

P R A C E O R Y G I N A L N E

J. Nofer, J. Chojnowski, M. Kawecka, E. Kieć, T. Wrońska-Szpakowa,
Z. Wyszomirska

WPŁYW ZAWODOWEGO NARAŻENIA NA DWUSIARCZEK WĘGLA NA POWSTAWANIE MIAŻDŻYCY

Z Instytutu Medycyny Pracy w Łodzi
Dyrektor: doc. dr J. Nofer

W ostatnich kilkunastu latach w piśmiennictwie światowym pojawiają się coraz częściej doniesienia o swoistym działaniu dwusiarczku węgla na układ naczyniowy (m. in. Attinger — 1948, Nunciente Cesaro — 1953, Vigliani i Pernis — 1954, Nesswetha — 1956, Piccoli i Rozera — 1958, Ruikka — 1959). Autorzy ci stwierdzali dosyć często u robotników, z podostrymi lub przewlekłymi zatruciami CS₂ przy jednoczesnej wieloletniej ekspozycji zawodowej na działanie dwusiarczku węgla, zespoły objawów, podobnych do spotykanych w miażdżycy. Jednocześnie w przypadkach tych spostrzeżono charakterystyczne dla miażdżycy przesunięcia w poziomie cholesterolu, fosfolipidów i lipoprotein w surowicy krwi. Jednak większość z tych prac obejmowała stosunkowo niewielkie liczby przypadków zatrucia, a badane grupy różniły się dość znacznie strukturą wieku. Nie spotkano natomiast w dostępnym piśmiennictwie — poza pracami Ruikki i Nesswethy — publikacji, w których by dokonano porównania stanu układu naczyniowego i zmian w lipidach surowicy u osób o długiej ekspozycji zawodowej na CS₂, ale bez objawów zatrucia, z grupą kontrolną nie mającą styczności z tym związkiem i o analogicznej strukturze wieku.

Podjęcie takiej pracy w polskich warunkach wydawało się szczególnie celowe, ponieważ w przemyśle naszym liczba pracowników stykających się stale zawodowo z CS₂ wynosi obecnie ok. 10 000 i w przyszłości, wskutek rozbudowy przemysłu włókien wiskozowych, wzrośnie do ok. 15 000 osób. Prócz tego w polskim przemyśle wiskozowym absencja chorobowa z powodu nadciśnienia tętniczego stanowi ok. 1/4 absencji spowodowanej wszystkimi chorobami narządu krążenia (tab. I).

Jest to większy odsetek niż w innych gałęziach naszego przemysłu, pomimo stosunkowo młodego wieku załóg robotniczych zatrudnionych w większości zakładów sztucznego włókna; fakt ten nasuwał podejrzenie, że jego przyczyną może być uszkadzające naczynia działanie dwusiarczku węgla.

METODYKA BADAŃ

Badania rozpoczęto na początku 1960 r. Przeprowadzono je wśród mężczyzn, robotników przedzalni jedwabiu, oddziału baratów i oddziału tofomanu jednego z najstarszych zakładów włókna wiskozowego w Polsce.

Stężenia CS₂ w powietrzu tych oddziałów w ciągu ostatnich lat wahały się od 0,01 mg/litr do 0,2 mg/l, przy czym najczęściej stwierdzano wartości od 0,05 mg/l do 0,1 mg/l. W sporadycznych przypadkach stężenia CS₂ w powietrzu przekraczały na krótko wartość 0,2 mg/l. Na ogół narażenie zawodowe tych robotników należy uznać za dość duże, przekraczające najwyższą dopuszczalną normę amerykańską, a wielokrotnie normę radziecką.

W doborze osób dla przeprowadzenia badań kierowano się jedynie wiekiem robotników, tak aby w każdej grupie wieku otrzymać dostatecznie duże liczebności. Poza tym dobór był zupełnie przypadkowy.

Tabela I

Wskaźniki absencji chorobowej w przemyśle włókienniczym i chemicznym za 3 kwartały 1959 r. w Polsce (wg Nofera i Szymborskiego, w odsetkach dni roboczych)

Dział zatrudnienia	Wskaźniki ogólne absencji chorobowej	Absencja z powodu chorób krążenia					
		wskaźniki absencji z powodu chorób krążenia		absencja z powodu niektórych grup chorób w stosunku do wskaźnika specyficznego (w %)			
				ostra choroba reumat.	choroby serca	choroba nadciśnieniowa	inne choroby krążenia
Przem. włókienniczy	3,63	0,29	100	6,9	55,2	17,2	20,7
w tym przem. bawełniany	3,72	0,32	100	6,2	53,1	18,8	21,9
Przem. chemicz.	3,38	0,24	100	4,2	58,3	16,7	20,8
w tym przem. włókna wiskożowego	3,60	0,27	100	3,7	48,1	25,9	22,3

Równocześnie przeprowadzono analogiczne badania w grupie kontrolnej, tzn. nie narażonej na styczność z dwusiarczkiem węgla. Grupa ta składała się z mężczyzn zatrudnionych w różnych zawodach, przeważnie pracowników przemysłu bawełnianego, metalowego i komunikacji miejskiej. Dobór osób do grupy kontrolnej starano się przeprowadzić w taki sposób, aby odpowiadała ona strukturą wieku grupie eksponowanej na działanie CS₂. U wszystkich wykonano: a) badania kliniczne; b) badania biochemiczne.

Badania kliniczne obejmowały wywiad ze szczególnym uwzględnieniem wywiadu zawodowego i przebytych zatruc ostrych i przewlekłych, ogólne badanie fizykalne, ogólne badanie neurologiczne, radiografię klatki piersiowej, badanie okulistyczne (dna oka i pola widzenia) i badanie elektrokardiograficzne (3 odprowadzenia kończynowe klasyczne, 3 odprowadzenia wg Goldbergera i 6 odprowadzeń przedsercowych wg Wilsona V₁—V₆). Pomiary ciśnienia tętniczego (metodą Korotkova) i badanie elektrokardio-

graficzne wykonywano w spoczynku co 1 minutę w czasie 5 minut* po wysiłku (badany wykonywał 20 przysiadów w ciągu 20—30 sekund). U każdego badanego wykonywano również rutynowe badania laboratoryjne krwi i moczu.

Badanie biochemiczne obejmowało oznaczenie w surowicy:

a) cholesterolu całkowitego i wolnego metodą Schonheimera i Sperry (po ekstrakcji cholesterolu mieszaniną alkohol-aceton, wytrąceniu cholesterolu wolnego bezpośrednio, a całkowitego po hydrolizie alkalicznej digitoniną, przeprowadzano reakcję z bezwodnikiem kwasu octowego i ze stężonym kwasem siarkowym, po czym oznaczano absorpcję na kolorymetrze typu Bausch-Lombe przy długości fali 630 m μ ;

b) fosfolipidów — wg Fiske-Subarowa (fosfor lipidowy po ekstrakcji mieszaniną aceton-eter określano przez reakcję fosforu lipidowego z molibdenianem amonowym i przeprowadzenie reakcji powstałego kwasu fosforo-molibdenowego z kwasem α -aminonaftolosulfonowym; absorpcję oznaczano na spektrofotometrze Coleman-Junior przy długości fali 690 m μ);

c) lipoproteidów i białek — metodą elektroforezy bibułowej (elektroforezę wykonywano w buforze weronalowym; białka barwiono błękitem bromofenolowym i oznaczano kolorymetrycznie po elucji poszczególnych frakcji 0,1 n ługiem sodowym (wg Grossa), lipoproteidy barwiono czernią sudanową i oznaczano kolorymetrycznie po elucji 20% kwasem octowym w roztworze alkoholowym (wg Swahna).

Otrzymane wyniki badań poddano opracowaniu matematyczno-statystycznemu. Jako kryterium udowodnionej statystycznie znamienności różnic przyjęto prawdopodobieństwo $p \geq 95\%$.

WYNIKI BADAŃ

Badania kliniczne

Ogółem badania kliniczne przeprowadzono u 103 osób ekspozowanych na CS₂ bez objawów klinicznych zatrucia (u 22 w wywiadzie ustalono przebyte dawniej zatrucia CS₂) i u 62 osób grupy kontrolnej. Strukturę wieku obu grup przedstawia tab. II.

Tabela II

Struktura grupy narażonej na CS₂ i grupy kontrolnej pod względem wieku (w odsetkach poszczególnych grup)

Grupa	Ogółem		W grupach wieku		
	osób	%	do 34 lat	35—49 lat	50 lat i powyżej
Ekspozowana . . .	103	100	26,2	41,8	32,0
Kontrolna	62	100	25,8	41,9	32,3
Ogółem	165	100	26,0	41,9	32,1

* Po wysiłku wykonywano te same odprowadzenia, co w spoczynku, z wyjątkiem V₁, V₃, V₅ i V₆ wg Wilsona.

Jak wynika z tabeli obie grupy mają prawie identyczny skład pod względem wieku i są całkowicie porównywalne.

Ogólne wyniki badania klinicznego przedstawia tab. III i IV.

Tabela III

Częstość objawów podmiotowych w poszczególnych grupach. (Grupa eksponowana—103 osoby; grupa kontrolna — 63 osoby)

Grupa	Częstość skarg (%%)			
	bóle głowy	zawroty głowy	osłabienie zapamiętywania	bóle w okolicy serca
Ekspozowana	28,0	22,0	15,0	16,5
Kontrolna	27,4	14,5	19,4	33,9
Znamiennosc różnic	p < 0,95 nieznamiennie			p > 0,95 znamienna

Tabela IV

Częstość objawów przedmiotowych w poszczególnych grupach (grupa eksponowana—103 osoby; kontrolna — 63 osoby)

Grupy	Częstość objawów przedmiotowych (%%)												
	badanie internistyczne					bad. rtg.	badanie neurolog.	badanie okulistyczne					
	serce			tętnice					siatkówka				
	powiększenie w lewo	głuche tony	szmery	wyczuwalne poza fałą tętna	widoczne tętnienie tętnic	inne zmiany w tętnicach *	zmiany radiograficzne łuku aorty	zaburzenia równowagi	inne zaburzenia układu nerwowego **	zwiększenie tętnic	zmiany organiczne ścian tętnic	wężkowatość tętnic	zwiększenie pola widzenia
Ekspozowana	18,4	43,7	5,8	92,2	19,4	56,3	58,0	1,0	10,0	45,1	48,0	2,9	4,9
Kontrolna	11,3	38,7	1,6	83,9	24,6	50,0	56,7	0,0	8,1	18,0	30,6	3,3	1,6
Znamiennosc różnic	p < 0,95 nieznamiennie									p > 0,99 znamiennie	p = 0,95 znamiennie	p < 0,95 nieznamiennie	

* Uwzględniono następujące objawy: wężkowatość, twardość i nierówność ścian.

** Uwzględniano następujące objawy: niedowłady, objawy rozsiiane ze strony centralnego układu nerwowego.



Spośród wszystkich badanych objawów wybrano te, które mogą mieć znaczenie dla oceny stanu układu naczyniowego, zwłaszcza w kierunku miażdżycy.

W tabeli III, w której uwzględniono skargi podawane przez badanych, zwraca uwagę brak istotnych różnic między grupą eksponowaną a kontrolną z wyjątkiem skarg na bóle w okolicy serca, które są znamienne częstsze w grupie nie stykającej się zawodowo z CS₂. Z piśmiennictwa i obserwacji klinicznych wiadomo, że takie skargi, jak bóle i zawroty głowy, osłabienie pamięci są typowe dla osób stykających się z CS₂ i często są pierwszymi objawami zatrucia. Istnieje podejrzenie, uzasadnione zresztą pewnymi informacjami, że badani z grupy eksponowanej świadomie nie podawali wielu skarg obawiając się, że w razie stwierdzenia u nich dolegliwości zostaną przeniesieni do innej, gorzej płatnej pracy. Jest to dowodem na ogół małej wiarygodności danych uzyskiwanych w takich warunkach z wywiadu.

Analiza zmian patologicznych, stwierdzanych obiektywnymi metodami badania klinicznego (tab. IV) nasuwa bardziej pozytywne wnioski. Częstość objawów mogących świadczyć o miażdżycy jest na ogół większa w grupie

Tabela V

Częstość zmian elektrokardiograficznych w poszczególnych grupach (grupa eksponowana — 103 osoby; grupa kontrolna — 62 osoby; próbę wysiłkową w grupie eksponowanej wykonano u 58 osób). Klasyfikacji zmian dokonano zgodnie z zaleceniami Komisji Metodyki i Statystyki Chorób Układu Krążenia

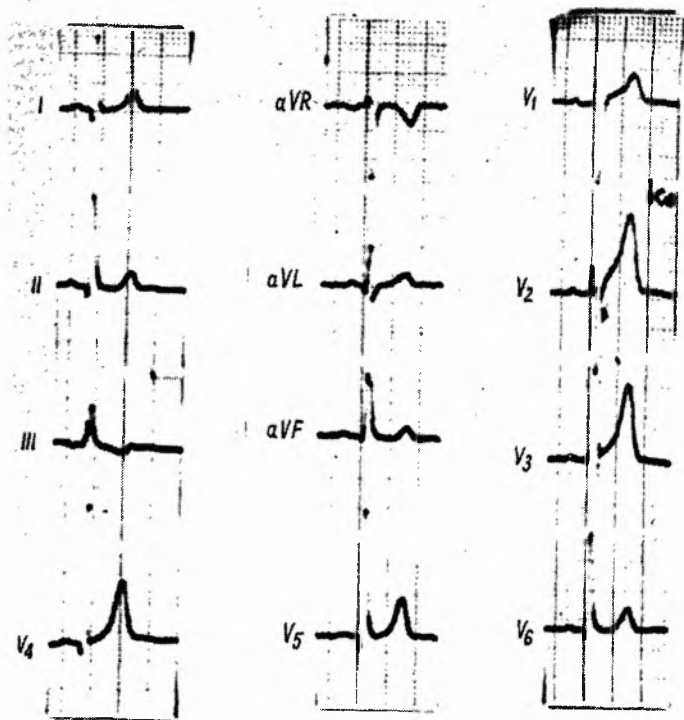
Grupa	Częstość zmian elektrokardiograficznych (%%)							
	nieprawidłowe QRS* (38)	obniżone odejście ST (44)	załamek T		zmiany wieńcowe** (61—61a)	zmiany mięśniowe***		pojawienie się lub nasilenie zmian w ekg po wysiłku (ryc. 4)
			niski woltaż (46)	wieńcowy symetryczny (49)		brak zmian (71)	zmiany (72—75)	
Ekspozowana	54,4	54,4	42,7	8,7	57,3	54,4	46,6	57,2
Kontrolna	48,4	40,3	37,1	6,5	40,3	59,7	40,3	38,7
Znamienność różnic	p < 0,95 nieznamienne		p = 0,95 znamienne		p < 0,95 nieznamienne		p > 0,96 znamienna	

* Uwzględniono następujące zmiany: czas trwania. woltaż, zgrubienia i zawężenia zespołu QRS (ryc. 1).

** Uwzględniono następujące zmiany: położenie, kształt odcinka ST w spoczynku i po wysiłku, „wieńcowe“ T, głębokość załamka Q (ryc. 2).

*** Uwzględniono następujące zmiany: zniekształcenia, woltaż i czas trwania załameków i odcinków, charakterystyczne dla uszkodzeń mięśnia sercowego (ryc. 3).

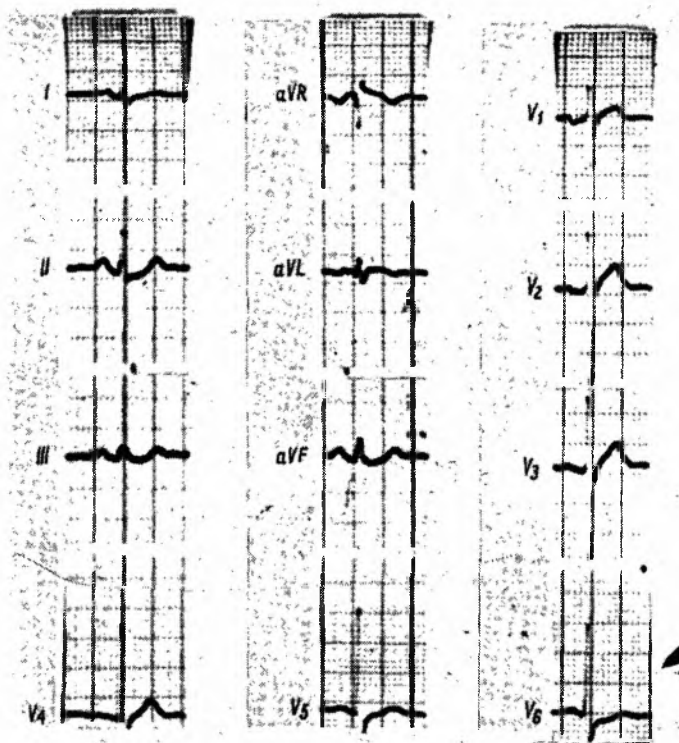
eksponowanej, z wyjątkiem widocznego tętnienia tętnic obwodowych i wężykowatości tętnic siatkówki. Jednak — poza niektórymi zmianami w tętnicach siatkówki — brak dostatecznego stopnia znamienności statystycznej nie pozwala na interpretację tego zjawiska. Zwraca natomiast uwagę duża udowodniona statystycznie przewaga częstości zmian w naczyniach siatkówki (zmiany w ścianach i zwężenie naczyń) w grupie stykającej się z CS_2 w porównaniu z grupą kontrolną. Świadczy to, że zmiany pod wpływem dwusiarczku węgla powstają w małych obwodowych naczyniach krwionośnych.



Ryc. 1. Przykład nieprawidłowego zespołu Q R S pod postacią zgrubienia zstępującej R w I, II, a VF, V₅ i V₆ oraz zawężenia R w III, a VF i V₂ (oraz TV₁ > TV₆ — wczesny objaw przerostu lewokomorowego — E. Lukasik)

Tab. V przedstawia wyniki badań elektrokardiograficznych. Uwzględniono w niej zaburzenia, które mogą świadczyć o zmianach miażdżycowych w naczyniach obwodowych i wieńcowych. Podziału nietypowych krzywych elektrokardiograficznych dokonano wg schematu zalecanego przez Komisję Metodyki i Statystyki Chorób Układu Krążenia.

W tab. V wyraźnie występuje tendencja do większej częstości zmian w obrazie elektrokardiograficznym u osób eksponowanych na CS_2 . Zwraca uwagę statystycznie znamienna przewaga występowania zmian o charakterze wieńcowym wśród stykających się z dwusiarczkiem oraz duże, statystycznie udowodnione różnice w próbie wysiłkowej. Objawy te świadczą



Ryc. 2. Znamiona niedotlenienia mięśnia serca (obniżone ST w odprowadzeniach II i V₆ obniżone i nieckowate w odpr. III i w a VF oraz TV₁ > TV₆ — wczesny objaw przerostu lewokomorowego — E. Łukasik)

Tabela VI

Średnie wartości ciśnienia tętniczego w poszczególnych grupach (σ — średnie odchylenie)

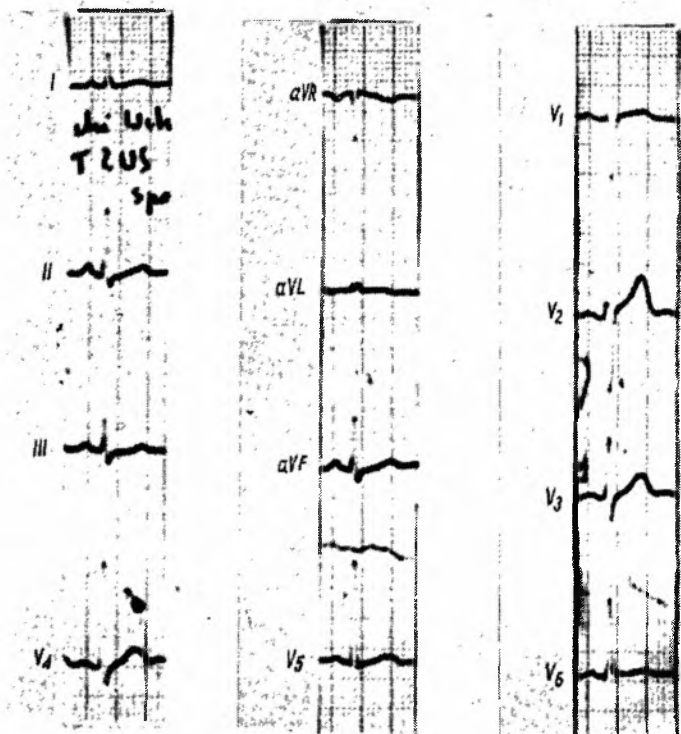
Grupa	Ciśnienie tętnicze (mm Hg); średnie arytmetyczne					
	w spoczynku			po wysiłku		
	liczebność (osób)	skurcz.	rozkurcz.	liczebność (osób)	skurcz.	rozkurcz.
Eksponowana	103	133,3 $\sigma = \pm 14,0$	83,9 $\sigma = \pm 8,0$	98 *	164,1 $\sigma = \pm 17,6$	82,6 $\sigma = \pm 9,9$
Kontrolna	62	127,8 $\sigma = \pm 13,0$	81,8 $\sigma = \pm 8,5$	62	158,5 $\sigma = \pm 18,0$	78,3 $\sigma = \pm 10,0$
Znamiennosc różnic		p = 0,98 znamienna	p = 0,89 nieznamienna		p = 0,94 prawie znamienna	p = 0,99 znamienna

* W grupie eksponowanej u 5 osób nie wykonano ze względów technicznych próby wysiłkowej.

o zmniejszonej sprawności tętnic wieńcowych, prawdopodobnie w następstwie toksycznego działania CS₂.

W tab. VI przedstawiono zachowanie się ciśnienia tętniczego krwi w obu badanych grupach, w spoczynku i po wysiłku.

Ciśnienie skurczowe w spoczynku jest znamienne wyższe w grupie eksponowanej w porównaniu z grupą kontrolną. Ciśnienie rozkurczowe w spoczynku jest w grupie eksponowanej nieco wyższe, ale różnica nie jest statystycznie znamienna.

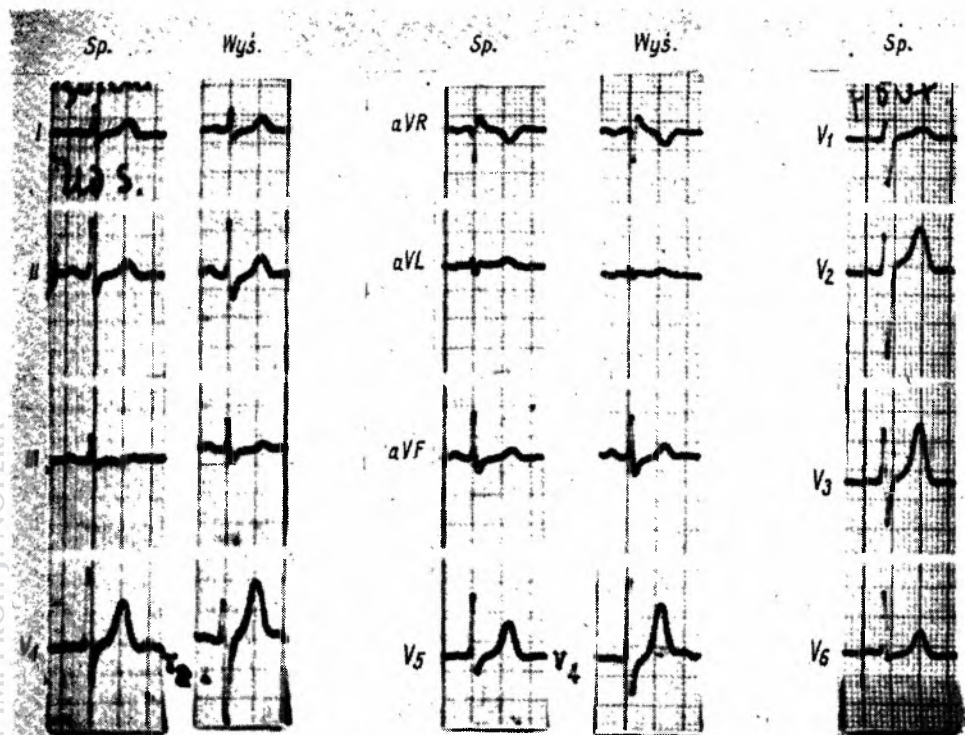


Ryc. 3. Cechy uszkodzenia mięśnia serca (spłaszczenie ST w odprowadzeniach kończynowych i w odprow. wg Goldbergera zgrubienia O R S w I, II, w a FV i V₆)

Po próbie wysiłkowej następuje mniej więcej równoległy i w obu grupach znamienny statystycznie wzrost ciśnienia skurczowego (o 30,9 i 30,7 mm Hg), natomiast ciśnienie rozkurczowe zachowuje się odmiennie; w grupie eksponowanej nie stwierdza się znamiennych zmian po wysiłku (różnica między ciśnieniem rozkurczowym po wysiłku i w spoczynku wynosi 1,3 mm Hg i jest nieznamienna; $p = 0,73$), podczas gdy w grupie kontrolnej następuje znamienny statystycznie ($p > 0,99$) spadek ciśnienia rozkurczowego o 3,5 mm Hg. Amplituda ciśnienia w spoczynku w grupie eksponowanej wynosząca 49,4 mm Hg jest znamienne ($p = 0,95$) większa od amplitudy w grupie kontrolnej (46,0 mm Hg).

Na uwagę zasługuje również fakt, że po próbie wysiłkowej przeciętny czas powrotu ciśnienia tętniczego do wartości spoczynkowych w grupie eksponowanej był nieco dłuższy (3,4 minuty) niż w grupie kontrolnej (3,1 minuty).

Stwierdzone różnice w zachowaniu się ciśnienia tętniczego u osób narażonych na stałą styczność z dwusiarczkiem węgla w porównaniu z grupą kontrolną pozwalają przypuszczać, że pod wpływem CS₂ powstają zaburzenia w czynności naczyń obwodowych, polegające na zwiększeniu oporów w krążeniu oraz na ograniczeniu zdolności naczyń do prawidłowego reagowania na obciążenie wysiłkiem fizycznym.



Ryc. 4. Powysiłkowe niedotlenienie mięśnia serca (obniżenie odcinka ST w I, II, III, a VF, V₅)

Badania biochemiczne

Ogółem badania biochemiczne wykonano u 90 osób z grupy narażonej na działanie CS₂ (ilość i skład białek surowicy określono u 110 osób tej grupy) i u 79 osób z grupy kontrolnej. Ponieważ w tym przypadku grupa eksponowana różniła się nieco strukturą wieku od grupy kontrolnej, dokonano losowego wyrównania składu obu grup pod względem wieku*, tak aby wszelkie porównania były wykonywane na grupach o analogicznym składzie (tab. VII).

* Wyrównania dokonano eliminując ostatnich w kolejności badanych w danej grupie wieku.

Jak wynika z tej tabeli, obie grupy mają prawie identyczny skład pod względem wieku i są całkowicie porównywalne.

W tab. VIII przedstawiono wyniki oznaczeń cholesterolu całkowitego w surowicy obu badanych grup.

Tabela VII

Struktura grupy narażonej na CS₂ i grupy kontrolnej pod względem wieku (w odsetkach poszczególnych grup)

Grupa	Ogółem		W grupach wieku		
	osób	%	do 34 lat	35—49 lat	50 lat i powyżej
Ekspozowana	84	100	27,4	42,8	29,8
Kontrolna	67	100	26,9	43,3	29,8
Ogółem	151	100	27,2	43,0	29,8

Tabela VIII

Rozkład zawartości cholesterolu w surowicy w grupie ekspozowanej i kontrolnej (w odsetkach poszczególnych grup)

Grupa	Ogółem		C h o l e s t e r o l			
	osób	%	do 160 mg%	161—190 mg%	191—220 mg%	221 i więcej mg%
Ekspozowana	84	100	15,5	32,1	26,2	26,2
Kontrolna	67	100	31,3	40,3	19,4	9,0
Znamiennosc różnicy	$\chi^2 = 11,7;$		$p = 0,99;$ znamienna			

Jak widać z tej tabeli, w grupie narażonej na styczność z CS₂ przeważają wyższe wartości cholesterolu w porównaniu z grupą kontrolną, przy czym różnica ta jest statystycznie znamienna.

Dalsza analiza statystyczna zebranego materiału wykazała, że w grupie nie stykającej się z dwusiarczkiem istnieje zależność zawartości cholesterolu od wieku badanych. Zależności tej nie ma w grupie ekspozowanej (tab. IX i tab. X).

Zjawisko narastania z wiekiem zawartości cholesterolu w surowicy jest fizjologiczne. Zakłócenie tej prawidłowości w grupie ekspozowanej wskazuje na zaburzenia w gospodarce lipidowej, prawdopodobnie pod wpływem dwusiarczku węgla.

Analogiczne różnice między grupą ekspozowaną i kontrolną, jak w stosunku do cholesterolu, zaobserwowano w odniesieniu do fosfolipidów;

w grupie kontrolnej w porównaniu z grupą eksponowaną przeważają niższe wartości fosfolipidów w surowicy.

Fizjologiczne zjawisko zwiększania się wraz z wiekiem zawartości fosfolipidów w surowicy zostaje zakłócone działaniem dwusiarczku węgla; w grupie eksponowanej poziom fosfolipidów w surowicy nie zależał od wieku badanych, podczas gdy w grupie kontrolnej zależność ta była statystycznie udowodniona ($p > 0,99$).

Tabela IX

Zawartość cholesterolu w surowicy zależnie od wieku badanych w grupie nie narażonej na działanie CS₂ (w odsetkach poszczególnych grup wieku)

Wiek	Cholesterol	Do 180 mg%	181—210 mg%	211 i więcej mg%	O g ó ł e m	
					%	osób
Do 34 lat		72,7	10,0	16,7	100	30
35—49 lat		58,6	31,0	10,4	100	29
50 i więcej lat		30,0	50,0	20,0	100	20

$$\chi^2 = 12,04; \quad p > 0,98 \quad \text{znamienna}$$

Tabela X

Zawartość cholesterolu w surowicy zależnie od wieku badanych w grupie narażonej na działanie CS₂ (w odsetkach poszczególnych grup wieku)

Wiek	Cholesterol	Do 180 mg%	181—210 mg%	211 i więcej mg%	O g ó ł e m	
					%	osób
Do 34 lat		30,4	29,2	30,4	100	23
35—49 lat		37,8	35,5	26,7	100	45
50 i więcej lat		22,6	34,5	41,9	100	31

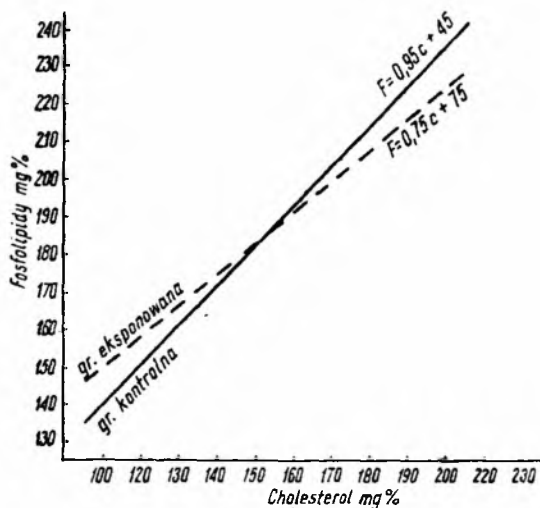
$$\chi^2 = 2,79; \quad p = 0,41; \quad \text{brak znamienności}$$

Zarówno w grupie eksponowanej, jak i w grupie kontrolnej stwierdzono wysoką korelację dodatnią między zawartością cholesterolu a zawartością fosfolipidów w surowicy (wsp. korelacji w grupie kontrolnej wynosi +0,81, a w grupie eksponowanej +0,84). Jednak z obliczonych równań regresji wynika, że wśród osób narażonych na działanie CS₂ wzrost zawartości fosfolipidów w surowicy, towarzyszący wzrostowi cholesterolu, jest wolniejszy niż w grupie kontrolnej (ryc. 1).

Wskazuje to na przesunięcie w grupie eksponowanej w porównaniu z grupą kontrolną stosunku cholesterolu do fosfolipidów w stronę cholesterolu.

Średnie wartości cholesterolu i fosfolipidów w obu porównywanych grupach oraz średnie wartości stosunku cholesterolu całkowitego do cholesterolu wolnego, cholesterolu całkowitego do fosfolipidów i lipoproteidów β do lipoproteidów α zebrano w tab. XI.

Dane zawarte w tej tabeli potwierdzają poprzednio stwierdzone fakty wzrostu pod wpływem CS₂ zawartości cholesterolu i fosfolipidów w surowicy i zwiększenie stosunku cholesterolu do fosfolipidów, podobnie jak w miażdżycy.



Ryc. 5. Zależność wzrostu zawartości fosfolipidów w surowicy od wzrostu zawartości cholesterolu w grupie eksponowanej i kontrolnej

Tabela XI

Średnie wartości cholesterolu i fosfolipidów w surowicy oraz średnie stosunki: cholesterol całkowity/cholesterol wolny; cholesterol/fosfolipidy; lipoproteidy β lipoproteidy α w obu badanych grupach (σ — średnie odchylenie)

Grupa	Średnie arytmetyczne				
	cholesterol (mg%)	cholesterol całkowity cholesterol wolny	fosfolipidy (mg%)	cholesterol fosfolipidy	lipoproteidy β lipoproteidy α
Ekspozowana . . .	196,6 $\sigma = \pm 35,0$	3,38 $\sigma = \pm 0,23$	223,3 $\sigma = \pm 38,4$	0,88 $\sigma = \pm 0,12$	3,28 $\sigma = \pm 0,62$
Kontrolna . . .	178,7 $\sigma = \pm 29,3$	3,23 $\sigma = \pm 0,26$	212,1 $\sigma = \pm 33,6$	0,84 $\sigma = \pm 0,14$	2,75 $\sigma = \pm 0,47$
Znamiennosc różnic .	$p > 0,99$ znamienna	$p > 0,99$ znamienna	$p = 0,94$ prawie znamienna	$p = 0,94$ prawie znamienna	$p > 0,99$ znamienna

Stosunek lipoproteidów β do lipoproteidów α jest wyraźnie zwiększony w grupie narażonej na działanie dwusiarczku w porównaniu z grupą kontrolną. Na ogół przyjmuje się, że wzrost frakcji β -lipoproteidów jest jednym z charakterystycznych objawów miażdżycy.

W grupie eksponowanej również wyżej nieco niż w grupie kontrolnej kształtuje się stosunek cholesterolu całkowitego do cholesterolu wolnego; wskazuje to na wzrost estrów cholesterolu w surowicy osób stykających się z dwusiarczkiem węgla.

Zaobserwowano również pewne zmiany w białkach surowicy pod wpływem CS₂ (tab. XII i tab. XIII).

W grupie eksponowanej stwierdza się statystycznie znamiennej wyższą zawartość białek w surowicy. Stwierdza się również pewną tendencję do

Tabela XII

Białka surowicy krwi robotników narażonych na działanie CS₂ (110 osób) i grupy kontrolnej (77 osób)

Grupy	Białka surowicy (g%)				
	białko całkowite	w t y m:			
		albumina + α_1 globulina	α_2 globulina	β globulina	γ globulina
Eksponowana . . .	9,05 $\sigma = \pm 0,64$	6,32 $\sigma = \pm 0,51$	0,59 $\sigma = \pm 0,13$	0,87 $\sigma = \pm 0,16$	1,26 $\sigma = \pm 0,32$
Kontrolna . . .	8,62 $\sigma = \pm 0,63$	5,98 $\sigma = \pm 0,51$	0,61 $\sigma = \pm 0,15$	0,84 $\sigma = \pm 0,14$	1,18 $\sigma = \pm 0,23$
Znamienność różnic .	$p > 0,99$ znamienna	$p > 0,99$ znamienna	$p = 0,64$ nieznamienna	$p = 0,84$ nieznamienna	$p > 0,95$ znamienna

σ = średnie odchylenie.

Tabela XIII

Skład procentowy białek surowicy robotników narażonych na działanie CS₂ (110 osób) i grupy kontrolnej (77 osób)

Grupy	Skład białek surowicy (%%)				
	białko całkowite	w t y m:			
		albumina + α_1 globulina	α_2 globulina	β globulina	γ globulina
Eksponowana . . .	100,0	69,9	6,5	9,6	14,0
Kontrolna . . .	100,0	69,4	7,1	9,7	13,0

obniżenia frakcji α -globulin i wzrostu frakcji β -globulin (tab. XII), co odpowiadałoby stwierdzonemu już przesunięciu w stosunku β -lipoproteidów do α -lipoproteidów w kierunku frakcji β . Jednak te przesunięcia we frakcjach białkowych nie są statystycznie znamienne. Skład białek surowicy w obu badanych grupach nie różni się w sposób istotny.

Tabela XIV

Rozkład zawartości cholesterolu (w odsetkach poszczególnych grup stażu pracy) w zależności od stażu pracy w styczności z dwusiarczkiem węgla

Cholesterol (mg%)	Do 180	181—210	211 i więcej	O g ó ł e m	
				%	osób
Staż pracy (lat)					
Do 10	39,5	34,2	26,3	100,0	38
11—20	32,4	35,2	32,4	100,0	34
21 i więcej	18,6	40,7	40,7	100,0	27

$\chi^2 = 3,53$; $p = 0,56$ — nieznamienne

OMÓWIENIE WYNIKÓW

Jak wynika z przedstawionych wyżej danych, u ludzi pozostających w stałej wieloletniej styczności z dwusiarczkiem węgla, stwierdza się: 1) zmiany ciśnienia tętniczego; 2) uszkodzenia anatomiczne układu krążenia i 3) zaburzenia w składzie lipidów i białek surowicy. Niektóre z tych objawów wśród osób narażonych na działanie CS_2 występują statystycznie znamienne częściej w porównaniu z osobami w analogicznym wieku, nie stykającymi się z tym związkiem.

Stwierdzone przez nas zaburzenia w ciśnieniu dotyczą zwiększonego ciśnienia tętniczego, głównie skurczowego, oraz niezmiennia się ciśnienia rozkurczowego po próbie wysiłkowej w grupie eksponowanej.

Wpływ CS_2 na ciśnienie tętnicze jest mało zbadany. Niektórzy autorzy (Vigliani, Ambrozio i wsp.) stwierdzali w pewnej liczbie przypadków zatrucie CS_2 nadciśnienie lub skłonność do nadciśnienia. Nunciante Cesaro spostrzegł u badanych przez siebie robotników przemysłu wiskozowego wzrost ciśnienia w tętnicach siatkówki. Nofer i Szyborski stwierdzili w tej gałęzi przemysłu względnie wysoką absencję z powodu choroby nadciśnieniowej.

Stwierdzone w naszym materiale 2,5-krotnie częstsze występowanie zwężenia tętnic siatkówki w grupie eksponowanej (objaw charakterystyczny dla stanów nadciśnieniowych) zgodne jest z zachowaniem się ciśnienia tętniczego ogólnego. Nie jest jednak znany mechanizm oddziaływania CS_2 na ciśnienie w układzie krążenia. Mimo to, na podstawie przytoczonych wyżej materiałów można przyjąć, że wieloletnia ekspozycja na CS_2 prowadzi do wzrostu ciśnienia tętniczego, co może być czynnikiem sprzyjającym powstawaniu zmian miażdżycowych (Aleksandrow i wsp.).

Niereagowanie ciśnienia rozkurczowego na wysiłek może świadczyć o ograniczeniu zdolności adaptacyjnych układu naczyniowego, prawdopo-

dobnie wskutek zmian w elastyczności ścian tętnic. Objaw ten wystąpił bardzo wyraźnie w grupie narażonej na CS₂ i wskazuje on na możliwość powstania uszkodzeń ścian naczyń w następstwie narażenia na CS₂. Za hipotezą taką przemawiają również wyniki badań okulistycznych i elektrokardiograficznych a mianowicie ok. 2-krotnie częstsze występowanie zmian w ścianach tętnic siatkówki w grupie eksponowanej, w porównaniu z grupą kontrolną i znamienne częstsze występowanie zmian wieńcowych w elektrokardiogramach. *Attinger, Vigliani i Pernis* i niektórzy inni autorzy stwierdzali klinicznie i sekcyjnie w poszczególnych przypadkach przewlekłych zatruc CS₂ rozсіяne zmiany w naczyniach obwodowych (tzw. wg *Vigliani'ego vasculopatia sulfocarbonica*) głównie w obrębie centralnego układu nerwowego* i nerek, ale w dostępnym piśmiennictwie nie napotkano wzmianek o częstszych zaburzeniach w układzie naczyniowym, w tym również w naczyniach serca u osób nie wykazujących cech zatrucia, a jedynie narażonych na działanie CS₂. Wyniki próby wysiłkowej, która w badaniu elektrokardiograficznym wypadła dodatnio prawie 2-krotnie częściej w grupie eksponowanej na dwusiarczek, zgodne są z wynikami badania ciśnienia tętniczego po wysiłku i przemawiają za możliwością ograniczenia sprawności adaptacji również w tętnicach wieńcowych w następstwie długotrwałego kontaktu z tym związkiem.

Badania biochemiczne wykazały w surowicy krwi w grupie narażonej na CS₂ przesunięcia — w porównaniu do grupy kontrolnej — analogiczne do uznanych za typowe dla miażdżycy. Wyższy poziom cholesterolu i fosfolipidów, wyższy wskaźnik cholesterol (fosfolipidy, przesunięcie stosunku β -lipoproteidy) α -lipoproteidy w kierunku frakcji β świadczą, że przewlekła ekspozycja na CS₂ wywołuje w przemianie lipidowej zaburzenia mogące usposabiać do miażdżycy lub odpowiadające biochemicznie temu schorzeniu. Oczywiście wartości bezwzględne tych pomiarów są niższe niż w przypadkach rozwiniętej miażdżycy, przekraczają jednak wartości stwierdzane u osób nie mających kontaktu z dwusiarczkiem. Charakterystyczny wydaje się także brak w grupie eksponowanej zależności poziomu cholesterolu i fosfolipidów od wieku przy jednoczesnym wyraźnym istnieniu takich zależności w grupie kontrolnej. Prawdopodobnie działanie uszkadzające CS₂ na przemianę lipidową nie zależy od wieku robotnika. Być może zależy ono od stażu pracy w warunkach narażenia. Pewną tendencję w tym kierunku można wykazać na naszym materiale, mimo że zależność ta nie mogła zostać udowodniona statystycznie (tab. XII).

U osób pozostających w styczności z CS₂ nie tylko wzrasta poziom cholesterolu w surowicy, zmienia się również — w porównaniu z grupą kontrolną — wzajemny układ poszczególnych frakcji cholesterolu. Dowodem tego jest wyższy stosunek cholesterolu całkowitego do związanego, co wskazuje na wzrost zawartości estrów cholesterolu we krwi osób eksponowanych.

Niektórzy autorzy, zwłaszcza włoscy (*Vigliani i Pernis, Ambrozio i wsp., Granati i wsp., Piccoli i wsp.*) u osób, u których rozpoznano zatrucie CS₂, stwierdzili zmiany podobne do wyżej opisanych w postaci przesunięcia w przemianie lipidów i lipoproteidów; ze względu jednak na przypadkowy dobór materiału (zatruci w różnym wieku, którzy trafiali do klinik), brak

* Zmiany w ścianach naczyń mózgu pod wpływem CS₂ stwierdziła również *Kno-bloch* w jednej z prac doświadczalnych na zwierzętach, wykonanej w Instytucie Medycyny Pracy w Łodzi.

grup kontrolnych oraz małą liczebność, opracowania te nie są dostatecznie przekonujące. Wydaje się, że nasze wyniki uzyskane u osób, nie wykazujących klinicznych cech zatrucia, w dostatecznej mierze dowodzą, że sama tylko długotrwała ekspozycja na CS₂ wywołuje zaburzenia w przemianie lipidów, podobne do zaburzeń stwierdzanych w miażdżycy.

Zachowanie się białek surowicy w zatruciach CS₂ było ostatnio przedmiotem prac wspomnianych wyżej autorów włoskich, *Lysinej* i *Ruikka*. Autorzy włoscy stwierdzali wzrost zawartości białek w surowicy, *Lysina* — spadek, *Ruikka* nie stwierdził różnic między zatrutymi i osobami nie stykającymi się z dwusiarczkiem. W naszych badaniach wyższy poziom białka stwierdzało się u osób eksponowanych, przy czym w obu grupach wzajemny układ poszczególnych frakcji był podobny, i w zasadzie nie odbiegający od normy.

Mechanizm oddziaływania dwusiarczku na metabolizm lipidów nie jest znany. Doświadczenia *in vitro* *Vigliani'ego* i *Pernisa* nad wpływem CS₂ na lipazę lipoproteinową (*clearing factor*) wykazały unieczynnianie tego enzymu przez dwusiarczek.

Ruikka stwierdził wydłużenie się okresu przejaśniania surowicy po posiłku tłuszczowym u osób z przewlekłym zatruciem dwusiarczkiem, co przemawiałoby za hipotezą *Vigliani'ego*. Wydaje się jednak mało prawdopodobne, aby wyłącznie tym czynnikiem można było wytłumaczyć wszystkie opisane wyżej zmiany w narządzie krążenia, zarówno biochemiczne, jak i w ciśnieniu tętniczym. Wyjaśnienie mechanizmu powstawania tych zmian wymaga dalszych badań. Dotychczasowe wyniki pozwalają na razie na stwierdzenie, że przewlekła ekspozycja na działanie CS₂ może doprowadzić lub przyspieszyć powstanie zmian o charakterze miażdżycowym.

Dla praktyki ochrony zdrowia w przemyśle ze stwierdzenia tego wynikają dość istotne konsekwencje. Wydaje się, że należy przeanalizować zagadnienie niedopuszczania do pracy narażającej na kontakt z CS₂ osób z miażdżycą nawet nieznacznego stopnia, z zaburzeniami w ciśnieniu tętniczym oraz z objawami zmian w obrębie naczyń wieńcowych serca i naczyń siatkówki. Należy również rozważyć zagadnienie poszerzenia zakresu badań okresowych pracowników eksponowanych o badanie dna oka, elektrokardiograficzne, i o niektóre testy biochemiczne. W świetle uzyskanych przez nas danych większego znaczenia nabierają obecnie dawne spostrzeżenia niektórych autorów (*Erhardt*) o niekorzystnym wpływie spożywania tłuszczów na przebieg zatrucia dwusiarczkiem. Być może celowe okaże się ograniczenie tłuszczów na rzecz białek i węglowodanów w diecie osób eksponowanych na CS₂.

Wreszcie w odniesieniu do etiopatogenezy miażdżycy interesujący może być fakt stwierdzenia jeszcze jednego toksycznego czynnika sprzyjającego występowaniu zmian o charakterze miażdżycowym.

Autorzy wyrażają podziękowanie: dr Z. Krawczykowej, za wykonanie badań okulistycznych; dr Z. Kuberskiemu, za wykonanie badań neurologicznych; dr A. Kulikowi, za wykonanie badań radiologicznych.



6. Нофер, Ю. Хойновски, М. Кавецка, Э. Кець, Т. Вроньска-Шпакова
З. Вышомирска

ВЛИЯНИЕ ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ ЭКСПОЗИЦИИ НА CS₂ НА ВОЗНИКНОВЕНИЕ АТЕРОМАТОЗА

Содержание

Проведено исследования 103 рабочих (мужчин), подвергнутых воздействию CS₂, и 79 рабочих, не имеющих контакта с CS₂. У рабочих, экспонированных на CS₂, наблюдалось статистически значительно более частое появление морфологических изменений в сосудах сетчатки, более частое появление изменений в электрокардиограмме (коронарного характера), более высокое систолическое давление и более частые изменения после пробы с физической нагрузкой. Одновременно установлено более высокое содержание в крови холестерина, фосфолипидов и изменение соотношения бета липопротеидов к альфа липопротеидом в пользу фракции бета.

Авторы делают вывод, что длительный контакт с CS₂ даже без клинических признаков отравления приводит к изменениям в сосудистой системе и обмену липидов, очень похожим на изменения при атероматозе.

J. Nofer, J. Chojnowski, M. Kawecka, E. Kieć, T. Wrońska-Szpakowa, Z. Wyszomirska

EFFECT OF OCCUPATIONAL HAZARD TO CARBON DISULPHIDE ON THE PATHOGENESIS OF ARTERIOSCLEROSIS

Summary

103 workers (males) exposed to the action of CS₂ in the viscose fibre plant and 79 workers (males) having no contact with the CS₂ were examined. The age in both groups was identical. In workers exposed to CS₂ were stated statistically significant more frequent vascular changes in retina, coronary changes in the electrocardiograms, higher systolic pressure and more frequent changes after effort test in comparison with the control group. In the same time in workers of viscose fibre plant higher average contents of cholesterol and of phospholipids in blood serum were stated. A higher value of the relation of beta lipoproteins to alpha proteins was also found. In this group when compared with the control one the increase of the relation of cholesterol to phospholipids and of the relation of total cholesterol to free one was also stated. The total serum proteins level was higher in the exposed group.

The authors' opinion is that these results, obtained in persons in whom no clinical symptoms of intoxications were found, prove that only a long-term exposure to CS₂ provoke disturbances in the vascular system and in the metabolism of lipids which are very similar to those found in the arteriosclerosis.

PIŚMIENNICTWO

1. Aleksandrow, Michajlik: Współczesny stan wiedzy o patogenezie miażdżycy; Miażdżycyca, Warszawa, 1956. — 2. Ambrosio, Marsico, Piccoli: Folia Medica, t. 40, 1957. — 3. Attinger: Schweiz. Mew. Woch., t. 78, 1948. — 4. Erhardt: informacja osobista. — 5. Fiske, Subarow: J. Biol. Chem., t. 66, 1925. — 6. Granati, Scavo, Mon-

tervino: *Folia Medica*, t. 39, 1956. — 7. Gross: *Med. Pracy*, nr 7, 1956. — 8. Komisja Metodyki i Statystyki Chorób układu krążenia; *P. T. L.* nr 7 i 8, 1953. — 9. Knobloch: *Med. Pracy*, nr 1, 1958. — 10. Lysina: *Gigena i Sanitarija*, nr 5, 1954.

11. Nesswetha: *Arch. Gewerbepath.*, t. 14, 1956. — 12. Nofer, Szymborski: *Med. Pracy*, nr 2, 1961. — 13. Nunziante Cesaro: *Folia Medica*, t. 36, 1953. — 14. Piccoli, Rozera: *Folia Medica*, t. 41, 1958. — 15. Ruikka: *Ann. Med. Int. Fenniae*, suppl. 31, t. 48, 1959. — 16. Schonheimer, Sperry: *J. Biol. Chem.*, t. 106, 1934. — 17. Schonheimer, Sperry: *J. Biol. Chem.*, t. 150, 1943. — 18. Swahn: *Scand. J. Clin. Lab. Investig.*, t. 5, 1955. — 19. Vigliani, Pernis: *Atti di XI. Congr. Int. Med. Lav.*, Napoli, 1954. — 20. Łukasik: *Polskie Arch. Med. Wewn.*, Warszawa.

