkowości (16, 22, 29), jako jednego z łatwo uchwytanych, obiektywnych objawów omawianej choroby nie została wyjaśniona. Inne ośrodki nie akcentują tego objawu. Jest prawdopo-



dobne, że trombocytopenia występuje w związku ze splenomegalią w przebiegu marskości wątroby w następstwie wieloletniej ekspozycji na CW.

Podejrzanie o rozwój procesu chorobowego w układzie oddechowym pracowników narażonych na chlorek winylu, który ujawnia się restrykcją w badaniu spirometrycznym i częściową niewydolnością oddechową w badaniu gazometrycznym krwi (22) oparte jest na zbyt małej liczbie przypadków, by wyprowadzić stąd konkretne wnioski.

W wyjaśnieniu tego zagadnienia należy brać pod uwagę fakt, że pracownicy oddziałów polimeryzacji CW są narażeni również na wdychanie pyłu polichlorku winylu, który może być źródłem odczynów w płucach bez związku jednak z przewlekłym zatruciem chlorkiem winylu. W piśmiennictwie znane są przypadki pneumopatii, spowodowanej wdychaniem pyłu PCW (21, 24). W pracach eksperymentalnych przy zastosowaniu znacznych stężeń CW obserwowano również uszkodzenie nerek (34). Brak jest doniesień o uszkodzeniu nerek u ludzi cierpiących na przewlekłe zatrucie chlorkiem winylu.

Szerokie rozpowszechnienie przedmiotów z polichlorku winylu powoduje, że narażeniem objęta jest cała populacja krajów cywilizowanych na śladowe ilości chlorku winylu uwiecznionego w polimerze bądź powstającego na drodze depolimeryzacji. Zainteresowanie badaczy tym problemem wiąże się głównie z doniesieniami na temat kancerogennego i mutagennego działania CW.

Pierwszym badaczem, który zwrócił uwagę na rakotwórcze działanie CW był Viola. Badając eksperymentalnie przewlekłą toksyczność CW (38) - oprócz zmian skórnych, kostnych, naczyniowych i innych, poprzednio omówionych, w wyniku narażenia odnotował liczne zachorowania zwierząt (szczurów) doświadczalnych na nowotwory skóry, płuc i kości (39). Systematyczne badania kancerogenności CW przeprowadził Maltoni i współaut. na 3 gatunkach zwierząt (szczury, myszy, króliki - łącznie 2500 sztuk) z zastosowaniem stężeń CW o wartościach od 2,5 do 75000 mg/m³. Czas ekspozycji był różny (oczekiwano na samodzielną śmierć zwierząt). W wyniku badań stwierdzono występowanie nowotworów u wszystkich badanych gatunków zwierząt. Stwierdzono naczyniomięsakę wątroby i innych narządów, nerczaki zarodkowe, nerwiaki niedojrzałe mózgu, gruczolakoraki płuc, rak sutka i skóry oraz szereg innych rzadszych typów nowotworów o różnym umiejscowieniu. Stwierdzono, że onkogeniczna odpowiedź ustroju jest zależna od stężeń chlorku winylu i czasu ekspozycji. W warunkach eksperymentalnych stężenia poniżej 125 mg/m³ (50 p.p.m.) okazały się również rakotwórcze. W kilku przypadkach stwierdzono nowotwory u zwierząt nie ekspozowanych na CW w życiu pozapłodowym ale będących potomstwem matek narażonych na CW w czasie ciąży. W ślad za wynikami eksperymentalnych prac Maltoniego pojawiły się na przełomie lat 1973/74 doniesienia o pierwszych przypadkach naczyniomięsakę wątroby u osób zatrudnionych w USA (8) w narażeniu na CW.

Obecnie wiadomo, że zachorowania na ten nowotwór u narażonych na CW zdarzały się wcześniej, lecz nie zwrócono uwagi na związek tej choroby z rodzajem pracy. Do roku 1975 łącznie ogłoszono na świecie 46 przypadków naczyniomięsakę wątroby związanego z ekspozycją na CW, z czego: 18 pochodzi z jednego koncernu z USA, 10 z Kanady i 18 z Europy w tym 6 z NRF (25,31). Początkowo

kowo za pracę stwarzającą ryzyko zachorowania na ten nowotwór uważane czyszczenie autoklawów. Obecnie wiadomo, że praca na innych stanowiskach przy obsłudze polimeryzacji, jak również praca w zakładach przetwarzających CW oraz laboratoriach, nie jest wolna od ryzyka zachorowania. Czas ekspozycji na CW pracowników, u których rozpoznano naczyniakomięsaka wątroby był różny, kształtował się w granicach 4-27 lat, średnio wynosił 17 lat, natomiast najkrótszy okres utajenia (tzn. czas od początku ekspozycji do chwili zachorowania) wynosił 10 lat. Według statystyki amerykańskiej praca w narażeniu na chlorek winylu zwiększa ryzyko zachorowania na naczyniakomięsaka wątroby.

Z opracowań anatomopatologicznych niektórych przypadków wynika, że u osób z nowotworem wątroby w częściach narządu wolnych od guza stwierdza się proces włóknisty i zmiany morfologiczne komórek wyściełających zatoki (25).

Angiosarcoma wątroby u osób narażonych na CW jest przeważnie procesem pierwotnie wieloogniskowym. Zmiany histopatologiczne wątroby opisywane jako następstwo ekspozycji na CW nie mają cech swoistych. Opisywano je również u osób narażonych na arsen lub inne substancje rakotwórcze odkładane w tym narządzie. W badaniach eksperymentalnych, in vitro, przy użyciu wybranych szczepów bakteryjnych, wykazano mutagenne właściwości CW (2, 3). W hodowli limfocytów krwi obwodowej osób narażonych na CW stwierdzono także znamienne zwiększenie liczby aberracji chromosomalnych.

3. CHARAKTERYSTYKA NARAŻENIA ZAWODOWEGO BADANEJ POPULACJI

Polimeryzacja emulsyjna chlorku winylu przebiega w fazie wodnej. Reagujące substancje utrzymują się w postaci zawiesiny dzięki koloidowi ochronnemu. Reakcja polimeryzacji zachodzi w zbiornikach ciśnieniowych zaopatrzonych w mieszadła i płaszcz ogrzewczo-chłodzący (tzw. autoklawach) w temp. 40-80° i pod ciśnieniem 6-14 atmosfer.

Szybkość każdej reakcji zależy od stężenia reagujących składników. Polimeryzacja przebiega zatem coraz wolniej zależnie od malejącej koncentracji monomeru. Z tego względu nie czeka się na uzyskanie 100% polimeryzacji, lecz przerywa się proces po zużyciu około 90% chlorku winylu. Pozostałe 10% gazowego CW odzyskuje się przez odpompowanie. Dokładne odzyskanie chlorku winylu miało dotąd głównie znaczenie gospodarcze. Obecnie za ważniejszy uważa się aspekt zmniejszenia zagrożenia zdrowia pracowników. Dotychczas nie udało się bez reszty usunąć niespolimeryzowanego monomeru związanego z cząstkami polimeru. Przedostaje się on do atmosfery hali produkcyjnej po otwarciu wjazdu autoklawu i w czasie jego czyszczenia oraz ulatnia się stopniowo w czasie dalszej obróbki i przechowywania polichlorku winylu.

Zawiesina polichlorku winylu dostarczana do następnego oddziału produkcyjnego jest poddawana odwodnieniu na filtrach próżniowych i wirówkach, potem suszona i segregowana na tzw. odsiewaczach, a następnie przekazywana do oddziału pakowania. Praca w oddziale odwodnienia, szczególnie przy obsłudze filtrów, stwarzała również znaczne narażenia na chlorek winylu ze względu

na dużą powierzchnię ulatniania się resztek tej substancji z zawiesziny do atmosfery pomieszczenia.

Najmniej, a nie mniej jednak istotne toksykologiczne zagrożenie zdrowia załogi, występuje przy pakowaniu i magazynowaniu gotowego produktu, gdyż proces odwodnienia i suszenia nie uwalnia jeszcze całkowicie polimeru od monomeru. Badania środowiskowe przeprowadzone przez Pracownię Chemicznych Zanieczyszczeń Powietrza IMP w Łodzi w pełni to potwierdzają.

Z pomiarów przeprowadzonych przez Pracownię Chemicznych Zanieczyszczeń Powietrza w IMP wynika, że pracownicy obsługujący bezpośrednio proces polimeryzacji CW byli narażeni do roku 1974 na wysokie stężenie tej substancji, wielokrotnie przekraczające obowiązujące w Polsce najwyższe dopuszczalne stężenie (NDS) wynoszące 30 mg/m^3 . Przy pomocy aparatów indywidualnych uodwodniono, że najbardziej narażeni na chlorek winylu byli tzw. ślusarze aparatury chemicznej, czyszciele autoklawów i aparatowi polimeryzacji.

Pierwsze pomiary wykonane ww. metodą wykazały, że średnie dzienne stężenie CW, na które był narażony aparatowy, pracujący na dolnym poziomie hali, wynosiło 2700 mg/m^3 . Ślusarz aparatury chemicznej był narażony na stężenia, których średnia wynosiła ponad 1000 mg/m^3 , aparatowy polimeryzacji z górnego pomostu - 800 mg/m^3 ; wewnątrz czyszczonych autoklawów średnie stężenie wynosiło około 500 mg/m^3 .

Z podanych wyżej danych liczbowych dotyczących stężeń CW na stanowiskach pracy wynika, że narażenie badanej populacji w okresie poprzedzającym rozpoczęcie przedstawionych badań odbiegało znacznie od normatywu higienicznego. Odnosnie czasu narażenia należy podkreślić, że w roku 1973, kiedy to rozpoczęto badania, maksymalny okres narażenia znacznej większości badanych nie przekraczał 7 lat, gdyż polimeryzację CW metodą suspensyjną na skalę przemysłową uruchomiono na przełomie lat 1966-1967. Załoga pracuje w ruchu ciągłym w systemie czterobrygadowym tzn. 8 godzin dziennie przez 3 dni, a czwarty dzień jest wolny od pracy.

4. CHARAKTERYSTYKA BADANEJ POPULACJI

Załoga Oddziału Polimeryzacji CW w chwili rozpoczęcia badań liczyła 330 osób. Badaniem objęto 306 osób tj. ponad 90% zatrudnionych. 213 osób obsługiwało proces polimeryzacji, 50 osób pracowało przy odwadnianiu i suszeniu polimeru, 35 w oddziale pakowania. Badana grupa składała się z 58 kobiet i 248 mężczyzn, w tym 224 mężczyzn pracowało fizycznie w narażeniu na chlorek winylu, a 24 należało do kadry kierowniczej a więc przebywało w hali produkcyjnej tylko przez część czasu pracy.

Większość dalej przedstawionych obliczeń statystycznych odnosi się do pracujących fizycznie mężczyzn w liczbie 224, z których 160 było zatrudnionych przy obsłudze polimeryzacji, 39 przy odwadnianiu i 25 przy pakowaniu polichloroku winylu. Wiek badanych mężczyzn na początku badań był zróżnicowany od 19 do 49 lat, a średnia wieku w trzech oddziałach wynosiła kolejno 29, 29 i 33 lata. Najkrótszy staż pracy wynosił 2 miesiące, najdłuższy 7 lat w roku 1973 tzn. na początku obserwacji i 10 lat w końcowym okresie badań.

Powtórne badanie załogi Oddziału Polimeryzacji CW zostało przeprowadzone po upływie 3 lat, tzn. w roku 1976.

Liczba pracowników nadal narażonych na CW uległa zmniejszeniu do około 260 przy 330 zatrudnionych w czasie pierwszego badania. Zbadano tym razem 228 osób z narażenia na CW, w tym 183 mężczyzn i 45 kobiet. Badaniami objęto również 30 osób, u których rozpoznano przewlekłe zatrucie CW i odsunięto od pracy w kontakcie z tą substancją.

W czasie trwania obserwacji przedstawionej populacji 60-osobową grupę zakwalifikowano do obserwacji klinicznej celem rozszerzenia zakresu badań i wyjaśnienia przypadków wątpliwych. Podstawą wytypowania do hospitalizacji były objawy nasuwające podejrzenie przewlekłego zatrucia CW oraz długi staż pracy w istotnym narażeniu na CW. Wśród hospitalizowanych 30 osób pracowało nadal w narażeniu na CW, a 30 miało przerwę w ekspozycji trwającą od 1 do 7 lat, z powodu rozpoznanej wcześniej przewlekłego zatrucia CW.

5. ZAKRES I METODY BADAŃ

Dla oceny stanu zdrowia osób narażonych na chlorek winylu posłużono się w roku 1973 następującym zakresem badań wykonanych u wszystkich badanych:

1. Szczegółowy wywiad zawodowy i chorobowy wg jednego schematu dla wszystkich badanych
2. Ogólne badanie internistyczne ze szczegółowym oglądem skóry
3. Próba oziębienia kończyn górnych i dolnych przez zanurzenie w wodzie o temperaturze 10° w ciągu 10 min. Za wynik dodatni uważa się zblednięcie lub zsinienie palców lub dalszej części rąk lub stóp
4. Pomiary temperatury skóry grzbietów rąk i stóp oraz opuszki każdego palca z osobna przed oziębieniem, 1 min po zakończeniu oziębienia, a następnie co 5 min aż do czasu powrotu temperatury do wartości wyjściowej. Oprócz ciepłoty wyjściowej drugą wielkością odnotowaną w wyniku tego badania był czas powrotu temperatury do wartości sprzed oziębienia. Ciepłota wyjściowa (tzn. przed oziębieniem) opuszek palców poniżej 27° po półgodzinnej adaptacji do temperatury pomieszczenia (23°) uważana była za patologiczną, podobnie jak powrót skóry rąk do ciepłoty wyjściowej po czasie dłuższym niż 20 min.
5. Próba uciskowa polegająca na tym, że w końcowej fazie oziębienia wykonuje się jednorazowy, krótkotrwały ucisk każdego palca z osobna do uzyskania zblednięcia miejscowego i mierzy się przy pomocy stopera czas trwania zblednięcia. Próba jest dodatnia, jeżeli czas zblednięcia przekracza 5 sek.
6. Radiogram kośćca dłoni i stóp
7. Elektrokardiogram
8. Badanie laboratoryjne materiału biologicznego:
 - a) ogólne badanie moczu
 - b) badanie morfologiczne krwi obwodowej
 - c) szybkość opadania krwinek czerwonych (OB)
 - d) aktywność fosfatazy zasadowej w surowicy.



Losowo wybraną 80-osobową grupę pracowników obsługujących polimeryzację hospitalizowano w ciągu 1 doby w Oddziale Szpitalnym Przychodni Przyzakładowej celem rozszerzenia zakresu badań.

W grupie tej wykonano dodatkowo następujące badania:

- a) dobowe wydalenie hydroksoyproliny
- b) dobowe wydalenie glukozoaminoglikanów (GAG)
- c) zawartość kortyzolu w surowicy
- d) zawartość wapnia w surowicy
- e) zawartość bilirubiny w surowicy
- f) dobowe wydalenie kwasu wanilino-migdałowego (jako metabolitu katechola - min),
- g) proteinogram białek krwi
- h) próby wątrobowe białkowe (tymolowa, cynkowa, Takata-Ary).

Ponadto u 25 osób ze zmianami chorobowymi o charakterze zespołu Raynauda wykonano immunoelektroferazę, oznaczając immunoglobuliny IgA, IgG, IgM.

Badania prowadzono bez grupy kontrolnej bowiem głównie poszukiwano potwierdzenia dla sygnalizowanych w obcym piśmiennictwie objawów chorobowych, które niezmiernie rzadko występują w populacji nie narażonej na chlorek winylu, jak: osteoliza, zespół Raynauda u mężczyzn i zmiany skórne podobne do skleroderмии.

W statystycznym opracowaniu zbadanego materiału analizowano częstość występowania znanych z piśmiennictwa objawów przewlekłego zatrucia CW wśród pracowników podzielonych na grupy wg miejsca i stanowiska pracy oraz w zależności od czasu zawodowej ekspozycji na CW.

Liczbowe wyniki badań laboratoryjnych analizowano drogą statystycznej oceny istotności różnicy między średnimi arytmetycznymi obliczonymi dla ww. grup pracowników. Jedynie wyniki elektroimunoferazy wykonane u 25 chorych porównano z wynikami uzyskanymi u 10-osobowej grupy osób zdrowych, nie narażonych na chlorek winylu.

W czasie powtórnych badań ambulatoryjnych rozszerzono zakres badań laboratoryjnych w kierunku sprawdzenia głównie wpływu CW na funkcję wątroby i układ krwiotwórczy. W porównaniu z rokiem 1973 zakres badań rozszerzono o oznaczenie:

- a) liczby retikulocytów i płytek we krwi obwodowej
- b) wskaźnika protrombinowego
- c) zawartości bilirubiny w surowicy
- d) aktywności aminotransferaz
- e) aktywności gamma-glutamylotranspeptydazy
- f) aktywności cholinesterazy surowicznej
- g) proteinogramu białek krwi.

U 60 osób hospitalizowanych w Klinice Chorób Zawodowych wykonano ponadto następujące badania:

1. Lekarskie badania specjalistyczne:

- a) dermatologiczne
- b) neurologiczne
- c) okulistyczne

2. Badanie progu czucia wibracji metodą palestezjometryczną przy pomocy miernika MCW-2, pozwalającego na ilościową ocenę stopnia zaburzeń czucia wibracji w skali decybelowej
3. Czynnościową próbę termiczną z zastosowaniem pletyzmografu i termometru termistorowego polegającą na oznaczeniu procentowego przyrostu tętna w końcowym paliczku palca ręki.
Krzywą przyrostu tętna rejestrowano w spoczynku, w czasie ogrzewania, ochłodzenia i w czasie odnowy
4. Badanie elektroencefalograficzne (EEG)
5. Badanie czynnościowe narządu oddechowego:
 - a) spirometryczne
 - b) kapnograficzne
 - c) gazometryczne krwi kapilarnej arterializowanej wykonane na aparacie "mikro-Astrup" przed i po obciążeniu wysiłkiem wzrastającym 60-100 W przez 10 min na ergometrze rowerowym
6. Badanie radiologiczne płuc i przełyku
7. Badanie radioizotopowe wątroby:
 - a) hepatograficzne, wykonane Różem Bengalskim zawierającym J-131
 - b) scyntygraficzne, wykonane w części przypadków Różem Bengalskim a w części Koloidem Tc-99
8. Badanie materiału biologicznego:
 - a) czas krwawienia i krzepnięcia,
 - b) tromboelastogram (w części przypadków),
 - c) zawartość kreatyniny w surowicy,
 - d) zawartość mocznika we krwi,
 - e) próba bromsulfaleinowa (BSP) - oznaczano retencję barwnika po 45 min,
 - f) aktywność dehydrogenazy kwasu mlekowego,
 - g) zawartość lipoproteidów w surowicy z podziałem na frakcje
 - h) zawartość cholesterolu w surowicy z podziałem na wolny i zestryfikowany,
 - i) antygen HB_s (Australia) u osób z biochemicznie stwierdzonym zaburzeniem funkcji wątroby.
9. Badanie histopatologiczne:
 - a) wycinka skóry z palca ręki (w części przypadków),
 - b) punktatu wątroby (w pojedynczych przypadkach)

6. OMÓWIENIE WYNIKÓW BADAŃ

Zgodnie z założeniami pracy uzyskane wyniki mogą być rozpatrywane w 3 aspektach:

1. Opisanie obrazu klinicznego choroby spowodowanej przewlekłym narażeniem na chlorek winylu
2. Zależności zachorowalności na przewlekłe zatrucie chlorkiem winylu od czasu i stopnia ekspozycji związanego z rodzajem i miejscem wykonywanej pracy



3. Próby rokowania lekarskiego w rozważanym zespole chorobowym. Liczbowe wyniki badań zestawiono w tabelach, z których 27 stanowi ilustrację niniejszego opracowania. Ponadto makroskopowe zmiany spostrzegane w odsiebnych odcinkach kończyn przedstawiono na 5 fotografiach.

6.1. Obraz kliniczny

Obserwowany obraz kliniczny przewlekłego zatrucia chlorkiem winylu jest w zasadzie zgodny z danymi klinicznymi, opisanymi w dostępnym piśmiennictwie (rozdz. 2). Badania własne pozwoliły jednak na rozszerzenie zakresu wiadomości i poczynienie nowych spostrzeżeń.

Subiektywne miejscowe objawy chorobowe polegają głównie na nadwrażliwości na zimno obwodowych części kończyn. Nadwrażliwość ta pojawia się stopniowo, po paru latach narażenia na CW. Późniejsze skargi to mrowienie, drętwienie i osłabienie czucia dotyku w odsiebnych odcinkach kończyn. W pojedynczych przypadkach chorzy podawali ponadto skargi na osłabienie mięśniowej i bóle w kończynach, sugerujące rozpoznanie polineuropatii. W zakresie objawów subiektywnych ogólnych nie spostrzeżono żadnych powtarzających się charakterystycznych skarg. Biorąc pod uwagę znaną neurotoksyczność węglowodorów alifatycznych chlorowanych oraz dane na temat hepatotoksy-

T a b e l a I

Objawy chorobowe w poszczególnych grupach zawodowych
częstość występowania podana w procentach - 1976r.

Stanowisko pracy	Liczba zatrudnionych	Parestezje kończyn górnych		Zasinienie stóp w próbie ziane		Dolegliwości dyspeptyczne	
		liczba zmian	%	liczba zmian	%	liczba zmian	%
Czyszczanie autoklawów	27	11	40	6	22	5	19
Inne prace na oddziale polimeryzacji	88	25	28	21	23	17	19
Suszenie	26	8	30	1	4	8	30
Pakowanie	14	11	80	3	21	2	14
Razem	155	55	35	31	20	32	20
Grupa kontrolna	77	9	11	6	8	13	17

Porównanie wszystkich narażonych z grupą kontrolną

Parestezje - zależność istotna statystycznie

$$\chi^2 = 14,582 \quad v = 1 \quad p < 0,001$$

Zasinienie stóp - zależność istotna

$$\chi^2 = 5,719 \quad v = 1 \quad 0,01 < p < 0,05$$

Dolegliwości dyspeptyczne - zależność nieistotna

$$\chi^2 = 0,466 \quad v = 1 \quad p > 0,05$$

czności chlorku winylu poszukiwano głównie zaburzeń nerwicznych i objawów dyspeptycznych. Porównanie częstości występowania subiektywnych zaburzeń czucia i objawów dyspeptycznych w badanej populacji i w grupie kontrolnej przemawia za tym (tab. I), że parestezje kończyn można zaliczyć do obrazu omawianej choroby, natomiast nie ma podstaw, żeby dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego uważać za objaw zatrucia chlorkiem winylu.

Badaniem przedmiotowym najwcześniej i najczęściej można było stwierdzić objawy niedomogi układu naczyniowego obwodowej części kończyn. Ta część patologii, związanej z narażeniem na CW nie budzi wątpliwości, niemniej indywidualne diagnozowanie tych objawów i ich statystyczne opracowanie napotyka na znaczne trudności. Prawdopodobnie z powodu komponenty czynnościowej tych zaburzeń obraz ich jest zmienny w czasie, nie zawsze powtarzalny w tych samych warunkach badania, a wyniki uzyskane różnymi metodami nie wykazują ścisłej korelacji między sobą. Zaburzenia w układzie naczyniowym mogą polegać zarówno na nadwrażliwości, jak i na osłabionej reakcji na bodźce. Nadmierna reakcja wyraża się bądź napadowym zblednięciem obwodowych części kończyny (ryc. 1), bądź sinym obrzękiem w następstwie atonicznego rozszerzenia naczyń. W przypadkach osłabionej reakcji układu naczyniowego stwierdza się ręce stale zimne, często o zabarwieniu sinym lub marmurkowatym i spoconych dłońach, nie reagujące na bodźce termiczne ani stanem spastycznym, ani atonicznym naczyń. We wczesnych okresach choroby uchwycenie zaburzeń naczyniowych wymaga niekiedy wielokrotnego powtarzania badań i zastosowania do tego celu różnych metod.

W zaawansowanych postaciach choroby napadowy skurcz naczyń jest powtarzalny i obejmuje nie tylko palce, ale również całe dłonie lub stopy. Czynnikiem wywołującym ten stan oprócz bodźca termicznego może być wówczas emocja, zmęczenie lub ucisk kończyny.

Opisywane pałeczkowate rozdęcie (ryc. 2) i skrócenie paliczka paznokciowego odnosi się tylko do przypadków z osteolizą (ryc. 3, 4, 5). Na tej podstawie osteolizę można rozpoznawać nawet badaniem fizykalnym bez badania radiologicznego. Spośród 5 przypadków z osteolizą tylko 2 dotyczyły osób wykonujących ręczne czyszczenie autoklawów. Nie jest to więc objaw związany z tym stanowiskiem pracy i miejscowym działaniem chlorku winylu. We wszystkich przypadkach osteolizy towarzyszyły silnie wyrażone cechy zaburzeń naczyniowych oraz w czterech przypadkach na pięć makroskopowe zmiany skórne w formie grudek i płaskich wyniosłości na grzbietach rąk i przedramionach. Wyniosłości na skórze (ryc. 3), które można stwierdzić fizykalnie, nie wyczerpują patologii skórnej w omawianym zatruciu. We wszystkich przypadkach zakwalifikowanych do pobrania wycinka skóry z powodu zaburzeń ukrwienia, sztywności i zgrubienia skóry rąk lub tylko silnie wyrażonych objawów subiektywnych, badanie mikroskopowe ujawniło zmiany rzekomotwardzinowe.

Za czynnik odróżniający ten obraz histologiczny od obrazu twardziny można uznać zachowanie się nabłonka i włókien sprężystych.

Badaniem neurologicznym nie stwierdzono w żadnym przypadku pewnych objawów ogniskowego uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego ani przedmiotowych objawów, pozwalających na rozpoznanie polineuropatii.



Ryc. 1 Napadowe zblednięcie palców pod wpływem oziębienia
objaw Raynaud a



Ryc. 2 Palce pałeczkowate osoby z osteolizą paliczka paznokciowego



Ryc. 3 Makroskopowe zmiany skórne



Ryc. 4 Akroosteoliza rąk w obrazie radiologicznym



Ryc. 5 Akroosteoliza stóp w obrazie radiologicznym

EEG, wykonane w 75% przypadków hospitalizowanych wykazujących naczyniowe i skórne objawy przewlekłego zatrucia CW, nie dają podstaw do podejrzenia, że narażenie na ten związek jest źródłem patologii w zapisie elektroencefalograficznym. Natomiast badanie palestezjometryczne czucia wibracji jest godnym polecenia uzupełnieniem badania neurologicznego. Połowa grupy hospitalizowanej wykazuje podwyższenia progu czucia wibracji. Liczba ta jest dwukrotnie wyższa niż liczba osób, która w czasie badania neurologicznego podawała subiektywne zaburzenia czucia dotyku. Stopień zaburzeń czucia w odsebnych odcinkach kończyn nie koreluje ściśle z zaawansowaniem zaburzeń ukrwienia i zmian reumatoidalnych. Może to być związane z bezpośrednim wpływem chloru winylu na obwodowy układ nerwowy, a nie tylko z wtórnym upośledzeniem czynności zakończeń czuciowych w przebiegu zmian w skórze właściwej.

Badanie okulistyczne w zakresie podstawowym nie wniosło nic szczególnego do obrazu klinicznego przewlekłego zatrucia CW.

W zakresie badań laboratoryjnych zarówno hematologicznych, jak i biochemicznych, nie udało się znaleźć żadnego badania, które nadawałoby się do wczesnej diagnostyki omawianego zatrucia.

Przedstawiona praca potwierdza spostrzeżenie autorów amerykańskich i niemieckich, że przewlekłe zatrucie chlorkiem winylu prowadzi do zmian morfologicznych, które trudno jest ujawnić w powszechnie wykonywanych badaniach materiału biologicznego. Fakt ten był prawdopodobnie jedną z przyczyn wykrycia przewlekłej toksyczności CW dopiero po wielu latach jego produkcji i przerabiania na polichlorek winylu.

W badanym materiale nie potwierdziła się opublikowana przez zespół badaczy niemieckich trombocytopenia, której badanie polecano do badań profilaktycznych osób z tego badania. W żadnym przypadku nie stwierdzono liczby płytek poniżej dolnej granicy normy a średnie liczby płytek, obliczone dla grup z różnych stanowisk pracy i grup o różnie długim stażu pracy, różniły się bardzo nieznacznie nie wykazując znamienności statystycznej. To samo odnosi się do porównania osób ze stwierdzonym zatruciem CW i bez objawów chorobowych. Najbardziej jednak przekonuje oznaczenie liczby płytek w 77-osobowej grupie kontrolnej, pochodzącej z tego samego zakładu, wykonane przez to samo laboratorium. Nie wykazało ono istotnej statystycznie różnicy średniej liczby płytek w porównaniu z grupą badaną.

Leukocytoza krwi obwodowej w grupie kontrolnej była znamienne niższa niż w grupach osób narażonych. Natomiast porównywanie w tym względzie grup z różnego narażenia i różnie długiego stażu pracy oraz grupy bez objawów chorobowych z grupą chorych na przewlekłe zatrucie CW nie wykazało statystycznie znamiennej różnicy.

Należy z dużą ostrożnością podchodzić do wykazanej różnicy średniej liczby leukocytów w grupie kontrolnej i u osób narażonych na CW. Bez stwierdzenia powtarzalności tego objawu nie można powiedzieć, że chlorek winylu działa pobudzająco na układ białokrwinkowy; poza tym nie jest to objaw, mający duże znaczenie w indywidualnej diagnostyce jakiegokolwiek zatrucia.

Zachowanie się liczby erytrocytów, retikulocytów i zawartości hemoglobiny we krwi, mimo pewnych różnic między badanymi grupami, nie wykazuje re-

gularności i powtarzalności. Stwierdzone różnice inaczej zachowywały się w roku 1973, a inaczej w roku 1976 (tab. II, III, IV, V, VI).

Pilotażowe badania dotyczące fragmentów wydzielania **wewnętrznego** nie wniosły nic istotnego. Zawartość kortysolu we krwi, oznaczona dla losowo wybranej części badanej populacji w roku 1973, nie wykazywała zależności ani od stażu pracy, ani od współistnienia naczyniowych objawów zatrucia CW (tab. VII, VIII).

Kwas wanilino-migdałowy oznaczany był jako metabolit katecholamin z powodu podejrzenia, że zaburzenia naczynioruchowe z udziałem katecholamin mogą odgrywać istotną rolę w objawach omawianego zatrucia. Opisywano bowiem wzmożenie wydalania kwasu wanilino-migdałowego u narażonych na pokrewny związek chemiczny, jakim jest trójkloroetylen. W roku 1973 uzyskano **znamienną** statystycznie różnicę wydalania tego kwasu między grupami o różnym stażu pracy.

W czasie hospitalizacji wydalanie kwasu wanilino-migdałowego było wyższe u aktualnie narażonych niż u osób po przerwie w ekspozycji, różnica jednak nie była **znamienna** statystycznie.

W grupie osób mających subiektywne objawy w postaci parestezji i dolegliwości sugerujących zaburzenia naczynioruchowe wydalanie metabolitów katecholamin było wyższe niż w grupie z przedmiotowymi objawami zatrucia oraz w grupie bez skarg. Można by wnioskować, że katecholaminy odgrywają pewną rolę w patomechanizmie zaburzeń czynnościowych w ogóle, ale nie ma to prawdopodobnie znaczenia w odniesieniu do zatrucia chlorkiem winylu (tab. IX, X).

Oznaczenia dobowego wydalania z moczem hydroksyproliny nie wykraczały, w żadnym przypadku, poza wartości przyjęte za normę laboratoryjną (tab. IX, X). Średnia wydalania była wyższa u osób z objawami choroby CW niż w grupie zdrowych, jednak różnica nie jest statystycznie **znamienna**. W grupie hospitalizowanej średnia u aktualnie narażonych jest niższa, niż u osób nie pracujących w narażeniu na CW. Ocena tego badania w niezbyt licznej populacji jest trudna z powodu dużego rozrzutu wyników.

Wysokie dobowe wydalanie GAG z moczem, wykazujące w roku 1973 blisko 80% odchyień od normy i układające się wówczas w logiczną całość pozwalającą na wiązanie z nim nadziei na test ekspozycyjny, nie zostało potwierdzone ani badaniami w grupie hospitalizowanej, ani u części populacji badanej ambulatoryjnie w roku 1976 (tab. IX, X, XI). Pozostałe badania laboratoryjne dotyczące oceny czynności wątroby. Zakres ich, zaplanowany do wykonania w warunkach ambulatoryjnych w roku 1973, nie ujawnił cech uszkodzenia tego narządu. Badania enzymologiczne wprowadzone do badań ambulatoryjnych w roku 1976 zasygnalizowały w kilku przypadkach możliwość uszkodzenia wątroby, ale dopiero badania kliniczne obejmujące również próbę BSP, hepatografię, scyntyografię, w pojedynczych przypadkach oznaczenia antygenu HB_s i biopsję, pozwoliły na rozszerzenie poglądu na omawiany temat.

Zawartość białka w surowicy nie uległa w chorobie CW żadnym zmianom. Dowodzi tego zarówno brak odchyień w indywidualnych przypadkach, jak i brak istotnej różnicy między średnimi obliczonymi dla różnych stanowisk pracy, różnych grup stażowych, grup chorych i zdrowych a przede wszystkim brak różnicy między na-



T a b e l a II

Wyniki niektórych badań laboratoryjnych pracowników
poszczególnych oddziałów produkcyjnych - 1973 rok

Oddział Rodzaj badania	Polimeryzacja $\bar{x} \pm SD$ n = 157	Suszarnia $\bar{x} \pm SD$ n = 39	Pakownia $\bar{x} \pm SD$ n = 25	Norma
Hemoglobina w mmol/l	$8,95 \pm 0,48$	$9,0 \pm 0,5$	$9,05 \pm 0,34$	7,9-9,9
Liczba leukocytów w 1 l	$7,24 \times 10^9 \pm 1,84 \times 10^9$	$7,22 \times 10^9 \pm 1,97 \times 10^9$	$6,66 \times 10^9 \pm 1,55 \times 10^9$	$4,0 \times 10^9 - 8,0 \times 10^9$
Fosfataza alkaliczna wg Bessey'a	$1,81 \pm 0,57$	$1,65 \pm 0,52$	$1,86 \pm 0,54$	0,56-3,0

Różnice między średnimi nieistotne dla wszystkich trzech rodzajów badań $p > 0,05$

T a b e l a III

Liczba leukocytów i zawartość hemoglobiny we krwi obwodowej w przedziałach
objawów zespołu naczyniowego - 1973 rok

Objawy Rodzaj badania	Objawy przedmiotowe $\bar{x} \pm SD$ n = 26	Objawy podmiotowe $\bar{x} \pm SD$ n = 15	Bez dolegliwości $\bar{x} \pm SD$ n = 176	Norma
Hemoglobina w mmol/l	$9,37 \pm 0,48$	$8,86 \pm 0,53$	$8,98 \pm 0,44$	7,90-9,90
Liczba leukocytów w 1 l	$7,07 \times 10^9 \pm 1,67 \times 10^9$	$6,17 \times 10^9 \pm 1,79 \times 10^9$	$7,29 \times 10^9 \pm 1,84 \times 10^9$	$4,0 \times 10^9 - 8,0 \times 10^9$

- Średnia liczby leukocytów grupy z objawami podmiotowymi różni się w sposób istotny od średniej z grupy bez dolegliwości $p < 0,05$, inne różnice w zakresie leukocytozy nie są statystycznie istotne $p > 0,05$
- Średnia zawartości hemoglobiny w grupie z objawami przedmiotowymi zatrucia CW różni się istotnie od średniej pozostałych grup $0,001 < p < 0,01$; natomiast różnica między grupą z objawami podmiotowymi a grupą bez dolegliwości jest statystycznie nieistotna $p > 0,05$

T a b e l a IV

Hemoglobina, erytrocyty, retikulocyty i leukocyty w grupach produkcyjnych
w porównaniu z grupą kontrolną - 1976 rok

Rodzaj badania	Grupa badana	Polimeryzacja $\bar{x} \pm SD$ n = 115	Suszarnia i pakownia $\bar{x} \pm SD$ n = 40	Grupa kontrolna $\bar{x} \pm SD$ n = 70
Hemoglobina w mmol/l		$1,4 \pm 0,08$	$1,4 \pm 0,09$	$1,4 \pm 0,09$
Liczba erytrocytów w 1 l		$4,5 \times 10^{12} \pm 0,27 \times 10^{12}$	$4,53 \times 10^{12} \pm 0,30 \times 10^{12}$	$4,57 \times 10^{12} \pm 0,27 \times 10^{12}$
Względna liczba retikulocytów		$0,003 \pm 0,002$	$0,004 \pm 0,003$	$0,005 \pm 0,004$
Liczba leukocytów w 1 l		$6,75 \times 10^9 \pm 1,53 \times 10^9$	$6,79 \times 10^9 \pm 1,76 \times 10^9$	$6,03 \times 10^9 \pm 1,662 \times 10^9$

1. Porównanie średnich zawartości hemoglobiny we krwi pracowników polimeryzacji i grupy kontrolnej - różnica statystycznie istotna $0,01 < p < 0,05$; polimeryzacji i oddziały pakowania razem z oddziałem suszenia - różnica nieistotna; oddziały suszenia i pakowania oraz grupy kontrolnej - różnica nieistotna $p > 0,05$
2. Wszystkie różnice między średnimi liczbami erytrocytów statystycznie nieistotne $p > 0,05$
3. Porównanie średniej liczby retikulocytów pracowników polimeryzacji i grupy kontrolnej - różnica statystycznie istotna $0,01 < p < 0,05$; polimeryzacji i suszarni z pakownią - nieistotna; suszarni z pakownią i grupy kontrolnej nieistotna $p > 0,05$
4. Porównanie średniej liczby leukocytów w oddziale polimeryzacji oraz suszarni z pakownią - różnica statystycznie nieistotna $p > 0,05$; polimeryzacji z grupą kontrolną - różnica statystycznie istotna; suszarni z pakownią z grupą kontrolną - różnica istotna $0,01 < p < 0,05$.



Hemoglobina, erytrocyty, retikulocyty i leukocyty w grupach pracowników wg stażu pracy - 1976 rok

Rodzaj badania	Staż pracy	< 3 lat $\bar{x} \pm SD$ n = 44	3-5 lat $\bar{x} \pm SD$ n = 31	5-7 lat $\bar{x} \pm SD$ n = 48	7 lat < $\bar{x} \pm SD$ n = 33
Hemoglobina w mmol/l		1,39 $\pm$ 0,08	1,41 $\pm$ 0,09	1,40 $\pm$ 0,09	1,39 $\pm$ 0,09
Liczba erytrocytów w 1 l		4,51x10 ¹² $\pm$ 0,26x10 ¹²	4,59x10 ¹² $\pm$ 0,28x10 ¹²	4,53x10 ¹² $\pm$ 0,32x10 ¹²	4,55x10 ¹² $\pm$ 0,24x10 ¹²
Względna liczba retikulocytów		0,0033 $\pm$ 0,0022	0,0035 $\pm$ 0,0031	0,0034 $\pm$ 0,0019	0,0039 $\pm$ 0,0028
Liczba leukocytów w 1 l		6,92x10 ⁹ $\pm$ 1,72x10 ⁹	6,98x10 ⁹ $\pm$ 1,89x10 ⁹	6,56x10 ⁹ $\pm$ 1,42x10 ⁹	6,64x10 ⁹ $\pm$ 1,31x10 ⁹

Porównano średnie wartości hemoglobiny, liczby erytrocytów, retikulocytów i leukocytów między pracownikami zatrudnionymi poniżej 3 lat i powyżej 7 lat. Wszystkie różnice statystycznie nieistotne p > 0,05

Hemoglobina, erytrocyty, retikulocyty i leukocyty u pracowników z objawami zespołu naczyniowego w porównaniu z grupą kontrolną - 1976 rok

Rodzaj badania	Grupa badana	Chorzy $\bar{x} \pm SD$ n = 22	Grupa kontrolna $\bar{x} \pm SD$ n = 70
Hemoglobina w mmol/l		1,41 $\pm$ 0,08	1,42 $\pm$ 0,08
Liczba erytrocytów w 1 l		4,61x10 ¹² $\pm$ 0,31x10 ¹²	4,57x10 ¹² $\pm$ 0,27x10 ¹²
Względna liczba retikulocytów		0,0034 $\pm$ 0,0023	0,0047 $\pm$ 0,0038
Liczba leukocytów w 1 l		7,10x10 ⁹ $\pm$ 1,31x10 ⁹	6,03x10 ⁹ $\pm$ 1,62x10 ⁹

Różnice między średnimi liczb retikulocytów u chorych i w grupie kontrolnej są istotne statystycznie p < 0,05

Różnice między pozostałymi średnimi statystycznie nieistotne



T a b e l a VII

Zawartość kortysolu, fosfatazy alkalicznej i wapnia w surowicy w przedziałach objawów zespołu naczyniowego - 1973 rok

Objawy chorobowe Rodzaj badania	Objawy przedmiotowe $\bar{X} \pm SD$ n = 26	Objawy podmiotowe $\bar{X} \pm SD$ n = 15	Bez dolegliwości $\bar{X} \pm SD$ n = 177	Norma
Kortysol w $\mu\text{mol/l}$	$0,89 \pm 0,26$	$0,89 \pm 0,30$	$0,77 \pm 0,40$	0,41-0,83
Fosfataza alkaliczna (wg Beesey'a)	$1,89 \pm 0,42$	$1,62 \pm 0,46$	$1,74 \pm 0,55$	0,56-3,08
Wapń w mmol/l	$2,52 \pm 0,17$	$2,47 \pm 0,05$	$2,54 \pm 0,15$	2,25-2,74

Wszystkie różnice między średnimi nie są statystycznie istotne $p > 0,05$

T a b e l a VIII

Zawartość kortysolu, fosfatazy alkalicznej i wapnia w surowicy w grupach pracowników wg stażu pracy - 1973 rok

Staż Rodzaj pracy Rodzaj badania	Liczba badanych	< 1 roku $\bar{X} \pm SD$	Liczba badanych	1-2 lat $\bar{X} \pm SD$	Liczba badanych	2-3 lat $\bar{X} \pm SD$	Liczba badanych	3 lata < $\bar{X} \pm SD$	Norma
Kortysol w $\mu\text{mol/l}$	20	$0,75 \pm 0,70$	12	$0,78 \pm 0,30$	21	$0,82 \pm 0,21$	24	$0,86 \pm 0,28$	0,41-0,83
Fosfataza alkaliczna (wg Beesey'a)	34	$2,05 \pm 0,65$	12	$1,76 \pm 0,42$	47	$1,69 \pm 0,59$	64	$1,68 \pm 0,42$	0,56-3,0
Wapń mmol/l	22	$2,57 \pm 0,12$	7	$2,50 \pm 0,99$	24	$2,54 \pm 0,15$	22	$2,54 \pm 0,17$	2,25-2,74

Różnica między średnią aktywności fosfatazy alkalicznej w grupie stażowej do 1 roku i grupie powyżej 3 lat jest statystycznie istotna $0,01 < p < 0,05$. Inne różnice nie są statystycznie istotne $p > 0,05$.

Dobowe wydalenie glukozaminoglikanów, hydroksyproliny i kwasu wanilino-migdałowego w przedziałach objawów zespołu naczyniowego - 1973 rok

Rodzaj badania	Objawy chorobowe	Objawy przedmiotowe $\bar{X} \pm SD$ n = 20	Objawy podmiotowe $\bar{X} \pm SD$ n = 5	Bez dolegliwości $\bar{X} \pm SD$ n = 51	Norma
Glukozaminoglikany w mg/Vd		11,27 $\pm$ 7,37	11,95 $\pm$ 5,35	14,64 $\pm$ 14,43	40,0-80,0
Hydroksyprolina w μ mol/Vd		346 $\pm$ 143	298 $\pm$ 109	307 $\pm$ 111	107-458
Kwas wanilino-migdałowy w μ mol/Vd		27,5 $\pm$ 9,54	36,84 $\pm$ 16,90	24,98 $\pm$ 7,47	5,6-45,9

Wszystkie różnice między średnimi nie są statystycznie istotne $p > 0,05$

T a b e l a X

Dobowe wydalenie glukozaminoglikanów, hydroksyproliny i kwasu wanilino-migdałowego w podziale na grupy wg stażu pracy - 1973 rok

Rodzaj badania	Staż pracy	Liczba badanych	< 1 roku $\bar{X} \pm SD$	Liczba badanych	1 - 2 lat $\bar{X} \pm SD$	Liczba badanych	2 - 3 lat $\bar{X} \pm SD$	Liczba badanych	3 lata $\bar{X} \pm SD$	Norma
Glukozaminoglikany w mg/V		18	12,63 $\pm$ 3,91	12	13,45 $\pm$ 6,09	21	13,54 $\pm$ 6,17	20	12,09 $\pm$ 7,92	40,0-80,0
Hydroksyprolina w μ mol/Vd		18	283 $\pm$ 116	12	335 $\pm$ 130	20	321 $\pm$ 133	24	315 $\pm$ 107	107-458
Kwas wanilino-migdałowy w μ mol/Vd		21	23,51 $\pm$ 8,02	11	25,60 $\pm$ 9,39	24	29,82 $\pm$ 7,16	20	26,49 $\pm$ 6,86	5,6-45,9

1. Wszystkie różnice między średnimi wydalania glukozaminoglikanów i hydroksyproliny są statystycznie nieistotne $p > 0,05$

2. Wydalenie kwasu wanilino-migdałowego różni się istotnie między grupą do 1 roku stażu, a grupą o stażu 2-3 lat $0,001 < p < 0,01$. Inne różnice są statystycznie nieistotne $p > 0,05$



T a b e l a X I

Wydalanie glukozaaminoglikanów z moczem u pracowników narażonych na CW
i przeniesionych do innej pracy - 1973 rok

Pracujący $\bar{X} \pm SD$ n = 62	Przeniesieni $\bar{X} \pm SD$ n = 14	Norma
12,82 $\pm$ 5,71	9,86 $\pm$ 4,91	60,0 - 80,0 mg/Vd

Różnica średnich jest statystycznie nieznamienna $p > 0,05$

T a b e l a X I I

Proteinogram białek krwi w podziale na grupy wg stażu pracy
w narażeniu na CW - 1973 rok

Rodzaj badania	Staż pracy	< 1 roku $\bar{X} \pm SD$ n = 22	1 - 2 lat $\bar{X} \pm SD$ n = 8	2 - 3 lat $\bar{X} \pm SD$ n = 24	3 lata $\bar{X} \pm SD$ n = 24	Norma
Białko ogólne w g/l		73,5 $\pm$ 5,8	75,1 $\pm$ 6,1	72,0 $\pm$ 7,2	72,7 $\pm$ 8,0	60,0 - 80,0
Albuminy		51,6 $\pm$ 5,2	53,4 $\pm$ 5,4	51,1 $\pm$ 5,1	51,7 $\pm$ 5,1	41,7 - 53,7
Globuliny alfa ₁		2,5 $\pm$ 0,5	2,4 $\pm$ 0,5	2,2 $\pm$ 0,4	2,3 $\pm$ 0,4	1,9 - 3,5
Globuliny alfa ₂		4,9 $\pm$ 0,8	5,0 $\pm$ 1,5	4,7 $\pm$ 1,2	4,5 $\pm$ 1,2	2,4 - 4,8
Globuliny beta		6,4 $\pm$ 1,0	6,6 $\pm$ 0,7	6,4 $\pm$ 0,9	6,3 $\pm$ 1,1	4,0 - 6,4
Globuliny gamma		8,1 $\pm$ 1,8	7,7 $\pm$ 2,0	7,6 $\pm$ 1,7	7,9 $\pm$ 1,9	4,9 - 10,5

Istotna jest różnica średnich frakcji alfa, z grupy stażowej do 1 roku i 2-3 lata, $0,01 < p < 0,05$.
Inne różnice między średnimi nie są statystycznie istotne $p > 0,05$

Instytut Proteinoqram białek krwi w przedziałach objawów zespołu naczyniowego - 1973 rok

Rodzaj badania	Objawy chorobowe	Objawy przedmiotowe $\bar{X} \pm SD$ n = 20	Objawy podmiotowe $\bar{X} \pm SD$ n = 5	Bez dolegliwości $\bar{X} \pm SD$ n = 52	Norma
Białko ogólne w g/l		70,8 $\pm$ 7,6	71,8 $\pm$ 7,5	73,9 $\pm$ 6,5	60,0 - 80,0
Albuminy		50,0 $\pm$ 5,2	51,8 $\pm$ 4,9	52,3 $\pm$ 5,1	41,7 - 53,7
Globuliny alfa ₁		2,2 $\pm$ 0,4	2,0 $\pm$ 0,4	2,4 $\pm$ 0,4	1,9 - 3,5
Globuliny alfa ₂		4,6 $\pm$ 1,2	4,1 $\pm$ 0,9	4,8 $\pm$ 1,1	2,4 - 4,8
Globuliny beta		6,3 $\pm$ 1,0	5,7 $\pm$ 0,7	6,5 $\pm$ 0,9	4,0 - 6,4
Globuliny gamma		7,7 $\pm$ 1,6	7,2 $\pm$ 1,7	7,9 $\pm$ 1,8	4,9 - 10,5

Istotna jest różnica średnich frakcji alfa₁ globulin między grupą z objawami podmiotowymi a grupą bez dolegliwości $0,01 < p < 0,05$. Inne różnice nie są statystycznie istotne $p > 0,05$

T a b e l a XIV

Wartości proteinoqramu zależnie od miejsca pracy, w porównaniu z grupą kontrolną - 1976 rok

Rodzaj badania	Grupa badana	Polimeryzacja $\bar{X} \pm SD$ n = 115	Suszarnia + pakownia $\bar{X} \pm SD$ n = 40	Grupa kontrolna $\bar{X} \pm SD$ n = 70
Białko ogólne w g/l		79,09 $\pm$ 6,13	79,95 $\pm$ 5,12	80,45 $\pm$ 4,51
Albuminy		58,86 $\pm$ 5,39	54,81 $\pm$ 5,79	60,28 $\pm$ 4,85
Globuliny alfa ₁		1,77 $\pm$ 0,77	2,03 $\pm$ 0,66	1,83 $\pm$ 0,77
Globuliny alfa ₂		3,89 $\pm$ 1,29	4,34 $\pm$ 1,05	3,82 $\pm$ 1,07
Globuliny beta		6,46 $\pm$ 1,26	6,70 $\pm$ 1,04	5,98 $\pm$ 1,09
Globuliny gamma		8,31 $\pm$ 2,28	8,82 $\pm$ 1,78	8,39 $\pm$ 1,67

1. Różnica średniej zawartości białka ogólnego między obydwoma grupami narażonych i przy porównaniu każdej z nich z grupą kontrolną nieistotna $p > 0,05$;
2. To samo odnosi się do frakcji albumin;
3. To samo odnosi się do globulin alfa₁;
4. Różnica między średnimi globulin alfa₂ w obu grupach narażonych jest statystycznie istotna $0,01 < p < 0,05$ porównanie suszarni i pakowni z grupą kontrolną daje różnicę istotną; natomiast różnica między oddziałem polimeryzacji a grupą kontrolną nie jest statystycznie istotna $p > 0,05$
5. Różnica średnich wartości globulin beta między poszczególnymi grupami narażonych jest statystycznie istotna, a porównanie każdej z 2 grup narażonych z grupą kontrolną ujawnia różnicę statystycznie istotną $p < 0,05$
6. Różnica między średnimi wartościami globulin gamma nie jest statystycznie istotna w każdym przypadku.

T a b e l a XV

Wartości proteinoqramu w podziale na grupy wg stażu pracy - 1976 rok.

Rodzaj badania	Staż pracy	< 3 lat $\bar{X} \pm SD$ n = 44	3 - 5 lat $\bar{X} \pm SD$ n = 31	5 - 7 lat $\bar{X} \pm SD$ n = 47	7 lat < $\bar{X} \pm SD$ n = 33
Białko całkowite w g/l		79,11 $\pm$ 5,78	78,67 $\pm$ 5,66	80,44 $\pm$ 6,49	78,34 $\pm$ 5,06
Albuminy		59,00 $\pm$ 4,95	55,50 $\pm$ 10,52	59,76 $\pm$ 5,98	59,13 $\pm$ 6,16
Globuliny alfa ₁		1,86 $\pm$ 0,89	1,97 $\pm$ 0,69	1,79 $\pm$ 0,71	1,74 $\pm$ 0,65
Globuliny alfa ₂		4,02 $\pm$ 1,38	4,34 $\pm$ 1,13	4,04 $\pm$ 1,32	3,72 $\pm$ 1,12
Globuliny beta		6,31 $\pm$ 0,99	6,56 $\pm$ 1,18	6,81 $\pm$ 1,31	6,35 $\pm$ 1,33
Globuliny gamma		8,48 $\pm$ 1,92	8,74 $\pm$ 1,66	8,53 $\pm$ 2,64	7,98 $\pm$ 2,17

Porównano białko całkowite i frakcje między grupą narażonych do lat 3 i powyżej 7 lat.
Nie uzyskano znamiennej statystycznej dla różnicy między średnimi wszystkich frakcji $p > 0,05$

T a b e l a XVI

Proteinoqram u pracowników z objawami naczyniowymi
w porównaniu z grupą kontrolną - 1976 rok

Rodzaj badania	Grupa badana	Chorzy $\bar{X} \pm SD$ n = 22	Grupa kontrolna $\bar{X} \pm SD$ n = 70
Białko surowicze w g/l		78,02 $\pm$ 6,39	80,45 $\pm$ 4,51
Albuminy		57,39 $\pm$ 7,92	60,28 $\pm$ 4,88
Globuliny alfa ₁		1,81 $\pm$ 0,71	1,83 $\pm$ 0,77
Globuliny alfa ₂		3,97 $\pm$ 1,44	3,82 $\pm$ 1,07
Globuliny beta		6,44 $\pm$ 1,42	5,98 $\pm$ 1,09
Globuliny gamma		8,87 $\pm$ 2,20	8,39 $\pm$ 1,67

Porównano średnie wartości białka całkowitego i frakcji między chorymi a grupą kontrolną.
Wszystkie różnice nie są statystycznie istotne $p > 0,05$

rażonymi na CW, a grupę kontrolną (tab. XII-XVI). To samo odnosi się do analizy zachowania się frakcji albuminowej oraz beta i gamma globulin.

W zakresie alfa-1 globulin w roku 1973 uzyskano istotną statystycznie różnicę między grupą osób zatrudnionych poniżej 1 roku i pracujących 2-3 lata, oraz między osobami z subiektywnymi objawami sugerującymi chorobę CW a osobami bez dolegliwości (tab. XII, XIII). Badania przeprowadzone w 1976 roku nie potwierdziły związku stwierdzonych odchyśleń we frakcji alfa-1 globulin z narażeniem na chlorek winylu (tab. XIV-XVI).

Wszystkie różnice średnich liczbowych wartości wyników tego badania nie były istotne statystycznie. Łącznie z różnicą między osobami narażonymi na CW, a grupą kontrolną.

Innego typu odchylenie dotyczyło frakcji alfa-2 globulin. W roku 1976 średnia obliczona dla pracowników oddziału suszenia i pakowania różniła się istotnie od średniej uzyskanej w badaniach pracowników oddziału polimeryzacji oraz grupy kontrolnej (tab. XIV). Badania w 1973 roku nie wykazały żadnych istotnych różnic (tab. XII, XIII).

Analiza wyników próby cynkowej i próby Takata-Ary, wykonanych w roku 1973, nie wykazuje istotnych różnic między poszczególnymi grupami (tab. XVII, XVIII). Porównanie średniej wartości próby tymolowej oznaczanej u pracowników oddziału polimeryzacji ze średnią z grupy kontrolnej oraz porównanie osób wykazujących objawy choroby CW z grupą kontrolną - ujawniło różnice znamienne statystycznie (tab. XIX-XXI) z tym, że wartości w grupach badanych są niższe niż w grupie kontrolnej, a patologia w tej próbie polega na ich podwyższeniu.

Analiza wyników oznaczenia bilirubiny we krwi w różnych grupach stażowych sugeruje wniosek o podwyższeniu tego parametru w wyniku długotrwałego narażenia na CW. Jednak porównanie średniej obliczonej dla wszystkich narażonych łącznie oraz średniej z grupy chorych na przewlekłe zatrucie CW z grupą kontrolną, nakazuje ostrożność interpretacji, gdyż nie ma istotnej różnicy między chorymi a grupą kontrolną, a średnia uzyskana z badania wszystkich narażonych jest znamienne niższa niż średnia w grupie kontrolnej, co jest zjawiskiem odwrotnym do przewidywanego (tab. XIX-XXI).

Wyników oznaczeń wskaźnika protrombinowego nie można również powiązać z narażeniem na CW. Średnia wartość wskaźników jest znamienne niższa w grupach pracowników suszarni i pakowni niż w grupie kontrolnej, ale jest także niższa niż u pracowników oddziału polimeryzacji, gdzie stężenia CW są najwyższe a zachorowalność największa (tab. XIX-XXI).

Z badań enzymatycznych największy materiał dotyczy aktywności fosfatazy zasadowej w surowicy, gdyż badanie to było wykonane dwukrotnie w całej badanej populacji. Porównanie grup o różnym stażu pracy zarówno w roku 1973, jak i w 1976, sugeruje obniżanie się aktywności tego enzymu w miarę wydłużania się czasu ekspozycji. Natomiast porównanie poszczególnych grup narażonych zawodowo z grupą kontrolną, wskazuje na brak zależności między narażeniem na chlorek winylu a aktywnością fosfatazy zasadowej w surowicy (tab. II, VII, VIII, XIX, XX, XXI).

Aktywność pseudocholinesterazy badana u wszystkich pracowników narażonych na CW i w grupie kontrolnej w roku 1976, analizowana podobnie jak inne para-

T a b e l a XVII

Wyniki prób wątrobowych wg stażu pracy w kontakcie
z CW - 1973 rok

Rodzaj badania	Staż pracy	Ponizej 1 roku $\bar{X} \pm SD$ n = 22	1-2 lat $\bar{X} \pm SD$ n = 10	2-3 lat $\bar{X} \pm SD$ n = 22	Powyżej 3 lat $\bar{X} \pm SD$ n = 22	Norma
Próba Takata-Ary		86,23 $\pm$ 4,90	86,25 $\pm$ 6,92	84,96 $\pm$ 6,20	86,40 $\pm$ 1,25	80%
Próba tymolowa (wg Mac Lagana)		1,62 $\pm$ 1,16	1,18 $\pm$ 0,36	1,44 $\pm$ 0,77	1,75 $\pm$ 1,25	0-7 j
Próba cynkowa (wg Kunkela)		8,55 $\pm$ 2,73	8,55 $\pm$ 2,96	9,46 $\pm$ 3,26	8,90 $\pm$ 2,80	2-9 j

Wszystkie różnice między średnimi nie są istotne statystycznie $p > 0,05$

T a b e l a XVIII

Wyniki prób wątrobowych w przedziale objawów klinicznych zespołu
naczyniowego - 1973 rok

Rodzaj badania	Objawy chorobowe	Objawy przedmiotowe $\bar{X} \pm SD$ n = 19	Objawy podmiotowe $\bar{X} \pm SD$ n = 5	Bez dolegliwości $\bar{X} \pm SD$ n = 52	Norma
Próba Takata-Ary		86,37 $\pm$ 6,36	86,60 $\pm$ 7,87	85,66 $\pm$ 4,54	80%
Próba tymolowa (wg Mac Lagana)		1,81 $\pm$ 1,17	1,08 $\pm$ 0,40	1,50 $\pm$ 0,99	0-7 j
Próba cynkowa (wg Kunkela)		8,96 $\pm$ 2,91	8,60 $\pm$ 3,19	8,99 $\pm$ 2,96	2-9 j

Wszystkie różnice między średnimi nie są istotne statystycznie $p > 0,05$



Wyniki badania czynności wątroby pracowników poszczególnych oddziałów produkcyjnych
w porównaniu z grupą kontrolną - 1976 rok

Rodzaj badania	Stanowisko pracy	Polimeryzacja $\bar{x} \pm SD$ n = 115	Suszenie i pakowanie $\bar{x} \pm SD$ n = 40	Grupa kontrolna $\bar{x} \pm SD$ n = 69
SGPT (Alat) wg Wróblewskiego		16,2 $\pm$ 11,8	15,6 $\pm$ 7,6	16,4 $\pm$ 12,4
SGOT (Aspat) wg Wróblewskiego		14,7 $\pm$ 7,5	14,4 $\pm$ 5,4	16,4 $\pm$ 7,3
GGPT w U/1 - jedn.międzyznerodowa/1		37,3 $\pm$ 53,6	28,6 $\pm$ 19,0	30,7 $\pm$ 23,7
Pseudo-Cholinesteraza w mmol/l rozłożonej acetylocholinie		243,6 $\pm$ 50,6	229,4 $\pm$ 50,2	226,3 $\pm$ 51,3
Fosfataza zasadowa wg Bessey'a		2,728 $\pm$ 0,914	2,460 $\pm$ 0,939	2,626 $\pm$ 0,806
Bilirubina w surowicy w mmol/l		11,1 $\pm$ 4,3	11,1 $\pm$ 3,8	13,0 $\pm$ 4,8
Próba tymolowa wg Mac Lagana		2,01 $\pm$ 0,88	2,22 $\pm$ 0,88	2,69 $\pm$ 0,95
Wskaźnik protrombinowy w %		91,0 $\pm$ 9,2	87,7 $\pm$ 7,3	91,9 $\pm$ 6,5

1. Różnice średnich aminotransferazy alaninowej (SGPT) przy porównaniu między sobą polimeryzacji z pakownią + suszarnią oraz każdego z tych oddziałów z grupą kontrolną okazały się statystycznie istotne
2. To samo odnosi się do aminotransferazy asparaginowej (SGOT)
3. To samo odnosi się do gammaglutamylotranspeptydazy (GGTP) $p > 0,05$
4. Średnia cholinesterazy surowiczej dla oddziału polimeryzacji różni się istotnie od średniej dla grupy kontrolnej $0,01 < p < 0,05$
Różnica między polimeryzacją a suszarnią + pakownią oraz między suszarnią + pakownią a grupą kontrolną jest statystycznie istotna $p > 0,05$
5. Różnice średnich fosfatazy zasadowej nie są statystycznie istotne dla żadnego zestawienia grup narażonych $p > 0,05$
6. Różnica średnich bilirubiny przy porównaniu polimeryzacji z pakownią + suszarnią nie jest statystycznie istotna, natomiast porównanie każdej z grup narażonych z grupą kontrolną - różnica statystycznie istotna $p < 0,05$
7. To samo odnosi się do próby tymolowej
8. Różnica między średnią wskaźnika protrombinowego z obu grup narażonych jest statystycznie istotna, różnica między średnią z suszarni + pakownią a grupą kontrolną jest statystycznie istotna, natomiast nieistotna statystycznie jest różnica średnich między polimeryzacją a grupą kontrolną.

T a b e l a XX

Wyniki badania czynności wątroby zależnie od etazu pracy - 1976 rok

Staż pracy	Poniżej 3 lat $\bar{x} \pm SD$ n = 44	3-5 lat $\bar{x} \pm SD$ n = 31	5-7 lat $\bar{x} \pm SD$ n = 28	Powyżej 7 lat $\bar{x} \pm SD$ n = 33
Różnica między SGPT (Alat) wg Wróblewskiego	$17,4 \pm 10,8$	$15,9 \pm 8,4$	$15,5 \pm 13,3$	$15,0 \pm 9,0$
SGOT (Aspat) wg Wróblewskiego	$14,7 \pm 6,9$	$15,8 \pm 6,9$	$14,6 \pm 7,3$	$13,4 \pm 7,1$
GGPT w U/l-jedn.więdnazardowa/l	$30,4 \pm 22,2$	$28,9 \pm 19,4$	$46,1 \pm 79,8$	$31,7 \pm 17,0$
Pseudo-Cholinesteraza w mmol/l rozłożonej acetylocholinie	$239,2 \pm 44,6$	$213,5 \pm 59,9$	$249,8 \pm 44,9$	$245,1 \pm 43,1$
Fosfataza zasadowa wg Bessey'a	$2,838 \pm 0,979$	$3,046 \pm 1,230$	$2,439 \pm 0,735$	$2,384 \pm 0,543$
Bilirubina w surowicy w mmol/l	$10,3 \pm 3,8$	$11,6 \pm 3,8$	$10,9 \pm 4,3$	$12,3 \pm 4,4$
Próba tyrolowa wg Mac Lagena	$2,06 \pm 1,00$	$1,96 \pm 0,64$	$1,99 \pm 0,75$	$2,28 \pm 1,05$
Wskaźnik protrobinowy w %	$89,7 \pm 10,2$	$91,0 \pm 6,6$	$90,2 \pm 8,9$	$89,9 \pm 9,1$

1. Różnice między średnimi aktywnościami aminotransferazy alaninowej (SGPT) z porównania grup stażowych między sobą nie wykazują żadnej istotności statystycznej
2. To samo odnosi się do aminotransferazy asparaginowej (SGOT)
3. To samo odnosi się do gammaglutamylotranspeptydazy (GGPT) $p > 0,05$
4. Różnice między średnimi aktywnościami pseudocholinesterazy okazała się statystycznie istotna w porównaniu grupy stażowej 3-5 lat z grupą 5-7 lat oraz 3-5 lat z grupą powyżej 7 lat pracy. Pozostałe różnice średnich wartości cholinesterazy surowiczej są nieistotne statystycznie
5. Średnie wartości fosfatazy zasadowej w surowicy różniły się znacząco przy porównaniu grup stażowych do 3 lat z grupą 5-7 lat, do 3 lat z grupą powyżej 7 lat, grupy 3-5 lat z grupą 5-7 lat oraz grupy 3-5 lat z grupą powyżej 7 lat $p < 0,05$ $p < 0,05$ $p < 0,05$ $p > 0,05$
6. Różnice między średnimi zawartościami bilirubiny w surowicy okazały się znaczące przy porównaniu grupy stażowej do 3 lat z grupą powyżej 7 lat $0,01 < p < 0,05$
7. Porównania innych grup między sobą nie wykazały znacząco statystycznej $p > 0,05$
8. Porównanie wyników próby tyrolowej nie wykazało w żadnym przypadku statystycznie znaczącej różnicy między średnimi z poszczególnych grup stażowych
9. To samo odnosi się do wskaźnika protrobinowego $p > 0,05$

T a b e l e XXI

Wyniki badania czynności wątroby u chorych z objawami zespołu naczyńowego
choroby CW i w grupie kontrolnej - 1976 rok

Grupa badana Rodzaj badania	Chorzy $\bar{X} \pm SD$ n = 22	Grupa kontrolna $\bar{X} \pm SD$ n = 69
SGPT (Alat) wg Wróblewskiego	13,45 $\pm$ 8,13	16,4 $\pm$ 12,4
SGOT (Aspat) wg Wróblewskiego	13,4 $\pm$ 4,07	16,4 $\pm$ 7,3
GGTP w U/1-jedn.miedzynarodowa/l	32,27 $\pm$ 20,50	30,7 $\pm$ 23,7
Pseudo-Cholinesteraza w mmol/l rozłożonej acetylocholinie	219,3 $\pm$ 50,0	226,3 $\pm$ 51,3
Fosfataza zasadowa wg Beesey'a	2,627 $\pm$ 0,838	2,62 $\pm$ 0,80
Billirubina w surowicy w mmol/l	12,1 $\pm$ 3,9	13,0 $\pm$ 4,8
Próba tymolowa wg Mac Lagana	2,10 $\pm$ 1,02	2,69 $\pm$ 0,95
Wskaźnik protrombinowy w %	91,76 $\pm$ 8,66	91,9 $\pm$ 6,5

Porównanie średnich ww. badań między osobami z zespołem naczyńowym a grupą kontrolną wykazało różnice statystycznie istotne w zakresie transaminazy asparaginowej i próby tymolowej $p < 0,05$
Inne różnice są statystycznie nieistotne $p > 0,05$



T a b e l a XXII

Badania radioizotopowe i aktywność niektórych enzymów u pracowników z dodatnią próbą BSP

Lp.	Wiek	Staż pracy w narażeniu na CW w latach	Przerwa w narażeniu w latach	Badania radioizotopowe (hepatografia) czas aktywności nad głową o 1/2, po- miar w 5 i 20 min	Powiększe- nie wątro- by w scyn- tygramie	Próba BSP % reten- cji	Aktywność SGPT wg Wróblewskie- go	Aktywność SGOT wg Wróblewskie- go	GGTP w U/l	Fosfataza zasadowa wg Besseya	Obecność antygenu HB _s , Uwagi dodatkowe
1	48	5	3	16		8,5	18	22	34	0,77	Wątroba zaostoinowa HB _s /-/-
2	48	11	-	16	+	7,0	98	97	132	1,8	HB _s /+/-
3	26	5	4	19	-	5,5	31	37	597	2,35	HB _s /-/-
4	40	8	1	21	+	10,0	9	12	57	0,8	Podwyższenie żył- ków przełyku Biopsja HB _s /-/-
5	27	3	3	16	+	5,5	192	55	142	1,33	HB _s /+/-
6	33	6	-	19	-	7,0	174	83	248	1,46	HB _s /-/-
7	38	7	-	17	+	5,5	44	26	192	0,48	Ubytki w scyntyg- ramie HB _s /-/-
8	55	11	-	18	+	6,5	32	20	81	3,3	Ubytki w scyntyg- ramie Biopsja HB _s /-/-
9	50	9	2	15	+	8,0	33	28	47	1,4	WZM w wywiadzie HB _s /-/-
10	55	7	1	18	+	12,0	21	6	95	4,2	Biopsja HB _s /-/-
11	35	9	-	15	-	9,0	39	23	80	0,7	HB _s /-/-

metry w aspekcie stażu i stanowiska pracy oraz współistnienia z obwodowymi objawami choroby CW, nie wskazuje na związek stwierdzonych wahań z ekspozycją na chlorek winylu.

Statystyczne opracowanie aktywności gammaglutamylotransptydazy nie wykazało żadnych istotnych różnic między grupami o różnym stażu pracy i różnym stopniu narażenia na CW, ani też różnicy między grupami badaną i kontrolną (tab. XIX-XXI).

Analiza porównawcza średnich wartości aminotransferaz wykazała **znamiennie statystycznie** obniżenie aminotransferazy asparaginowej w grupie osób z objawami naczyniowymi choroby CW w porównaniu z grupą kontrolną (tab. XXI), co jest wynikiem odwrotnym do oczekiwanego. Inne porównania w zakresie aminotransferaz wypadły negatywnie.

Analiza wyników badań poszczególnych osób ujawniła w 5 przypadkach aktywność gammaglutamylotranspeptydazy (GGTP) powyżej górnej granicy normy laboratoryjnej. Analogicznie, aktywność aminotransferazy alaninowej była **miernie** podwyższona u 4, a asparaginowej u 3 pracowników. Aktywność wszystkich trzech enzymów była podwyższona równocześnie u 3 chorych, z których u 2 wykazano dodatni wynik badania antygenu HB_s. W każdym przypadku wzmożonej aktywności aminotransferaz stwierdzono wzrost aktywności GGTP (tab. XXII). U osób z odchyleniami w badaniach enzymatycznych uzyskano również dodatni wynik próby bromsulftaleinowej (BSP). W grupie 60 osób hospitalizowanych u 11 retencja barwnika w próbce BSP wahała się w granicach 5,5-12,0%. Fakt, że u części osób z dodatnią próbą BSP w czasie obserwacji klinicznej nie stwierdzono odchylen w badaniach enzymatycznych, nie wyklucza możliwości, że w wątrobie toczy się przewlekły proces chorobowy (tab. XXII). Wszystkie przypadki z jakimikolwiek odchyleniami w biochemicznych badaniach czynności wątroby wykazywały w badaniu radioizotopowym przedłużenie ponad 15 min czasu spadku aktywności znacznika we krwi do połowy (norma wg piśmiennictwa 8-10 min).

Odchylen tego rodzaju było jednak trzykrotnie więcej, niż odchylen w badaniach biochemicznych. Czas wydalania przez wątrobę znacznika był tylko w nielicznych przypadkach wydłużony ponad przyjęte za normę 120 min lecz jego wydłużenie nie korelowało z innymi wynikami badań czynności wątroby.

Ocena wartości hepatografii przy wczesnym wykrywaniu uszkodzenia wątroby w zatruciu CW wymaga dalszych badań z zastosowaniem grupy kontrolnej i konfrontacji wykazanych odchylen od normy z wynikami innych badań oraz ze stanem morfologicznym tego narządu.

Rozmieszczenie aktywności w obrazie scyntygraficznym wątroby było w ogromnej większości przypadków równomierne, a kształt wątroby prawidłowy. Wyjątek stanowiło 5 przypadków, z których 2 mogły przedstawiać obraz wrodzonej anomalii (1 wątroba kulista, 1 o małym lewym płacie) a pozostałe 3 przypadki (2 kobiety i 1 mężczyzna) wykazały ubytki czynnego mięszu w obwodowych częściach scyntygramu. Nasuwa to podejrzenie opisywanego przez autorów zachodnich zgrubienia torebki wątrobowej i włóknienia podtorebkowego. Jedna z wyżej wymienionych kobiet była zbadana scyntygraficznie po upływie 1 roku po przerwaniu ekspozycji na CW. Ilość czynnego mięszu wątroby wydawała się

być mniejsza niż w czasie pierwszego badania. U drugiej chorej z ubytkami na obwodzie scyntygramu wykonano biopsję wątroby, która wykazała zaawansowane zmiany toksyczne z poszerzeniem zatok, naciekami limfocytarnymi i objawami włóknienia okołowrotnego. Fakt, że u tej chorej biochemicznie stwierdzono jedynie mierne podwyższenie wartości próby BSP (poz. 8 tab. XXII) dobitnie potwierdza możliwość dysproporcji między stanem morfologicznym i próbami czynnościowymi wątroby w zatruciu CW.

U osób hospitalizowanych z objawami uszkodzenia wątroby badanie histopatologiczne skóry rąk wykazało zmiany rzekomotwardzinowe. Nie można jednak mówić o zależności między tymi dwoma obrazami zatrucia CW, gdyż u osób z najbardziej zaawansowanymi zmianami w kończynach, połączonymi z osteolizą, nie wykryto zaburzeń funkcji wątroby.

6.2. Analiza zachorowalności

Analiza zależności zachorowalności od stanowiska pracy oraz od czasu ekspozycji na określone stężenia opiera się głównie na badaniu ambulatoryjnym całej załogi w roku 1973.

Równocześnie z badaniem lekarskim Pracownia Chemicznych Zanieczyszczeń Powietrza IMP rozpoczęła pomiary stężeń chlorku winylu na stanowiskach pracy zarówno w punktach stałych pomieszczeń jak i przy użyciu aparatów do pomiarów indywidualnego stopnia narażenia.

Mamy podstawę sądzić, że stwierdzona wówczas ekspozycja pracowników na chlorek winylu odzwierciedlała w ogólnych zarysach ekspozycję trwającą tam od chwili rozruchu polimeryzacji CW.

Analizę zachorowalności na przewlekłe zatrucie chlorkiem winylu w roku 1973 obrazują tabele XXIII-XXVII. Z porównania treści tych tabel z charakterystyką narażenia zawodowego, przedstawioną w III rozdziale niniejszej pracy wynika, że częstość pojawienia się zespołu naczyniowego, a mówiąc ściślej - obwodowej postaci przewlekłego zatrucia CW, jest wypadkową stężenia chlorku winylu i czasu ekspozycji (tab. XXV).

Trudna uchwytność patologii wątrobowej omawianego zatrucia w podstawowych badaniach nie pozwala na stwierdzenie, czy ta prosta zależność odnosi się również do zmian w wątrobie ani też do określenia najwyższego stężenia bezpiecznego, przy którym te zmiany jeszcze się nie pojawiają. Na podstawie przedstawionego materiału określenie bezpiecznego stężenia CW z punktu widzenia zmian obwodowych nie jest również możliwe, gdyż zachorowania pojawiły się na wszystkich stanowiskach pracy, z którymi związane było stałe, codzienne narażenie na chlorek winylu.

Zaznaczyć należy, że rzeczywista zachorowalność jest prawdopodobnie wyższa niż przedstawiona. Podstawą rozpoznania zachorowania było stwierdzenie upośledzonej sprawności układu naczyniowego w obwodowych odcinkach kończyn, a te zaburzenia nie zawsze są wykrywane jednorazowym badaniem fizykalnym i próbą oziębienia. Dodatkowym argumentem na poparcie stwierdzenia, że rzeczywista zachorowalność badanej populacji może być wyższa jest fakt braku równoległości nasilenia zmian obwodowych i uszkodzenia wątroby, wobec czego,



Częstość występowania zmian chorobowych w zależności od stanowiska pracy w poszczególnych oddziałach produkcyjnych (mężczyźni) - 1973 rok

Oddział	Liczba zatrudnionych	Zmiany naczyniowe		Zmiany kostne		Zmiany skórne	
		liczba przypadków	%	liczba przypadków	%	liczba przypadków	%
Polimeryzacja	160	24	15,0	4	2,5	3	1,9
Suezarnia	39	2	5,1	0	-	0	-
Pakownia	25	1	4,0	0	-	0	-
Ogółem	224	27	12,5	4	1,8	3	1,3

Różnica zachorowalności między oddziałem polimeryzacji a suezarnią i pakownią razem jest znaczenna estatycznie $\chi^2 = 4,586$ $v = 1$ $p < 0,05$

Zależność występowania zmian chorobowych od stażu pracy (mężczyźni)

Staż pracy w latach	Oddział	Polimeryzacja				Suezarnia i pakownia			
		zatrudnieni	Zmiany naczyniowe		zmiany skórne	zmiany kostne	zatrudnieni	Zmiany naczyniowe	
			liczba	%				liczba	%
< 1		34	2	6,0	-	-	8	0	-
1 - 2		13	1	7,7	-	-	2	0	-
2 - 3		46	9	19,5	3	2	9	0	-
3 <		67	12	18,7	1	1	45	3	6,6
Razem		160	24	15,0	4	3	64	3	4,7

Zależność między zatrudnionymi do lat 2 i powyżej lat 2 nieistotna statystycznie

$\chi^2 = 3,326$ $v = 1$ $p > 0,05$



T a b e l a XXV

Zależność objawów naczyniowych od stanowiska pracy i wielkości ekspozycji

Stanowisko pracy	Liczba zatrudnionych	Zmiany naczyniowe		Stężenie CV w czasie 8 godzin pracy w mg/m ³	Średni czas ekspozycji do wystąpienia objawów chorobowych (w miesiącach)
		Liczba	%		
Slusarz aparatury chemicznej	24	8	33	152 do 2490 średnio 1091 (± 1005)	52
Czyszciciel autoklawów	49	5	10	308 do 2230 średnio 1115 (± 650)	43
Aparatowy polimeryzacji	51	5	10	169 do 2545 średnio 798 (± 905)	48

T a b e l a XXVI

Zaburzenia naczyniowe u kobiet z różnych stanowisk pracy

Oddział	Liczba zatrudnionych	Liczba chorych
Oddział Polimeryzacji - sterowania	20	2
Oddział Polimeryzacji - inne prace	9	0
Suszarnia - filtry	8	6
Suszarnia - inne prace	11	1
Pakownia	10	1
Razem	58	10

Zaburzenia naczyniowe u kobiet zależnie od stażu i miejsca pracy

Oddział	Staż do 3 lat		Staż powyżej 3 lat		Razem	
	liczba zatrudnionych	liczba chorych	liczba zatrudnionych	liczba chorych	liczba zatrudnionych	liczba chorych
Polimeryzacja	0	0	29	2	29	2 (7%)
Suszarnia	1	1	18	6	19	7 (37%)
Pakownia	1	0	9	1	10	1 (10%)

część osób uznanych za zdrowe, z powodu negatywnego wyniku badań naczyniowych może cierpieć na toksyczne uszkodzenie wątroby.

6.3. Rokowanie

Odnosnie oceny dynamiki przedstawionego procesu chorobowego i związanej z tym próby rokowania w przewlekłym zatruciu chlorkiem winylu, czteroletni okres obserwacji okazał się zbyt krótki dla sformułowania wiążącej wypowiedzi na ten temat. W chwili obecnej można jedynie powiedzieć, że część objawów klinicznych ustępuje po przerwaniu ekspozycji bez żadnego działania leczniczego; jest to osteoliza paliczka paznokciowego rąk i makroskopowe zmiany skórne w postaci grudek i palczastych wyniosłości. Czas potrzebny na ponowne uwapnienie kości dotkniętej osteolizą wynosi ponad 2 lata i zależy od rozległości zmian. Czas ustępowania makroskopowych zmian skórnych jest nieco dłuższy. Spostrzegane ustępowanie zmian skórnych odnosi się tylko do palpacyjnie stwierdzonych wyniosłości. Mikroskopowe badanie wycinka skóry, pobranego u tych osób po czteroletniej przerwie w ekspozycji na chlorek winylu, wykazuje nadal głęboką sklerotyzację skóry z zanikiem włókien sprężystych. Nie ma w chwili obecnej spostrzeżeń pozwalających uznać te zmiany za odwracalne. Zaburzenia w ukrwieniu kończyn i zaburzenia czucia ulegają subiektywnej poprawie w połowie przypadków. Reszta obserwowanych osób podaje brak jakiegokolwiek poprawy mimo przerwy w ekspozycji. Przedmiotowe badania potwierdzają zmniejszenie się stopnia zaburzeń naczyniowych u jednych pracowników, a brak poprawy u innych.

Do rokowania w przypadkach przewlekłego toksycznego uszkodzenia wątroby po narażeniu na chlorek winylu konieczne są dalsze obserwacje; przedstawiony materiał jest w tym względzie niedostateczny. Przez analogię do innych toksycznych uszkodzeń wątroby można się spodziewać, że w części przypadków zmiany w hepatocytach okażą się odwracalne, a w pewnym, bliżej nieznanym odsetku, rozpocznie się postępujący proces zwłókniający, prowadzący do klinicznego obrazu marskości wątroby.

W badanej populacji brak jest przypadków pozwalających na jakąkolwiek odpowiedź na temat kancerogenności chlorku winylu.

W nielicznych przypadkach biopsji wątroby nie spostrzeżono zmian w komórkach Browicza-Kufera, które to zmiany według autorów niemieckich i amerykańskich mogą być uważane za stan przedrakowy.

7. WNIOSKI

1. Warunki pracy w oddziałach polimeryzacji, odwodnienia i pakowania polichlorku winylu w latach 1967-1976 daleko odbiegały od bezpiecznych, gdyż po stosunkowo krótkim okresie ekspozycji wystąpiły liczne zachorowania pracowników. Czas ekspozycji poprzedzający zachorowanie w pojedynczych przypadkach był krótszy od 1 roku i dotyczył osób narażonych okresowo na stężenia CW przekraczające normatyw higieniczny o 2 rzędy wielkości. Na najbardziej zagrożonych stanowiskach pracy zachorowalność przekraczała 30% narażonych. Czym niższe są stężenia chlorku winylu na stanowisku pracy, tym dłuższy jest okres czasu poprzedzający występowanie pierwszych zachorowań załogi.
2. Obraz kliniczny przewlekłego zatrucia chlorkiem winylu badanej populacji o określonym czasie i stopniu narażenia składał się z dwóch elementów. Pierwszy, to zmiany rzekomotwardzinowe skóry z należącymi do ich obrazu objawami zespołu Raynauda a w zaawansowanych przypadkach również z akroosteolizą. Zmiany te dotyczą głównie kończyn górnych a w mniejszym stopniu kończyn dolnych. Drugi element klinicznego obrazu przewlekłego zatrucia chlorkiem winylu, to toksyczne uszkodzenie wątroby. Obydwie te postaci mogą występować niezależnie od siebie. Znaczna kliniczna manifestacja zmian rzekomotwardzinowych jest następstwem narażenia na duże stężenie CW, wynoszące setki lub tysiące mg/m^3 w czasie od jednego roku do kilku lat. Brak jest danych, jakie stężenia chlorku winylu i jaki czas ekspozycji muszą poprzedzać pojawienie się pierwszych objawów uszkodzenia wątroby.
3. Wykonane badania nie dostarczyły dostatecznych danych pozwalających ocenić możliwości pojawienia się zmian w układzie nerwowym w następstwie przewlekłej zawodowej ekspozycji na CW.
4. Obserwacja dynamiki choroby na przestrzeni 4 lat dowodzi, że zmiany w kończynach wykazują tendencje do cofania się po przerwaniu ekspozycji na chlorek winylu.

Nie można zająć stanowiska odnośnie ustępowania zmian wątrobowych.

Badania laboratoryjne materiału biologicznego zostały wykonane w Zakładzie Diagnostyki Laboratoryjnej Instytutu Medycyny Pracy w Łodzi.

Pomiary środowiskowe stężeń CW wykonywano w Zakładzie Chemicznych Zanieczyszczeń Powietrza Instytutu Medycyny Pracy w Łodzi.

Badanie radioizotopowe wątroby wykonano w Oddziale Izotopowym Szpitala Wojewódzkiego w Zgierzu.

Badania bioptyczne wątroby wykonano w Zakładzie Anatomii Patologicznej Akademii Medycznej w Łodzi.

Wszystkim osobom biorącym udział w opisanych badaniach autorka składa gorące podziękowanie.



8. PIŠMIENNICTWO

1. Anghelescu F., Otoin M., Dobrinescu E., Hagi-Pareschiv-Dossios L., Gh. Dobrinescu, Ganea V.: Considerati clinico-patogenice asupra fenomenului Raynaud la munitorii de vinil. Med. Interna 1969, 21, 473
2. Bartech H.: Human, Rat and Mause Livermediated mutagenici of VC in S Typhimurium Strains. Int. J. Cancer. 1975, 15, 3, 429
3. Bartsch H., Montesano R.: Mutagenic and carcinogenic effects of vinyl chloride. Mutation Res. 1975, 12, 93
4. Basalajev A.V., Vazin A.N., Kočetkov A.G.: K patogenezu zmieni voznič-juščich pri dlitiel'nom vozdiejstvi vinilchlorida. Gigiena Truda i Prof. Zabol. 1972, 2, 24
5. Benoit J.P.: L'acroosteolyse d'origine professionnelle BOSC, Lyon 1967
6. Chatelain A., Motillon P.: Un syndrome d'acréosteolyse d'origine profes-sionnelle et de constation nouvelle en France. J. de Radiol. et d'Electrol, 1967, 5, 277
7. Cook W.A., Giever P.M., Dinman B.D., Magnuson A.J.: Occupational Aero-osteolysis-Ind Hygiene Study. Arch. Env. Health, 1971, 22, 74
8. Creech J.L. and Johnson M.N.: Angiosarcoma of Liver in the Manufacture of Polyvinyl Chloride. J. of Occup. Med. 1974, 16, 150
9. Danziger H.: Accidental Poisoning by Vinyl Chloride. Canad. Med. Assoc. J. 1969, 18, 828
10. Dodson V.N., Dinman B.D., Whitehouse W.M., Nasr A.N.M., Magnuson H.J.: Occupational Acroostoclis - A Clinical Study. Arch. Env. Health 1971, 22, 83
11. Dinman B.D., Cook A.W., Whitehouse W.M., Magnuson H.J., Ditchek T.: Occupational Acroosteolysis - Epidemiological Study. Arch. Env. Health 1971, 22, 61
12. Ducatman A., Hirschhorn K., Selikoff I.J.: Vinyl chloride exposure and human chromosome aberations. Mutat. Res. 1975, 31, 163
13. Falk H., Creech J., Health C., Johnson M., Key M.: Hepatic Disease Among Workers at Vinyl Chloride Polymerization Plant. J.A.M.A. 1974, 230, 59
14. Funes-Cravioto F.: Chromosome Aberations in Workers exposed to Vinyl Chloride. Lancet. 1975, 1, 7904, 459
15. Harris D.K., Adams W.G.F.: Acroosteolysis Occuring in Men Engaged in the Polimerisation of Vinyl Chloride. Brit. Med. J. 1967, 3, 712
16. Jdhe S., Lange C.E.: Sklerodermieartige Hautveränderungen, Raynaud-Syndrom und Akroosteolysen bei Arbeitern der PCV-herstellenden Indu-strie. Dtsch. Med. Wchnschr. 1972, 97, 1922
17. Jdhe S., Lange C., Stein G., Weltman G.: Über die sogenannte Vinylchlo-ridkrankheit. Dtsch. Med. Wchnschr., 1973, 98, 2034
18. Korting G.V., Holzmann H.: Die -Sklerodermie und ihr nahestehende Bin-degewebsprobleme. Thieme, Stuttgart, 1967
19. Kovač A., Kurajica L., Jurič-Ružič D., Parač B.: Akropathia extremita-tum in polimerisations winylchloridi - nova profesionalna bolest. Lij. Vjes., 1969, 91, 5

20. Kramer C.G., Mutchler J.E.: The Correlation of Clinical and Environmental Measurements for Workers Exposed to Vinyl Chloride. Am.Industr. Hyg. Assoc. J. 1972, 33, 19
21. Lachnit V.: Neu aufgetretene Berufskrankheiten. Wien. Med. Wchnschr., 1970, 120, 620
22. Lange C., Jühe S., Stein G., Waltman G.: Die sogenannte Vinylchlorid - krankheit - sine berufsbedingte Systemsklerose? Intern. Arch. Arbeitsmed. 1974, 1, 32
23. Lefaux R.: Chemie und Toxikologie der Kunststoffe. Krauskopf-Verl: Mainz 1966
24. Lester D., Greenberg L.A., Adams W.R.: Effects of single et repeated exposure of human and rats to vinyl chloride. Industr. Hyg. J. 1963, 24, 265
25. Makk L., Creech J.L., Whelan J.G., Johnson M.N.: Angiosarcomes du foie chez des ouvriers ayant été en contact prolongé avec le chlorure de vinyle. Union. Med. Canada. 1975, 104, 1833
26. Makk L., Creech J.L., Whelan J.G., Johnson M.N.: Damage and Angiosarcoma in Vinyl Chloride Workers J.A.M.A., 1974, 230, 64
27. Marin A., Strauss J., Michies R., Benoit J.P., Baltic R., Pierre C.: Acro-ostéolyse d'origine professionnelle. Rev. Rhuma 1967, 6, 340
28. Markovič A.: Neobyčn i sindrom akropati je kao nova profesionalna bolest. Lij. wjes. 1969, 91, 83
29. Marsteller H.J., Lalbach W.K., Müller R., Jühe S., Lange C.E., Rohner H.G., Waltman G.: Chronisch - toxische Leberschaden bei Arbeitern in der PVC - Produktion. Dtsch. Med. Wchnschr., 1973, 98, 2311
30. Moulin P., Rety I., Pallard P., Vonillon G., Guttin G.: Aspects sclé-rodérmiques de l'écroostéolyse professionnelle. Polymérisation du chlo- rure de vinyle. Annales de Dermat. et Syphil. 1974, 101, 33
31. Reinl W., Hebex H.: Stand der epidemiologischen Forschung über die Vi- nylchlorid-Krankheit. Zbl. Arbeitsmed. 1976, 26, 97
32. Schottek V.: Zur Toxicologie Vinylchlorids. Chemische Technik 1969, 21, 708
33. Stein G., Jühe S., Lange C., Waltman G.: Bandförmige Osteolisen in den Endphalangen des Handskelette. Fortschritte Rontgenstr. 1973, 118, 60
34. Suciu I., Drejman I., Valaskai M.: Contributi la studiul imbolunvirilor produse de clorura de vinil. Med. Interna 1963, 15, 967
35. Suciu I., Drejman I., Valaskai M.: Etude des maladies dues au chlorure de vinyle. Med. Lav. 1967, 58, 261
36. Torkelson T.R., Oyen F., Rowe V.K.: The Toxicity of Vinyl Chloride as De- termined by Repeated Exposure of Laboratory Animals. Am. Ind. Assoc.J. 1961, 22, 354
37. Tribuch S., Tichomirova P., Levina S., Kozlov L.A.: Usloviya truda i mieroprijetie po ich uzdarovleniu pri proizvodstwie i ispolzovani chlo- rovinylowych plastičeskich mas. Gigiena Sanit. 1949, 10, 38

38. Viola P.L.: Pathology of Vinyl Chloride. Med. Lav. 1970, 61, 174
39. Viola P.L., Bigotti A., Caputo A.: Oncogenic Response of Rat Skin, Lungs and Bones to Vinyl Chloride. Cancer Res. 1971, 31, 516
40. Wędrychowicz A., Dura K., Garlińska J., Pabian J., Popiela T., Stachura J., Szybiński Z.: Wstępne wyniki badań stanu zdrowia pracowników narażonych na działanie chlorku winylu. Przegląd Lekarski 1976, 33, 936
41. Weichardt H.: Dermatosen in Kunststoff-Industrie. Berufsdermatosen 1970, 18, 25
42. Wilson R.H., McCormick W.E., Tatum C.F.: Occupational Acroosteolysis J.A.M.A. 1967, 201, 577

M. GŁUSZCZ

CHRONIC VINYL CHLORIDE POISONING OF WORKERS PRODUCING POLYVINYL CHLORIDE USING THE SUSPENSION METHOD

Summary

A group of polyvinyl chloride - exposed workers was examined twice, at a time lapse of 3-4 years. Altogether, there were 330 persons at the time they started working. The results were compared with those of 77-persons' control group. Fifty subjects were hospitalized for an extensive medical follow-up. Analysis of the results involved the dependence of morbidity rates upon the workplace and kind of work, the VC concentrations at workstations and the clinical picture of chronic VC poisoning. Basing on the examinations of those who, after the first stage, interrupted VC exposure, the disease dynamics observation was initiated and prognostic attempt made. It was found that the ten-years' VC exposure exceeding, by several to tens of times, the Polish MAC^M values, amounted to 30% workers. The shortest exposure time, preceding the disease, was just one year. Chronic VC poisoning was diagnosed basing on pathological symptoms of distal finger segments. In addition, nine cases of liver lesion, three of them confirmed by biopsy, were found. The degree of limbs pathological symptoms, defined as pseudosclerotic changes with Raynaud's syndrome, and in five cases with acroosteolysis, correlated with the degree of liver lesion.

Observation of the dynamics of the process within 3-4 years, implies a reversibility of the disease which was due to chronic VC exposure.

^MMAC - Maximum Allowable Concentration.

ХРОНИЧЕСКОЕ ОТРАВЛЕНИЕ ХЛОРИСТЫМ ВИНИЛОМ У ТРУДЯЩИХСЯ, ЗАНЯТЫХ
НА ПРОИЗВОДСТВЕ ПОЛИВИНИЛХЛОРИДА СУСПЕНЗИОННЫМ МЕТОДОМ В ГОДЫ
1967 - 1977

Содержание

Двукратным исследованиям, с промежутком 3-4 года, подвергали группу работников, занятых на производстве поливинилхлорида. В начале исследований обследуемая популяция насчитывала 330 лиц. Результаты исследований сравнивали с результатами исследований контрольной группы, насчитывающей 77 лиц.

50 лиц госпитализировали для более внимательного наблюдения.

При обсуждении результатов принимались во внимание: зависимость заболеваемости от места и рода выполняемой работы, значит от концентрации хлористого винила на рабочих местах, а также клиническая картина хронического отравления хлористым винилом.

На основании результатов двукратных обследований лиц, которые по истечении первого этапа перестали подвергаться воздействию хлористого винила, начали наблюдать динамику болезни и предприняли попытку прогноза. Было обнаружено, что десятилетнее воздействие концентраций хлористого винила, на несколько или несколько десятков раз превышающих ПДК, составляющую 30 мг/м^3 , вызвало заметные симптомы болезни у около 30% трудящихся. Самое короткое время экспозиции, предшествующее заболеванию - это 1 год.

Основой распознавания хронического отравления хлористым винилом служат прежде всего симптомы, выявляемые в дистальных участках конечностей. Обнаружены также девять случаев повреждения печени, в том числе - три, подтвержденные биоптически.

Степень интенсивности симптомов в конечностях, определяемых псевдосклеротическими изменениями с синдромом Рено, и в пяти случаях - с акроостеолизом - не коррелировала со степенью повреждения печени.

Наблюдение за динамикой течения процесса на протяжении 3 - 4 лет позволяет говорить об обратимости болезни, вызванной хроническим воздействием хлористого винила.

