

616-057

B66

NICOLAE BODRUG VALENTIN CALANCEA
IRINA COȘCIUG DOINA BARBA EUGEN COBÎLEANSCHII
NATALIA ANTONOVA ELENA TOFAN

BOLI OCUPAȚIONALE

Manual



CHIȘINĂU
2016

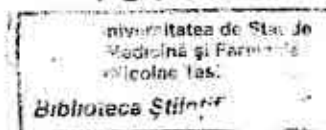
61-10-10
MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA
UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„NICOLAE TESTEMIȚANU”

Nicolae BODRUG Valentin CALANCEA
Irina COȘCIUG Doina BARBA Eugen COBÎLEANSCHII
Natalia ANTONOVA Elena TOFAN

BOLI OCUPAȚIONALE

Manual

736327



SL2

CHIȘINĂU
Centrul Editorial-Poligrafic *Medicina*
2016

CZU 616-057(075.8)

B 66

Autori:

Nicolae Bodrug, dr. hab. șt. med., profesor universitar
Valentin Calancea, dr. șt. med., conferențiar universitar
Irina Coșciug, dr. șt. med., conferențiar universitar
Doina Barba, dr. șt. med., conferențiar universitar
Eugen Cobileanschi, dr. șt. med., conferențiar universitar
Natalia Antonova, dr. șt. med., asistent universitar
Elena Tofan, dr. șt. med., asistent universitar

Recenzenți:

Sergiu Matcovschi, dr. hab. șt. med., profesor universitar
Anatol Negară, dr. hab. șt. med., profesor universitar

Redactor: *Sofia Fleștor*

Machetare computerizată: *Julia Don*

Descrierea CIP a Camerei Naționale a Cărții

Boli ocupaționale : Manual / Nicolae Bodrug, Valentin Calancea, Irina Coșciuc [et al.] ; Univ. de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”. – Chișinău : CEP *Medicina*, 2016 (Tipogr. „Print-Caro”). – 246 p.

Bibliogr.: p. 243-246 (46 tit.). – 100 ex.

ISBN 978-9975-82-026-4 (Tipogr. „Print Caro”).

616-057(075.8)

B 66

Cuprins

Bolile profesionale	4
Cadrul Normativ în domeniul securității și sănătății în muncă ...	30
Intoxicațiile cu plumb (saturismul)	34
Maladia de vibrație	63
Pneumoconiozele	96
Hidrocarburile aromatice	130
Hidrocarburile aromatice halogenate	157
Hidrocarburile policiclice aromatice	160
Nitro- și aminoderivații hidrocarburilor aromatice	164
Pesticidele	172
Intoxicațiile cu metaloizi	215
Bibliografie	243

Bolile profesionale

NOȚIUNI GENERALE

Bolile profesionale sunt afecțiuni ale organismului, dobândite în urma participării la realizarea unui proces de muncă. Conform definiției Organizației Mondiale a Sănătății (OMS), „bolile profesionale sunt niște afecțiuni, ai căror agenți etiologici specifici, prezenți la locul de muncă, se asociază cu anumite procese industriale sau cu exercitarea unor profesii”.

Bolile profesionale sunt cauzate de factori nocivi – fizici, chimici sau biologici –, caracteristici locului de muncă, precum și de suprasolicitarea unor organe sau sisteme ale organismului în procesul de muncă. Sunt recunoscute drept boli profesionale și afecțiunile care pot fi contractate de elevi, studenți și ucenici în timpul efectuării practicii profesionale, dacă expunerile la risc sunt necontrolate. Instalarea unei boli profesionale presupune că factorul de hazard din mediul profesional acționează ca element decisiv în determinarea etiologiei.

Expunerea profesională la diferite noxe poate favoriza și apariția unor îmbolnăviri cu largă răspândire: hipertensiunea arterială, cardiopatia ischemică, bronșita cronică, afecțiunile musculoscheletice și dereglările de comportament. Etiologia acestor afecțiuni implică un mozaic de factori, endo- și exogeni, cei profesionali având o pondere diferită. Pentru a le distinge de bolile profesionale, un colectiv de experți ai OMS a propus ca afecțiunile enumerate mai sus să fie denumite *boli legate de profesie*.

Dualitatea efectelor patologice, consecutivă expunerii la o anumită noxă, este în corelație cu intensitatea riscului, dependentă, la rândul ei, de concentrația noxei respective sau de gradul suprasolicitării și durata expunerii profesionale. La concentrații mari sau foarte mari, noxa exercită un efect specific și determinant, iar rezultatul va fi instalarea bolii profesionale. La concentrații moderate și expunere pe termen lung, efectele devin nespecifice și se plasează în aria afecțiunilor cu largă răspândire, noxa devenind un factor etiologic. De exemplu: expunerea sistematică la un zgomot industrial care depășește limita admisă este urmată de instalarea surdității profesionale (efect specific); expunerea îndelungată la un zgomot situat sub limitele admise nu are efect auditiv semnificativ,

însă favorizează apariția nevrozelor și a hipertensiunii arteriale (efecte nespecifice) prin asociere cu alți factori etiologici recunoscuți.

În general, prevalența bolilor profesionale este subestimată atât în țările dezvoltate, cât și în cele în curs de dezvoltare. Studiile realizate în SUA, care au luat în considerație diagnosticul stabilit în clinicile de medicină ocupațională comparativ cu evaluările diagnostice asupra aceluiași persoane, dar efectuate în rețeaua de asistență primară, au relevat că subevaluarea diagnostică este o regulă. Situații similare au fost remarcate și în țările europene, sugerând programe de cooperare între specialități în vederea ameliorării recunoașterii și declarării acestor afecțiuni. Această subestimare a patologiei profesionale poate fi explicată prin intervenția uneia sau mai multor din următoarele condiții:

- imperfecțiunile din organizarea rețelei de medicină a muncii, avînd la bază un număr redus sau foarte redus de specialiști;

- abordarea fără profesionalism a domeniului specialității, consecutivă unei pregătiri necorespunzătoare;

- absența din curriculum a noțiunilor elementare de medicină a muncii în rîndul furnizorilor de îngrijiri primare de sănătate;

- dotarea tehnică necorespunzătoare, mai ales cînd ne referim la obiectivizarea expunerilor profesionale (concentrații și intensități ale noxelor, indicatori biologici ai expunerii profesionale);

- folosirea forței de muncă în condiții de eludare a legalității, fenomen ce nu-l impune moral pe patron la un control sistematic și competent al sănătății angajaților în relație cu munca.

În esență, separarea celor două categorii de afecțiuni (boli profesionale și boli legate de profesie) este artificială și răspunde în primul rînd unei necesități legislative. Este absurd, de exemplu, să considerăm că o boală profesională precum silicoza este condiționată în exclusivitate de dioxidul de siliciu. Și silicoza este multifactorială, deoarece include și factori genetici, condiții individuale cîștigate sau factori modelatori ai răspunsului local, ce se regăsesc în mixtura pulberilor inhalate.

Vizînd cele enumerate, medicina ocupațională își propune următoarele obiective:

- identificarea și evaluarea riscului pentru sănătate la locul de muncă;
- supravegherea factorilor mediului de muncă și a tehnologiilor care pot afecta sănătatea;
- supravegherea stării de sănătate în relație cu munca;
- expertiza medicală și reabilitarea profesională;

- primul ajutor și îngrijirile medicale de urgență;
- consultarea igienică în planificarea și organizarea muncii;
- evaluarea igienică a locurilor de muncă;
- alegerea, întreținerea și menținerea stării igienice a uneltelor de lucru, a echipamentului;
- supravegherea utilizării substanțelor chimice;
- educația pentru sănătate;
- securitatea și igiena muncii, ergonomiei, protecției colective și individuale;
- participarea la elaborarea programelor de sănătate în relație cu factorii ocupaționali;
- analiza accidentelor de muncă și a bolilor profesionale, elaborarea măsurilor de prevenire a lor.

CLASIFICAREA BOLILOR PROFESIONALE

1. În funcție de natura factorului de risc:

- intoxicațiile provocate de inhalare, ingerare sau contactul epidermei cu substanțele toxice;
- pneumoconiozele provocate de inhalarea pulberilor netoxice;
- bolile prin expunere la energie radiantă;
- bolile prin expunere la temperaturi înalte sau scăzute;
- bolile prin expunere la zgomot și vibrații;
- bolile prin expunere la presiune atmosferică înaltă sau scăzută;
- alergiile profesionale;
- dermatozele profesionale;
- cancerul profesional;
- bolile infecțioase și parazitare;
- bolile prin suprasolicitare;
- alte boli (care nu intră în categoriile anterioare).

2. În funcție de timpul de expunere la acțiunea factorului de risc:

- **intoxicațiile acute** (se cercetează atât ca boală profesională, cât și ca accident de muncă) generate de o expunere de scurtă durată la acțiunea factorului de risc, dar la doze mari;
- **intoxicațiile cronice** (se cercetează ca boli profesionale) provocate, de regulă, de doze relativ mici, dar cu acțiune îndelungată asupra organismului.

3. În funcție de acțiunea factorului de risc asupra organismului:

- **boli cu acțiune generală** – afectează întregul organism;
- **boli cu acțiune locală** – afectează o parte a organismului, un aparat sau un organ.

Lista bolilor profesionale recomandată de ILO la Conferința Internațională a Muncii, Geneva, 20 iunie 2002 (Recomandarea 194)

1. Bolile cauzate de agenți

1.1. Bolile cauzate de agenți chimici:

- 1.1.1. De beriliu sau compușii săi toxici.
- 1.1.2. De cadmiu sau compușii săi toxici.
- 1.1.3. De fosfor sau compușii săi toxici.
- 1.1.4. De crom sau compușii săi toxici.
- 1.1.5. De mangan sau compușii săi toxici.
- 1.1.6. De arsen sau compușii săi toxici.
- 1.1.7. De mercur sau compușii săi toxici.
- 1.1.8. De plumb sau compușii săi toxici.
- 1.1.9. De fluor sau compușii săi toxici.
- 1.1.10. De sulfura de carbon.
- 1.1.11. De derivații halogenați toxici ai hidrocarburilor alifactice sau aromatice.
- 1.1.12. De benzen sau omologii săi toxici.
- 1.1.13. De nitro- și aminoderivații toxici ai benzenului sau omologilor săi.
- 1.1.14. De nitroglicerină și alți esteri nitrici acizi.
- 1.1.15. De alcooli, glicoli, cetone.
- 1.1.16. De substanțe asfixiante: oxid de carbon, acid cianhidric sau derivații săi toxici, hidrogen sulfurat.
- 1.1.17. De acrilonitril.
- 1.1.18. De oxizi de azot.
- 1.1.19. De vanadiu și compușii săi toxici.
- 1.1.20. De antimoniu și compușii săi toxici.
- 1.1.21. De hexan.
- 1.1.22. De acizi minerali.
- 1.1.23. De agenți farmaceutici.
- 1.1.24. De thaliu sau compușii săi.
- 1.1.25. De osmiu sau compușii săi.
- 1.1.26. De seleniu sau compușii săi.
- 1.1.27. De cupru sau compușii săi.
- 1.1.28. De staniu sau compușii săi.
- 1.1.29. De zinc sau compușii săi.
- 1.1.30. De ozon, fosgen.
- 1.1.31. De substanțe iritante: benzochinonă și alți iritanții ai comeei.
- 1.1.32. De alți agenți chimici nementionați, de la 1.1.1 la 1.1.31, la care se poate stabili o relație directă între expunerea profesională a unui muncitor și boala de care acesta suferă.

1.2. Bolile cauzate de agenți fizici:

1.2.1. De zgomot.

1.2.2. De vibrații (afecțiuni ale mușchilor, tendoanelor, oaselor, articulațiilor, vaselor sangvine periferice, nervilor periferici).

1.2.3. De munca la presiune înaltă.

1.2.4. De radiațiile ionizante.

1.2.5. De radiația termică.

1.2.6. De radiația ultravioletă.

1.2.7. De temperaturile extreme (insolație, degerături).

1.2.8. De alți agenți fizici nemenționați, de la 1.2.1 la 1.2.7, la care se poate stabili o relație directă între expunerea profesională a unui muncitor și boala de care acesta suferă.

1.3. Bolile infecțioase sau parazitare contractate în timpul exercitării unei profesii cu risc particular de contaminare.

2. Bolile sistemice definite după organul-țintă

2.1. Bolile profesionale ale aparatului respirator:

2.1.1. Pneumoconiozele cauzate de pulberi minerale fibrogene (silicoză, antracosilicoză, azbestoză) și silico-tuberculoza, cu condiția ca silicoza să fie factorul principal al incapacității de muncă sau al decesului.

2.1.2. Afecțiunile bronhopulmonare cauzate de pulberile metalelor dure.

2.1.3. Afecțiunile bronhopulmonare cauzate de pulberile de bumbac, in, cânepă sau sisal (bisinoza).

2.1.4. Astmul bronșic profesional cauzat de agenți sensibilizanți sau iritanți, recunoscuți și implicați direct în procesul tehnologic.

2.1.5. Alveolita alergică extrinsecă cauzată de inhalarea pulberilor organice, cu anumite diferențe în relație cu legislația națională.

2.1.6. Sideroza.

2.1.7. Afecțiunile pulmonare obstructive cronice.

2.1.8. Afecțiunile pulmonare cauzate de aluminiu.

2.1.9. Afecțiunile căilor respiratorii superioare cauzate de agenți sensibilizanți sau iritanți, recunoscuți și implicați direct în procesul tehnologic.

2.1.10. Alte afecțiuni ale căilor respiratorii nemenționate, de la 2.1.1 la 2.1.9, cauzate de un agent exterior, la care se poate stabili o relație directă între expunerea profesională a unui muncitor și boala de care acesta suferă.

2.2. Dermatozele profesionale:

2.2.1. Dermatoza cauzată de agenți fizici, chimici sau biologici, nemenționați la alte puncte.

2.2.2. Vitiligo profesional.

2.3. *Afecțiunile musculoscheletice:*

2.3.1. Afecțiunile aparatului muscular și ale scheletului, cauzate de o activitate profesională particulară sau de un mediu de muncă cu factori de risc particulari:

- a) mișcări rapide și repetitive;
- b) efort de intensitate maximă;
- c) acțiuni mecanice concentrate pe suprafețe mici ale corpului;
- d) postură vicioasă;
- e) vibrații.

Frigul localizat sau ambiental este în măsură să potențeze riscul.

3. **Cancerul profesional**

Cancerul cauzat de:

- azbest;
- benzidină și sărurile sale;
- eter etilic;
- crom și compușii săi;
- gudroane de huilă, smoală, funingine;
- betanaftilamină;
- clorură de vinil;
- benzen și omologii săi toxici;
- nitro- și aminoderivații benzenului sau ai omologilor săi;
- radiațiile ionizante;
- gudron, smoală, bitum, ulei mineral, antracen sau compuși săi, subproduse sau reziduurile acestor substanțe;
- fumuri de coxerie;
- compuși ai nichelului;
- pulberi de lemn;
- alți agenți nementionați, la care se poate stabili o relație directă între expunerea profesională a unui muncitor și cancerul de care acesta suferă.

4. **Alte boli: *Nistagmusul minerului.***

NOXELE PROFESIONALE

Etiologie. Spre deosebire de multe entități patologice, ale căror cauze sunt încă necunoscute, bolile și intoxicațiile profesionale presupun o condiționare etiologică precisă, având din acest punct de vedere o similitudine cu bolile contagioase. Contextul etiologic al unei îmbolnăviri profesionale presupune o noxă ce acționează ca factor determinant și una sau mai multe condiții favorizante.

Dintre condițiile favorizante, cele definite prin factori individuali prezintă adesea o importanță deosebită.

Noxele profesionale sunt factori ai condițiilor de muncă ce influențează negativ starea de sănătate a persoanelor expuse, favorizând sau determinând starea de boală și/sau scăderea capacității de muncă. Noțiunea de noxă nu se referă la munca ca atare, ci la modul necorespunzător de organizare a muncii (factori ergonomici) și la condițiile improprii ale desfășurării acesteia. După criteriul apartenenței la factorii componenți ai organizării muncii și condițiilor de muncă, noxele profesionale se clasifică în aceleași categorii ca și factorii de hazard. Noxele profesionale se caracterizează prin diversitate și specificitate. Diversitatea este marcată de varietatea lor excepțională, originea și proliferarea explozivă, care, adesea, fac imposibilă cercetarea toxicologică înainte de a fi introduse în procesele tehnologice. În ceea ce privește specificitatea, unele noxe aparțin în exclusivitate ambianței muncii (compuși de beriliu, sulfura de carbon, carbonilii metalici etc.), iar altele pot fi prezente și în mediul natural sau habitual – fie în concentrații sau intensități inofensive, fie că ating sau chiar depășesc pragul unor determinări patologice. Această latură a expunerii este exemplificabilă cu noxe comune: plumbul, zgomotul stradal sau monoxidul de carbon.

Mediul ocupațional, în care are loc activitatea omului, se caracterizează printr-un complex de factori – microclimaterici, fizico-chimici, specifici –, care pot influența negativ sănătatea angajaților. Aceștia se mai numesc *factori nocivi* sau *factori periculoși*.

- **Factorii periculoși**, în anumite condiții, pot provoca dereglări acute ale sănătății și moartea organismului.

- **Factorii nocivi** exercită o influență negativă asupra capacității de muncă sau provoacă boli profesionale și alte consecințe nefavorabile.

Clasificarea factorilor nocivi și periculoși ai mediului de muncă:

1. Psihofiziologici:

- supraeforturile fizice (statice și dinamice) ale aparatului locomotor: ridicarea și căratul greutăților, poziția incomodă a corpului, apăsarea îndelungată asupra pielii, articulațiilor, mușchilor, oaselor;

- munca nemecanizată: lucrările de încărcare, descărcare, reparație, munca minerilor, a croitoreselor;

- hipodinamia;

- supraeforturile fiziologice ale organelor sistemelor circulator și respirator, coardelor vocale (lucrările grele în diferite ramuri industriale, muzicanții la instrumente de suflat (fănfără), cîntăreții, sticlarii, lectorii, telefoniștii serviciului de informație);

– supraeforturile psihoemoționale: supraefortul analizoarelor, monotonia (munca operatorilor, dispecerilor, șoferilor, lucrul la conveiere).

2. **Fizici:** zgomotul, vibrațiile, iluminatul, radiațiile etc.

3. **Chimici:** gaze, aburi, lichide, aerosoli etc.

4. **Biologici:** micro- și macroorganisme, antibiotice, hormoni etc.

5. **Ergonomici.**

Factorii etiologici secundari, favorizanți aparțin fie individului, genetici sau dobândiți, fie sferei profesionale, asociați agentului etiologic de bază. Ei participă în contextul general etiologic, explicând particularizarea patologiei: afectare preferențială sau rezistență la îmbolnăvire, evoluție mai lentă sau mai alertă, forme ușoare sau grave, inegalitatea răspunsului postterapeutic etc.

Unele obiceiuri alimentare, alcoolismul, tabagismul, nivelul educațional și igiena individuală scăzute se asociază mozaicului de factori ocupaționali, favorizând instalarea bolii sau intoxicației profesionale. O serie de afecțiuni hepatice, renale, neuropsihice, bronhopulmonare, osteo-musculo-articulare nesensizate la controlul medical pentru angajare reprezintă condiții etiologice favorizante pentru îmbolnăvirile profesionale.

FACTORII FIZICI AI MEDIULUI OCUPAȚIONAL

Aerul zonei de muncă se caracterizează printr-o serie de procese și fenomene fizice, numite *factori fizici*, care influențează direct sau indirect asupra organismului.

Microclimatul este unul din factorii fizici ai mediului de producție în industrie, agricultură și în alte ramuri ale economiei naționale, ce exercită o influență multilaterală asupra stării funcționale a organismului, capacității de muncă și sănătății muncitorilor. El este constituit dintr-un complex de factori fizici: temperatură, umiditate, radiație termică, viteza curenților de aer.

Starea microclimatului în zona de lucru este influențată de condițiile climatice, caracterul procesului tehnologic, particularitățile constructive, ventilarea încăperilor industriale etc.

Influența microclimatului asupra organismului este determinată de necesitatea lui de a-și menține temperatura internă la un nivel constant, independent de cea externă. Atunci când cantitatea de căldură formată în organism este egală cu cea eliminată, are loc un echilibru termic ori homeostază termică a organismului.

Pentru a menține constanta temperaturii interne, organismul are nevoie de anumite condiții microclimatice. Conform recomandărilor igienice, aceste con-

diții variază în funcție de caracterul muncii și constituie: temperatura aerului – 17-23°C, umiditatea relativă – 40-60%, viteza de mișcare a aerului – 0,2-0,5 m/s.

Microclimatul nefavorabil de producere poate fi cauza unor dereglări funcționale ale diferitor sisteme – cardiovascular, nervos central, respirator, digestiv – și ale metabolismului hidrosalin, proteic, glucidic etc. Acțiunea repetată a radiației termice poate slăbi reactivitatea imunologică a organismului.

Radiațiile termice pot provoca dereglări acute ale sănătății (șocul termic, șocul solar), diferite boli profesionale (cataracta ș. a.) și stări morbide ale căilor respiratorii, nervilor periferici, sistemului locomotor etc. Microclimatul nefavorabil poate accentua și acțiunea altor factori nocivi ai mediului – substanțelor toxice, microorganismelor, vibrației etc.

Zgomotul industrial – o totalitate haotică de sunete cu intensitate și frecvență diferite, ce apar în procesul de producere și influențează negativ asupra organismului uman. Principalele surse de zgomot sunt procesele de tăiere a metalului și lemnului, de nituire, sfredelire și șlefuire, loviturile dintre piesele mecanismelor, fricțiunea pieselor mobile, mișcarea aerului în vârtej etc. Răspîdesc zgomot majoritatea mașinilor și mecanismelor cu părți mobile – cele de țesut, de cusut, agricole etc. Nivelul actual de dezvoltare al tuturor ramurilor economiei naționale a făcut să crească cu mult nivelul zgomotului industrial – unul din cei mai nocivi factori ai mediului ocupațional. Acționînd zi de zi, lent și ireversibil, zgomotul lezează organul auditiv și duce la dezvoltarea surdității. Zgomotul industrial de intensitate înaltă poate cauza dereglări funcționale ale sistemelor nervos și cardiovascular, ale tractului digestiv. Toate aceste afecțiuni, luate în ansamblu, constituie *boala de zgomot*.

Schimbările ce au loc în organism sub acțiunea zgomotului se împart în specifice (modificări în aparatul auditiv: hipoacuzie și surzire completă) și nespecifice (modificări în diferite organe și sisteme ale organismului). Acțiunea nocivă a zgomotului depinde de intensitatea, durata și caracteristica spectrală a acestuia, de factorii industriali însoțitori și de starea de sănătate a muncitorilor.

Vibrația industrială – mișcarea oscilatorie a corpurilor solide în mediul elastic. Surse de vibrații sunt: instrumentele și mecanismele care au la bază principiul vibrației (ciocanele de nituit, de ștemuire, pneumatic etc.), imperfecțiunea mecanismelor de ștanțare, forjare și tăiere, mijloacele de transport. Vibrațiile sunt un factor nociv întîlnit în toate mediile de producere. Ele exercită o influență negativă asupra diverselor funcții ale organismului, iar în caz de acțiune îndelungată și intensă pot cauza chiar afecțiuni patologice și boala de vibrație.

Boala de vibrație se caracterizează prin spasmul vaselor sangvine, în special al celor din falangele degetelor. De această boală suferă mai ales muncitorii-ni-

tutori din construcția de avioane, cei care deservește mașinile de polizat și șlefuit, care lucrează cu ciocanul pneumatic.

După principiul de transmitere la om, vibrațiile se împart în generale și locale. Vibrațiile generale sunt vibrațiile locului de muncă (scaunul, podeaua, utilajul tehnologic, mijloacele de transport etc.) și se transmit prin suprafețele de sprijin ale corpului, care contactează cu podeaua sau scaunul. Vibrațiile locale, după sursa de proveniență, se împart în vibrații ce se transmit de la mașinile manuale, instrumente, utilajul tehnologic și de la piesele prelucrate, ținute în mână.

Radiațiile electromagnetice cuprind campurile electrostatic (CE), magnetic (CM) permanent, cu frecvență joasă, de radiofrecvență, radiațiile infraroșii, ultraviolete, laser etc. Au utilizare în instalațiile de radiolocație, televiziune, radioemisiune, radionavigație. Undele electromagnetice (UEM) au o răspândire largă în medicină, fiind utilizate cu scop curativ și de diagnosticare: piroterapia, frecvențele ultrainalte, frecvențele supraînalte, electronarcoza, electrosomnul; pentru încălzirea sîngelui răcit și înlăturarea hipotermiei după operația deschisă pe inimă, pentru dezghețarea organelor și țesuturilor conservate, la tratarea degenerărilor, la creșterea imunorezistenței țesuturilor și tratarea tumorilor maligne. Efectul biologic se manifestă prin efecte termice și atermice.

Efectul termic – structurile avascularizate (cristalinul) și relativ avascularizate (vezicula biliară, vezica urinară, lumenul tractului gastrointestinal) sunt expuse supraîncălzirii.

Efectul atermic – organele critice pentru iradierea cu UEM sunt ochii (cataracta), testiculele (sterilitate), SNC (deregării senzoriale, endocrine, circulatorii, ale activității sistemului nervos superior). Cîmpul electrostatic se formează la exploatarea instalațiilor energetice pentru procesele electrotehnologice (aplicarea electrostatică a lacurilor și vopselelor, purificarea electrică a gazelor, separarea electrostatică a minereurilor etc.).

Cîmpul magnetic permanent se formează la funcționarea electrolizoarelor, solenoizilor, instalațiilor de impulsuri de tip condensator sau cu semiperioadă, liniilor de curent continuu.

Cîmpurile electromagnetice de radiofrecvență, formate la funcționarea generatoarelor cu tuburi electronice de curent de frecvență înaltă, se folosesc la prelucrarea metalelor și în radiodifuziune; ale generatoarelor de curent cu frecvență ultrainaltă – în televiziune, radiocomunicații și medicină; ale generatoarelor de curent cu frecvență supraînaltă – în radiocomunicații, radionavigații, radiospectroscopică, radioastronomie etc. Laserul (*Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation*) și maserul (*Microwave Amplification by Stimulated Emission of Radiation*) sunt dispozitive pentru amplificarea luminii (laserul) sau

a microundelor (maserul). În prezent, laserul se utilizează în medicină, tehnica militară, comunicații, meteorologie, geologie, sistemele de fotografiat cu viteză mare, industrie etc. Organele critice sunt ochii și tegumentele.

Pulberile. Praful industrial, în calitate de factor nefavorabil al mediului de producere, se întâlnește în toate ramurile industriale, inclusiv în agricultură. Praful industrial reprezintă niște particule de substanțe solide de dispersie fină formate în procesul de producție, care se găsesc un timp îndelungat în stare de suspensie în mediul aerian. Dintre procesele generatoare de praf putem menționa: perforarea, zdrobirea, mărunțirea materiei prime și a semifabricatelor în industria minieră, a porțelanului, materialelor de construcție, în agricultură, industria ușoară etc.; amestecarea, finisarea, șlefuirea diverselor suprafețe în industria constructoare de mașini etc; prelucrarea, ciuruirea, ambalarea substanțelor pulverulente. Acțiunea prafului asupra organismului depinde de compoziția chimică și proprietățile sale fizice. Astfel, praful de plumb, beriliu, vanadiu și de alte substanțe chimice posedă o acțiune toxică accentuată și la pătrunderea în organism provoacă intoxicații grave. Pulberile care nu posedă acțiuni toxice exprimate pot genera diferite boli cronice – pneumoconioze, bronșite, pneumonii etc.

COMPUȘII CHIMICI

Substanțele chimice din zona de muncă sunt numite toxice doar dacă au tendința să perturbe homeostazia organismului. Acești compuși, care de fapt sunt poluanți chimici, se clasifică în două grupe (V. Gavăț și coaut., 2001):

a) substanțe anorganice – pulberile, gazele, acizii, CO_2 , SO_2 , CO ; substanțele oxidante – Cl_2 , NH_3 , F , nitrații, nitriții, metalele grele (Pb, Hg, Cd, As);

b) substanțe organice – trihalometanii (THM), hidrocarburile aromatice policiclice (HPA), epoxizii, nitrozaminele, nitrozamidele, fenolii, crezoli, pesticidele etc.

Substanțele chimice sunt răspândite nu doar în industria chimică, dar și în industriile constructoare de mașini, metalurgică, de prelucrare a lemnului, ușoară, alimentară etc.

Substanțele chimice sunt folosite foarte frecvent în calitate de solvenți, coloranți, catalizatori, pentru protecția plantelor, în zootehnie etc. Ele sunt utilizate și la producerea țesăturilor sintetice, a maselor plastice, la conservare și în alte procese tehnologice.

Substanțele chimice se divid în două grupe: anorganice și organice. Substanțele anorganice cuprind derivatele clorului, sulfului, azotului, fosforului, carbonului, metale (plumb, zinc, mercur, cobalt). Substanțele organice includ

subgrupele hidrocarburilor aromatice (benzenul, toluenul, xilenul) și alifatică (benzina), derivatele clorurate ale hidrocarburilor alifatică (tetraclorura de carbon, diclorețanul), alcoolii alifatici (metilic, etilic) etc.

În funcție de destinație, unele substanțe chimice pot fi unite în grupe aparte, cum ar fi pesticidele sau solvenții. Grupa pesticidelor include nu doar substanțe organice, dar și neorganice. Calea de pătrundere a substanțelor chimice în organism depinde, în mare măsură, de starea lor și de unele proprietăți. Aceste substanțe se pot afla în aerul zonei de muncă sub formă de gaze, vapori, lichide, prafuri. Starea acestor substanțe chimice determină nu numai pătrunderea lor în organism, dar și concentrația lor ulterioară în sânge, pericolozitatea, capacitatea de a pătrunde în organism prin piele. De regulă, poluanții chimici pătrund în organism prin respirație, mai rar – prin tractul gastrointestinal și încă mai rar – prin țesutul cutanat. Substanțele toxice pătrunse în organism prin aparatul respirator străbat mucoasele tractului gastrointestinal, din aerul inhalat trec prin alveole, din mediu – prin tegumente și se absorb mai mult sau mai puțin în sânge, circulă prin diferite țesuturi sau organe și exercită o acțiune generală sau specifică asupra unora dintre ele. O bună parte din substanțele toxice sunt eliminate din organism prin căile respiratorii, tractul gastrointestinal, rinichi, piele. Unele substanțe, pătrunzând în cantități mici pe parcursul unui timp îndelungat, se acumulează în organism și provoacă intoxicații cronice.

Adesea, noxele profesionale se depozitează în țesutul adipos – insecticidele organoclorurate, solvenții organici, nitroderivații; în țesutul osos – plumbul, stronțitul, bariul, calciul, fierul și fosforul; în rinichi și intestine – mercurul; în mușchi, ficat și rinichi – plumbul, fluorul, arsenul.

În funcție de gradul toxicității și de cantitatea substanței pătrunse în organism, pot apărea intoxicații acute sau cronice. Intoxicațiile acute, de regulă, apar în cazul pătrunderii în organism a unei cantități relativ mari de toxice sau a unei substanțe foarte toxice. Simptomele intoxicației acute apar în primele ore după pătrunderea substanței în organism. Manifestarea clinică depinde de substanța pătrunsă în organism și se poate exprima prin afectarea căilor respiratorii (strănut, tuse, mai rar edem pulmonar), aparatului gastrointestinal (greturi, vomă, dureri abdominale, diaree), iritarea pielii (înroșire, hiperemie, senzații de durere), dereglări ale sistemului nervos (cefalee, somnolență, excitabilitate înaltă).

Mai frecvent însă se întâlnesc intoxicațiile cronice cu simptome generale, cum ar fi slăbiciunea, scăderea capacității de muncă, insomnia, sporirea morbidității generale. Acțiunea îndelungată a cantităților mici de substanțe toxice reduce rezistența organismului. Cu timpul, apar și simptomele specifice. De exemplu, modificările în sânge – sub influența benzenului, toluenului, xilenului.

La început crește numărul leucocitelor, eritrocitelor și scade numărul limfocitelor. Ulterior, dacă acțiunea toxicului continuă, se constată reducerea numărului leucocitelor, eritrocitelor și trombocitelor. Dintre simptomele specifice le putem menționa pe cele ce apar în urma pătrunderii în organism a alcoolului metilic (scăderea acuității văzului pînă la orbire), a unor metale, ca plumbul și mercurul (lizereul saturnin la marginea liberă a gingiei). Acționînd timp îndelungat, unele substanțe accelerează sporirea sensibilității organismului și apariția bolilor alergice, cum ar fi astmul bronșic, dermatitele etc. O astfel de acțiune posedă unele metale (mercurul, arsenul, nichelul) și unele substanțe organice (ursolul, nitrobenzenul, nitrotoluenul).

Funinginea, parafina, uleiurile minerale, gudronul, în cazul influenței îndelungate, manifestă proprietăți cancerigene. În cazul prezenței substanțelor toxice în combinație, acțiunile lor asupra organismului se pot modifica. În acest caz poate avea loc sumarea efectelor toxice sau chiar intensificarea lor. De exemplu, alcoolul intensifică cu mult toxicitatea anilinei și compușilor benzenului. Același efect are și amestecul de azot și monoxid de carbon. Alt exemplu de influență combinată a noxelor profesionale este prezența comună în mediul de muncă a factorilor termic și chimic. Supraîncălzirea organismului duce la creșterea toxicității unor substanțe chimice și la dezvoltarea mai rapidă a intoxicației. Intoxicația cronică cu noxe profesionale poate avea loc la orice persoană, în funcție de doze și durata acțiunii, de sensibilitatea organismului. Evident, pentru a preveni intoxicațiile cu substanțe toxice, este necesară o activitate amplă și comună a tuturor persoanelor fizice și juridice.

FACTORII BIOLOGICI

Muncitorii din diferite domenii, în activitatea lor, vin în contact cu plantele, micro- și macroorganismele. De exemplu, angajații din sectorul zootehnic contactează cu animalele, cu microorganismele, cu nutrețul. Factorii biologici favorizează apariția infecțiilor umane provocate de bacterii, virusuri, rickettsia, fungi, protozoare, helmintzi. Maladiile transmise de la animale la om se numesc *zooantropozoz*, adică ele sunt caracteristice și pentru animale, și pentru oameni. Exemplu: bruceleza, antraxul, ornitoza ș.a. În urma contactului profesional cu antibioticele, cu părul, lîna, pielea de animale, precum și cu unele plante, factorii biologici provoacă stări și boli alergice: astmul bronșic, bronșitele alergice, rinitele alergice, dermatitele etc. Astfel de factori biologici profesionali sunt răspîndiți în industria antibioticelor, de prelucrare a lînii și pieilor, la fabricile de confecții, pielării, fabricile de depănare și țesut, în sectorul zootehnic, în agri-

cultură. O structurare importantă a locurilor de muncă cu risc de îmbolnăvire cu agenți etiologici (microbi, virusuri, fungi și paraziți) este prezentată de I. Sillion și Cr. Cordoneanu (2009), conform căreia ele se clasifică în patru categorii:

– locurile de muncă cu risc de contractare a antropozoonozelor – personalul veterinar, zootehnicieni, îngrijitori de animale, agricultori, muncitori din abatoare, măcelari, din cauza contactului direct cu animalele purtătoare de agenți patogeni, sănătoase, bolnave, și persoanele care prelucrează materialele provenite de la astfel de animale (pieile, părul și alte materiale), care activează în tăbăcării, în diferite fabrici;

– locurile de muncă cu risc de contactare cu oameni bolnavi sau purtători de agenți patogeni, cu produse biologice (sângele, urina, fecalele, saliva) care provin de la aceste persoane – în unitățile de asistență medicală pentru boli transmisibile, secții de boli infecțioase, de tuberculoză, parazitare, serviciile epidemiologice;

– locurile de muncă în care se lucrează cu culturi de agenți patogeni, vaccinuri etc. – în laboratoarele de diagnosticare, de cercetare sau producție;

– locurile de muncă cu contact cu medii favorabile pentru existența și dezvoltarea unor agenți patogeni (microbi, fungi, paraziți), cum ar fi solul, apele contaminate din mine, deșeurile de la serviciile de salubritate și canalizare sau de epurare a apelor reziduale etc.

Deci, există o serie de maladii determinate de factori biologici de proveniență profesională. Pentru a-i combate, sunt necesare anumite activități.

CLIMATUL PSIHOLÓGIC – FACTOR INTEGRAL AL MEDIULUI DE MUNCĂ

Climatul psihologic este constituit din factori psihici noxogeni, generați de ambianța socio-profesională, care contribuie incontestabil la determinarea morbidității prin boli profesionale. Dificultatea actuală a societății noastre constă în identificarea, inventarierea și, îndeosebi, recunoașterea acestor factori. Deși se menționează că factorii psihici sunt numeroși, majoritatea lor încă nu au fost recunoscuți.

În general, acești factori rezultă din:

– condițiile speciale de lucru, determinate de tehnicizarea, colectivizarea, computerizarea și divizarea muncii – munca mecanizată, automatizată, la bandă rulantă etc.;

– orarul variabil de lucru (uneori) – munca în trei schimburi, care perturbă ritmul vital nictemeral (orologiul biologic);

736327

Universitatea de Științe
Medicinale și Farmaceutice
"Carol Davila" Iași

Biblioteca Științifică

– ambianța particulară de lucru într-o perioadă îndelungată de timp – munca în izolare, singurătate (claustrarea);

– tensiunea nervoasă de lungă durată – ocuparea unui post de răspundere, creșterea vigilenței audiovizuale (la conducătorii vehiculelor terestre, aerospațiale, navale, la controlorii circulației aeriene, zborurilor spațiale etc.);

– relațiile om-mașină – în condițiile revoluției tehnice, mașina, de multe ori, impune un anumit ritm de muncă, o anumită cadență, căreia trebuie să i se supună muncitorul;

– relațiile interumane în producție – conflicte latente sau manifeste între șef și subordonat, insatisfacție generată de nerealizare profesională, socială etc.;

– relațiile conflictuale familiale și/sau sociale – neînțelegeri frecvente cu soția, copiii, părinții, vecinii, prietenii etc.

Factorii noxogeni psihoemoționali acționează asupra sistemului nervos central prin mecanisme stresante. Efectul lor se repercutează asupra axei neuro-endocrine, hipotalamus-hipofiză-corticosuprarenală, care, la suprasolicitare, se poate deregla, generând o patologie de epuizare. Unii autori au inclus această patologie în cadrul noxologic al bolilor psihosomatice.

În condiții de muncă specifice, pentru caracterizarea particularităților proceselor psihice (determinarea atenției, emoțiilor, memoriei, atitudinii față de colectiv, de uneltele de lucru, de mașini și alte caracteristici ale individului) se folosesc teste speciale (după principiul de sarcini funcționale). Aceste caracteristici stau la baza selectării psihofiziologice a cadrelor și evaluării **capacităților profesionale**.

Patogenie

Heterogenitatea înaltă a noxelor profesionale, în ce privește natura, structura chimică, starea de agregare, proprietățile fizice și chimice, le conferă acestora posibilități variate de a intra în reacție cu structurile biologice și explică multitudinea mecanismelor participante în patologia profesională. Adesea, o anumită noxă poate declanșa mai multe circuite patogenetice.

În continuare vom enumera doar câteva dintre mecanismele participante în acțiunea noxelor profesionale.

Reacțiile iritative. Unele noxe exercită iritații mecanice, altele – chimice, dar ambele categorii antrenează reacții neurogene cu efecte spastice sau hipersecretorii. Iritațiile puternice determină distrucții celulare, cu eliberarea elementelor structurale *trigger*, care inițiază o inflamație aseptică și, în același timp, reacții reparatorii.

Mecanismele inflamatorii pot fi: specifice, precum cele din bolile profesionale.

onale infecțioase, nespecifice (inflamația cronică granulomatoasă din silicoză, berilioză, formele subacute și cronice ale alveolitei extrinseci) sau aseptice, precum inflamația neurogenă consecutivă acțiunii iritanților ocupaționali (prin mecanisme axonice scurte sau antidromice).

Mecanismele imunologice, în unele cazuri, constituie prima linie în patogeneza, iar în altele, sunt fenomene secundare cu semnificație mai puțin clară. În patologia profesională poate fi întâlnit orice tip cunoscut de reacții imunologice: tipul I (reacții imediate) – în rinită, astmul bronșic atopic și dermatitele profesionale; tipul II (reacții citotoxice cu anticorpi antimembrană) – fenomene cu semnificație puțin elucidată în pneumoconiozele colagene și sindromul Caplan; tipul III (semitardiv) – în alveolitele alergice extrinseci și unele forme de astm bronșic profesional; tipul IV (reacții mediate celulare) – în silicoză, azbestoză, berilioză, pneumopatia uleioasă etc.

Mecanismele cu implicarea radicalilor liberi derulează pe un front etiologic larg, deoarece numărul agenților chimici potențial formatori de radicali liberi este foarte mare. Studiile recente le atribuie radicalilor liberi o participare esențială în procesele inflamatorii, imunologice și în carcinogeneza. Edeemele pulmonare toxice lezionale și fibrozele pulmonare chimice sunt regizate patogenetic de radicalii liberi.

*Mecanismele enzimatic*e. Participarea acestor mecanisme este caracteristica de bază a toxicodinamicii. Inhibiția enzimatică – specifică sau nespecifică, reversibilă sau ireversibilă – explică numeroase efecte ale noxelor chimice.

Interferențele toxicului cu ciclul respirator. Instalarea insuficienței respiratorii acute în patologia profesională este realizabilă prin mai multe mecanisme: hipoxemia hipoxică (respirație în hipoxie) consecutivă expunerii într-o atmosferă săracă în oxigen prin substituirea acestuia de către alte gaze: metan, azot etc; blocul alveolo-capilar din edemele pulmonare acute toxico-lezionale (oxizi de azot, carbonii metalici etc); afectarea capacității de transportare a oxigenului prin blocări toxice ale hemoglobinei (nitroderivați ai compușilor aromatici, monoxid de carbon) sau a respirației interne prin blocarea sistemului citocromoxidază.

Interferențele cu sistemul dopaminergic, care derulează, de exemplu, în intoxicațiile cu sulfura de carbon și în expunerea la vibrații.

Interferențele metabolitului critic derivat dintr-o noxă chimică cu acizii nucleici, urmate de dezvoltarea unor efecte mutagene și cancerigene (agenți cancerigeni profesionali).

Mecanismele puse în joc de acțiunea noxelor profesionale sunt adesea similare sau chiar identice cu cele participante în condiții patologice extraprofesionale (unele intoxicații, procese neoplazice, polineuropatii etc.).

STABILIREA DIAGNOSTICULUI DE BOALĂ PROFESIONALĂ

Stabilirea diagnosticului de boală profesională presupune parcurgerea obligatorie a unor etape de investigație, fiecare dintre ele solicitând cunoștințe multiple atât medicale, cât și tehnice. Aceste cunoștințe se dobîndesc prin instruire și experiență, semnătura specialistului în Medicina Muncii fiind obligatorie pentru declararea cazului de boală sau de intoxicație profesională.

Anamneza profesională

În cadrul anamnezei profesionale, subiectul va fi solicitat să facă o trecere în revistă, prezentînd cronologic toate activitățile profesionale prestate, durata celor care au implicat expuneri semnificative și referiri asupra condițiilor de muncă. Nu vor fi omise relațiile cu privire la eventualele expuneri în cursul formării profesionale (ucenici, practică în producție), precum și din perioada stagiului militar sau chiar din detenție. Am avut în observație cazuri de silicoză cu evoluție severă, contractată în subteran sau în turnătorie, unde pacienții au lucrat pe timpul detenției. Relațiile furnizate de pacient cu privire la manipularea unor toxice profesionale se dovedesc în practică de multe ori inexacte atât în ce privește identitatea lor, cât și intensitatea și durata reală a expunerii. Ele sunt doar orientative și necesită o verificare pe baza unor documente oficiale. Deoarece pentru declararea unei boli profesionale se cere o confirmare oficială a expunerii, deseori se întîmplă să constatăm că angajatul a efectuat cu totul alte sarcini și operații tehnologice decît cele înscrise în carnetul de muncă. Această necorespondență îi aduce prejudicii în primul rînd angajatului.

Identificarea și, cu atât mai mult, evaluarea unor riscuri profesionale de către medic presupun cunoașterea unor detalii de ordin tehnologic, proces care reclamă practică și experiență îndelungată. Pacientului i se vor solicita relații cu privire la funcționarea instalațiilor tehnice de profilaxie și utilizarea mijloacelor individuale de protecție, dinamica și rezultatele controlului medical periodic. Este important de evidențiat o eventuală expunere la unele noxe în afara locului de muncă prin efectuarea unor activități la domiciliu sau depistarea unor hobby-uri. Vor trebui culese date cu privire la obiceiul de a fuma și consumul de alimente la locul de muncă (riscante în contextul expunerii la plumb), consumul de băuturi alcoolice, respectarea regulilor de igienă individuală, utilizarea unor haine de protecție la domiciliu și întreținerea acestora (ele trebuie curățate de alergeni, praf de azbest ș. a.). Se va acorda o atenție deosebită cazurilor de schimbare a locurilor de muncă, a întreprinderii sau chiar a profesiei, precizînd motivele reale. În unele cazuri, această schimbare este consecința unor decizii

medicale, în altele – consecința „initiativ” individului care s-a considerat în conflict cu condițiile de muncă și a hotărîri să se transfere în alt loc. Nu sunt lipsite de importanță nici aprecierile pacientului asupra stării de sănătate a personalului din secție, dacă sunt conștientizate relațiile dintre acesta și condițiile de muncă. Vom fi surprinși, uneori, de răspunsuri prompte provenite chiar de la subiecți cu nivel educațional mai puțin elevat. Un chestionar sumar cu privire la condițiile de muncă și la corelarea acestora cu simptomele pe care le prezintă bolnavul s-ar putea reduce la următoarele întrebări:

– Ce fel de activitate depuneți la locul dumneavoastră de muncă?
 – Considerați că problemele dumneavoastră de sănătate ar putea fi în relație cu locul de muncă?
 – Acuzele dumneavoastră se modifică (se agravează sau se ameliorează) cînd sunteți la serviciu sau acasă?

În continuare enumerăm principalele categorii de noxe care ar putea cauza îmbolnăviri profesionale: gaze, substanțe corozive (acizi, baze), vopsele, coloranți, praful de azbest, altele fibre, agenți infecțioși, insecticide, pesticide, metale, fumuri metalice, praful organic (bumbac, lînă etc.), mase plastice, solvenți organici, produși petrochimici (de distilare a petrolului, asfalt, gudron), factori fizici (zgomot, vibrații, temperatură), factori psihici (stres), radiații ionizante și neionizante. Pentru medicul practicant, această enumerare este un ajutor în identificarea noxei implicate în etiologia bolii.

Aprecierile cu privire la condițiile de muncă, alimentația etc., precum și antecedentele eredo-colaterale și personale, pot constitui, în unele cazuri, factori favorizanți pentru contactarea unei boli profesionale, cauzată de o anumită noxă.

Relațiile obținute de la pacient în legătura cu expunerea profesională sunt

medicale, în altele – consecința „inițiativei” individului care s-a considerat în conflict cu condițiile de muncă și a hotărât să se transfere în alt loc. Nu sunt lipsite de importanță nici aprecierile pacientului asupra stării de sănătate a personalului din secție, dacă sunt conștientizate relațiile dintre acesta și condițiile de muncă. Vom fi surprinși, uneori, de răspunsuri prompte provenite chiar de la subiecți cu nivel educațional mai puțin elevat. Un chestionar sumar cu privire la condițiile de muncă și la corelarea acestora cu simptomele pe care le prezintă bolnavul s-ar putea reduce la următoarele întrebări:

- Ce fel de activitate depuneți la locul dumneavoastră de muncă?
- Considerați că problemele dumneavoastră de sănătate ar putea fi în relație cu locul de muncă?
- Acuzele dumneavoastră se modifică (se agravează sau se ameliorează) când sunteți la serviciu sau acasă?

În continuare enumerăm principalele categorii de noxe care ar putea cauza îmbolnăviri profesionale: gaze, substanțe corozive (acizi, baze), vopsele, coloranți, praf de azbest, alte fibre, agenți infecțioși, insecticide, pesticide, metale, fumuri metalice, prafuri organice (bumbac, lână etc.), mase plastice, solvenți organici, produși petrochimici (de distilare a petrolului, asfalt, gudron), factori fizici (zgomot, vibrații, temperatură), factori psihici (stres), radiații ionizante și neionizante.

Pentru medicul practician, această enumerare este un ajutor în identificarea noxei implicate în etiologia bolii.

Aprecierile cu privire la condițiile de muncă, alimentația etc., precum și antecedentele eredo-colaterale și personale, pot constitui, în unele cazuri, factori favorizanți pentru contractarea unei boli profesionale, cauzată de o anumită noxă.

Relatăriile obținute de la pacient în legătură cu expunerea profesională sunt doar orientative și necesită să fie confirmate de documente oficiale: carnetul de muncă și dovezile referitoare la activitățile desfășurate, durata lor și substanțele chimice manipulate. Aceste precizări, corelate cu buletinele de analiză a concentrațiilor (intensităților) pentru diverse noxe, permit o confirmare obiectivă a expunerii profesionale. Pentru toxicele cu penetrație tegumentară sau digestivă, relatăriile obținute asupra nivelului încărcării externe, deși utile, în ansamblu, sunt puțin sau deloc corelabile cu nivelul de expunere internă. În aceste cazuri, indicatorii biologici de expunere sunt, adesea, influențați de factorii educaționali și igienici. Pentru patologia alergică profesională (rinită, astm bronșic, dermatită) concentrațiile de noxe sunt mai puțin importante, manifestările clinico-funcționale derulând prin expunere la concentrații mici și foarte mici ale agentului profesional. Însă, trebuie să ținem seama de faptul că numeroase substanțe cu potențial iritant, la concentrații mari, pot sensibiliza „forțat”, interesând deopotrivă și subiecții nonatopici.

Istoricul bolii

Datele cu privire la istoricul bolii profesionale sunt și ele de o mare valoare în stabilirea diagnosticului. Medicul, cu abilitate și pricepere, va conduce conversația cu eficiență, evitând sugestia unor simptome. Acuzele subiective sunt prezentate de pacient într-un mod dependent de personalitatea sa, de nivelul pregătirii profesionale și de educație în general. Trebuie să avem în vedere că subiecții expansivi, revendicativi au tendința de amplificare a simptomatologiei clinice, în discordanță cu persoanele introverte, care tind să minimalizeze riscul expunerii și descriu o simptomatologie minoră.

Se vor aprecia relațiile dintre apariția simptomelor și expunerea profesională, momentul de apariție în relație cu fazele (fluxul tehnologic), periodicitatea acestora, precum și caracterul lor fluxionar, dependent de întreruperea și reluarea activității. O mare însemnătate are semnalarea dependenței simptomelor de modificările în procesul tehnologic și/sau utilizarea altor surse de materii prime.

Probleme mai dificile de interpretare a diverselor simptome sunt formele incipiente de îmbolnăvire, situație în care prezența acestora la un număr mai mare sau la toți muncitorii confirmă valabilitatea celor declarate de pacient. În schimb, în formele avansate de boală, simptomatologia tinde să fie una clasică. În unele cazuri poate apărea o relație evidentă între simptomatologia clinică și expunerea profesională, fără să fie vorba de o boală profesională. De exemplu: un subiect cu astm bronșic atopic, sensibilizat la alergeni ubiquitari, expus conjunctural la un iritant ocupațional, va face criză printr-o descărcare nespecifică, pe linie colinergică a celulelor sensibilizate (mastocite, bazofile).

Administrarea chestionarelor pentru simptome reclamă multă prudență, deoarece unele întrebări sunt formulate astfel, încât sugerează răspunsuri pozitive.

Examenul obiectiv

Această etapă de investigație trebuie parcursă cu discernământ și competență, deoarece ne poate furniza relații prețioase în elaborarea diagnosticului. Se va proceda la un examen clinic general și pe sisteme.

În cazurile cu tablou clinic sever vom aprecia atitudinea (poziția) pacientului, care exprimă uneori gravitatea bolii: ortopneea din insuficiențele respiratorii ale obstructivilor cronici, poziția în cocoș de pușcă din colica saturnină, prezența unor fasciculații musculare în intoxicația acută cu arsen sau tremorul în intoxicații cu mangan, mercur, sulfură de carbon etc. Se va aprecia fizionomia bolnavului, care poate exprima suferință sau, dimpotrivă, un facies inexpresiv, de mască în manganismul cronic. Conversația va stabili, printre altele, gradul de inteligență, coerența expunerii, eventualele tulburări de exprimare (intoxicații cu fenoli, mercur etc.), bradikinezia sau prezența unor fenomene pseudobul-

bare (rîs și plîns spasmotic, ca în intoxicațiile cu mangan). O importantă valoare diagnostică are evidențierea unor fenomene de agitație psihomotorie, prezente în numeroase intoxicații acute profesionale, generatoare de encefalopatie (pesticidele arsenicale, sulfura de carbon, plumb tetraetil etc.).

Starea de nutriție poate să fie precară, ca în intoxicația cronică cu fenoli (marasmul fenolic) sau se poate constata obezitate de diverse grade, ca în tulburările comportamentale consecutive relațiilor psihosociale perturbate sau ca o consecință a activității profesionale în întreprinderile de produse zaharoase.

Examenul obiectiv al tegumentelor poate evidenția paloare (intoxicații cronice cu benzen), uneori cu nuanță teroasă (silicotuberculoza activă, saturnismul cronic profesional), melanodermie după expuneri la derivați din petrol sau arsen, icter instalat fie prin afectare hepatică toxică, fie cu mecanism hemolitic ca o consecință a unei eritropatii toxice sau indusă toxic (hidrogen arseniat, plumb, nitroderivați etc.). În intoxicațiile cu metale grele (plumb, mercur) lăbilitatea vasculară poate fi obiectivată prin evidențierea la nivel tegumentar a dungilor Trousseau (eritem efemer după iritare mecanică). Cianoza este o manifestare constantă în intoxicațiile acute methemoglobinizante (nitroderivați ai benzenui și omologii săi). Ea poate fi ocazională, cu o tentă purpurie, în intoxicațiile cu acid cianhidric și cianuri sau apare integrată în tabloul clinic al insuficiențelor respiratorii pneumogene cu fenomene obstructive importante. Se pot observa leziuni hiperkeratozice palmo-plantare (în intoxicațiile acute cu arsen) sau leziuni eritematoase, scuamoase, fisuri, granuloame (în dermatitele ortoergice), plăcarde pruriginoase în zonele de contact (în dermatitele alergice). Aceste leziuni au evoluție fluxionară dependentă de ritmul expunere-repaus profesional.

Examenul obiectiv va consemna, în unele cazuri, prezența unor stigmatе profesionale, fără semnificație patologică, dar care atestă expunerea la diferiți factori nocivi: abraziuni dentare, hiperkeratoze, deformări scheletice, pigmentări etc.

Examinarea pe aparate se va face cu multă atenție, apelînd la metodologia clasică: palpare, percuție și auscultație. O manevră tehnică importantă este auscultația în spațiile interscapulo-vertebrale, unde, în silicozele conglomerative, se percep sufluri arteriale, ce semnifică afectarea unor vase de calibru mai mare în procesul de fibroză silicotică. Fenomenul stetacustic este mai perceptibil, solidificîndu-i pacientului o scurtă apnee voluntară.

Investigațiile de laborator

Gama investigațiilor efectuate în scop diagnostic este diversă. Testele de laborator pot fi specifice (cuantifică expunerea internă) sau nespecifice (evidențiază răspunsul deviat sub influența noxei).

Investigațiile de laborator adresate evaluării expunerii interne au ca scop detectarea și precizarea concentrației toxicului sau a unui metabolit al acestuia în mediile biologice, iar relațiile furnizate cuantifică cu multă exactitate riscul de îmbolnăvire. Indicatorii de expunere externă arată concentrațiile sau intensitățile diverselor noxe în mediul de lucru. De exemplu, plumbemia și plumburia sunt parametri de expunere internă, în timp ce concentrația plumbului în mediul de lucru este un parametru de expunere externă. La fel, concentrația benzenului în sânge sau a metabolitului acestuia, fenolul, cuantifică expunerea internă la benzen, în timp ce concentrația benzenului în aer apreciază expunerea externă. Între parametrii de expunere internă și externă nu se pot stabili relații matematice, deoarece prin intervenția unor factori ergonomici, de igienă, obiceiuri personale etc., cantitatea de toxic preluată din mediul de muncă diferă de la o persoană la alta, iar diferențele de încărcare internă pot fi remarcabile la expuneri similare. Doi sau mai mulți muncitori care lucrează în aceeași secție, fiind expuși unor condiții identice, nu au aceeași plumbemie sau plumburie. Indicatorii de expunere internă sunt cuantificabili în intoxicațiile profesionale și mai puțin sau deloc în patologia ocupațională cauzată de noxe fizice sau pulberi. De exemplu, expunerea la zgomot, vibrații nu presupune prezența unor indicatori de expunere interni, dozarea silicemiei nu constituie, practic, un indicator de valoare pentru expunerea internă; în schimb, cantitatea silicei în plămâni incinerată în scop medico-legal permite concluzii asupra nivelului de retenție.

Indicatorii răspunsului biologic. Când ne referim la indicatorii răspunsului biologic, avem în vedere, de fapt, într-o formă nuanțată, o categorie de indicatori biologici ai expunerii. În multe țări, ambele categorii de parametri sunt tratate unitar.

Din punct de vedere biologic, răspunsul organismului față de absorbția unor substanțe toxice sau de energie fizică este nespecific, cuantificabil și cu valoare diagnostică inegală. Încercînd o sistematizare și ierarhizare valorică a acestor teste, ele se pot grupa astfel:

a. Investigații curente aplicabile obișnuit în practica medicală: VSH cu valori înalte în tuberculozele exsudative, complicînd o silicoză; creșterea proteiuriei în intoxicația cu cadmiu; hipoalbuminemia și hipergamaglobulinemia în hepatopatiile toxice profesionale etc. Deși sunt utile, aceste teste prezintă un grad mare de nespecificitate, situîndu-se ca semnificație fiziopatologică la nivelul unor verigi mai îndepărtate față de perturbările biologice inițiale cauzate de noxe.

b. Indicatori biochimici, enzimatici, imunologici sau citologici, a căror devi-

ere din domeniul normalului este expresia directă a unui efect advers. De exemplu, inhibarea dehidrazei acidului delta-aminolevulinic de către plumb, avînd ca efect creșterea respectivului aminoacid în urină, scăderea activității acetilcolinesterazei hematice și serice în intoxicația cu pesticide organofosforice, modificările cromozomiale sub influența radiației ionizante etc. Această categorie de indicatori presupune un mai mic grad de nespecificitate, motiv pentru care valoarea diagnostică este superioară, uneori decisivă într-un context de expunere profesională îndubitabilă.

c. Indicatori ai unor sisteme integrate, cum sunt, de exemplu, modificările hematologice după expunerile la noxe medulotoxice, reacțiile respiratorii (polipnee) consecutive blocării capacității de transport (intoxicării cu CO, substanțe methemoglobinizante). Sau invers, modificări reactive hematologice (poliglobulinemie) în pneumopatiile cronice profesionale hipoxemiante etc.

d. Explorarea unor capacități funcționale are drept scop demonstrarea scăderii performanțelor ca efect al acțiunii noxelor profesionale: probele funcționale respiratorii, cardiovasculare, hepatice, renale, testele de electrofiziologie (EEG) și psihofiziologice în encefalopatiile toxice, electromiograma, studierea potențialelor de evocare și a vitezei de conducere în fibrele nervoase din polineuropatiile toxice profesionale etc. Aplicarea sistematică a acestora în rîndul populației expuse la noxe neurotrope permite stabilirea unui diagnostic precoce, care influențează pozitiv rezultatele terapeutice.

e. Investigații radiologice aplicabile în scopul detectării reacției țesutului pulmonar față de pulberi (pneumoconioze) sau a țesutului osos în cursul expunerii la variații barice sau vibrații.

Dintre toate investigațiile de laborator amintite, cele mai valoroase sunt, desigur, cele care semnifică gradul de încărcare internă. Rezultatele vor fi comparate cu limitele biologice admisibile, considerate ca lipsite de risc asupra sănătății. Relativ frecvent se poate observa o necorelare a acestora cu testele de expunere internă, răspunsul fiind subdimensionat la „rezistenți” și excesiv la „susceptibili”.

Pentru a-și conserva valoarea diagnostică, investigațiile de laborator vor trebui judecate ținînd cont de datele clinice și relațiile oficiale privind expunerea externă. Unele erori referitoare la valabilitatea lor pot fi dependente de condiții diverse: momentul prelevării materialului biologic destinat dozărilor, modul de recoltare, conservare și transport, performanțele aparatelor de măsurat etc.

Diagnosticul pozitiv și diferențial

Stabilirea unui diagnostic pozitiv de boală profesională se bazează pe datele

clinice „filtrate” printr-o anamneză profesională ireproșabilă în contextul unor relații pozitive cu privire la intensitatea expunerii (de exemplu, timpul de expunere x concentrația noxei). Se va proceda la excluderea unor expuneri neprofesionale la noxa în cauză, iar tabloul clinic de interpretat se va aprecia comparativ cu cel cunoscut din descrierea clasică. Însă, trebuie să ținem cont de faptul că aplicarea consecventă a unor norme de securitate în muncă, în cooperare cu factorii educaționali, a condus la un real patomorfism în tabloul clinic, evoluția și prognosticul bolilor și intoxicațiilor profesionale. De exemplu, astăzi rarori observăm forme clasice de encefalopatie toxică. Ele se manifestă într-o formă mai puțin zgomotoasă, iar evidențierea lor apelează mai ales la testele de electrofiziologie și chestionare aplicate de psihologi în vederea aprecierii personalității și a performanțelor intelectuale. Un medic cu mai puțină experiență poate apela la diverse servicii informaționale (centre de informație toxicologică sau de farmacovigilență), procedeu valabil și în cazurile de intoxicații cu substanțe introduse recent în tehnologie. Relațiile furnizate pe această cale vor răspunde la întrebările care configurează cheia rezolvării cazului, și anume: relații despre toxicitatea substanței, proprietățile fizice care favorizează absorbția la locul de muncă, organele-țintă, principalele simptome, medicația antidot, conduita terapeutică etc.

Diagnosticul pozitiv trebuie să fie complet. În cazul intoxicațiilor se vor face mențiuni etiologice, se vor preciza forma (acută sau cronică), severitatea unor eventuale manifestări de organ, contributive la o agravare a prognosticului. De exemplu: a) Intoxicație acută severă cu plumb tetraetil, encefalopatie toxică cu accese maniacele și delirante; b) Intoxicație acută cu clorură de metil, formă medie, hepatită acută toxică. În cazul bolilor profesionale bronhopulmonare, diagnosticul clinico-radiologic va fi urmat obligatoriu de cele al asociațiilor morbide, funcțional și al complicațiilor, fiecare etapă diagnostică contribuind la realizarea planului terapeutic. De exemplu: silicoză gradul III, BPCO, disfuncție ventilatorie mixtă predominant obstructivă severă. Insuficiență respiratorie cronică manifestă cu acidoză gazoasă compensată. Cord pulmonar cronic stadiul III.

În general, diagnosticul pozitiv este mai ușor de făcut în formele avansate de boală și mai dificil în cele incipiente. Regula nu este absolută: astmul bronșic profesional, de exemplu, este mai ușor de recunoscut când crizele sunt intermitente și mai dificil este evaluat tardiv, asociat cu fenomene de polisensibilizare sau intricat cu fenomene bronșitice și obstrucție fixă. O cataractă la microunde sau la radiația infraroșie este mai ușor de etichetat ca profesională într-o fază inițială, când localizarea este la polul posterior al cristalinului, ulterior ea devenind globală, iar șansele diagnosticului etiologic vor fi mai mici. Pentru unele

afecțiuni profesionale (astm, dermatită) proba locului de muncă are o valoare incontestabilă, relevând declanșarea simptomelor sau a unor dereglări funcționale după un repaus profesional.

Erorile diagnostice au la bază mai multe cauze, și anume: fie o evaluare incorectă a expunerii profesionale, condiție care intră în discuție mai ales în practica unor specialități în care se circumscriu unele patologii profesionale (dermatologie, ORL, medicină internă etc.), fie o interpretare greșită a datelor de laborator sau înexactitatea acestora, cauzată de modul necorespunzător de recoltare și determinare. Nu rareori se fac determinări din produse biologice după mai multe zile sau chiar săptămâni de repaus profesional. Ele nu au nicio valoare.

Pentru raționamente de practică medicală curentă și în contextul legislativ al implicațiilor sociale și bugetare, diagnosticul diferențial al unei boli profesionale se recomandă cu un plus de responsabilitate. Într-o primă etapă trebuie să stabilim diagnosticul diferențial al bolii la modul general (astm bronșic, intoxicație cu plumb etc.), apelând la principiile de bază, clasice, iar ulterior se va aborda diagnosticul diferențial al profesionalității, apelând la probe obiective. Cu alte cuvinte, întâi trebuie să excludem alte condiții generatoare de sindrom obstructiv, să ne asigurăm că în cazul dat obstrucția este variabilă, de tip astmatic, urmînd ca în etapa ulterioară să facem diagnosticul de profesionalitate, apelînd la diverse teste (monitorizare de PEF, proba locului de muncă, testul de reactivitate bronșică cu agentul profesional, utilizarea testului RAST etc.). Această construcție diagnostică este o adevărată artă în cazul determinărilor patologice cu agenți etiologici comuni mediului habitual și ocupațional. La fel, în cadrul unui saturnism cronic, prima etapă a diagnosticului diferențial urmărește excluderea altor condiții patologice cu manifestări asemănătoare, iar a doua, a diagnosticului de profesionalitate, are menirea de a exclude o intoxicație accidentală prin poluarea alimentelor, băuturilor alcoolice sau consecutivă unui hobby (pictură cu vopsele pe bază de oxizi de plumb). Pe bună dreptate este larg răspîndită ideea că diagnosticul unei boli profesionale trebuie să fie unul de excludere a altor condiții patologice.

După stabilirea cu certitudine a profesionalității unei afecțiuni, se parcurg etapele de semnalizare și declarare a acesteia ca boală profesională, cu înregistrarea cazului în sistemele de evidență pentru aceste categorii de afecțiuni și cu unele compensații financiare pentru bolnav.

TRATAMENTUL BOLII PROFESIONALE

Ca în orice boală, tratamentul se înscrie pe trei coordonate: etiologic, patogenetic și simptomatic.

Tratamentul etiologic vizează întreruperea contactului cu noxa profesională și este realizabil în diferite modalități conforme cu situația: îndepărtarea rapidă din mediul nociv în intoxicațiile acute cu poartă de pătrundere respiratorie, îndepărtarea hainelor contaminate și spălarea tegumentelor în cazul pătrunderii pe cale cutanată, spălătura gastrică și provocarea vărsăturilor în intoxicațiile acute pe cale digestivă, în intoxicațiile cronice – întreruperea expunerii pe durata tratamentului și a consolidării rezultatelor, schimbarea locului de muncă și tratamentul de descărcare (exemplu: EDTA în intoxicația cu plumb) sau antidot (exemplu: albastru de metilen în intoxicațiile cu nitro- și aminoderivați ai hidrocarburilor aromatice) sunt metode, respectiv mijloace, de terapie etiologică.

Tratamentul patogenetic acționează la nivelul unor verigi ale lanțului fiziopatologic. De exemplu: reactivatorii colinesterazei din clasa oximelor în intoxicațiile cu esteri organofosforici, aportul terapeutic de sulf necesar conjugării ionului CN sau, în combinație cu vitamine, pentru refacerea grupărilor SH din structura unor enzime (intoxicații cu plumb, mercur etc.). În agresiunile toxice profesionale care dezvoltă radicali liberi aportul de vitamine C și E este justificat și indicat. Tot aici se încadrează oxigenoterapia în intoxicațiile acute cu agenți care blochează capacitatea de transport (substanțe methemoglobinizante, monoxid de carbon).

Tratamentul simptomatic este mai puțin aplicat în patologia profesională. În câteva împrejurări el poate deveni o alternativă: combaterea tusei neproductive în pneumoconioze și iritațiile laringo-faringo-traheale, combaterea durerii din colica saturnină sau a agitației psihomotorii din unele intoxicații. Alternativa tratamentului simptomatic este justificată ca una de bază în cazurile cu tablou clinic sever, în care diagnosticul etiologic este incert, necesitând încă investigații, sau există certitudinea etiologică, dar nu dispunem de o medicație antidot.

Profilaxie

Bolile profesionale, mai mult decât cele obișnuite, trebuie să cadă sub incidența profilaxiei, care operează cu două categorii de mijloace: tehnico-organizatorice și medicale.

Măsurile tehnico-organizatorice sunt aplicabile eșalonat, de la simple la complexe, în funcție de rezultatele obținute. Ideală este excluderea noxei prin înlocuirea ei cu materiale mai puțin toxice. În prezent se fac eforturi de introducere a unor tehnologii nonpoluante în locul celor vechi. Deoarece obiectivul acesta este încă îndepărtat, măsurile accesibile, precum izolarea surselor generatoare de noxe (carcasare, fonosau și termoizolare), rămân cel mai frecvent realizabile, împreună cu reducerea contactului cu noxele prin măsuri organizatorice: ventilație generală, reducerea efortului fizic, scurtarea duratei zilei de muncă, pauze organizate rațional, echipamente individuale de protecție (mască, mănuși, antifoane etc.). Este necesară promovarea regulilor de igienă, întreținerea în bune condiții a instalațiilor sanitare și instruirea corectă și continuă în domeniul protecției muncii.

Măsurile medicale vizează recunoașterea și cuantificarea riscului profesional, efectuarea examinărilor medicale la încadrarea în muncă, de adaptare și periodice, în conformitate cu legislația. Programele de educație sanitară se vor adresa atât angajaților vizând respectarea regulilor de igienă, utilizarea corectă și întreținerea echipamentului de protecție individuală, combaterea fumatului și a consumului de alcool, cât și administrației, în scopul de a-i face mai receptivi față de programele de profilaxie.

Cadrul Normativ în domeniul securității și sănătății în muncă

Acte internaționale

I. Convenții:

- Declarația Universală a Drepturilor Omului din 10 decembrie 1948 (*aderată prin Hotărîrea Parlamentului nr.217-XII din 28 iulie 1990*);
- Pactul internațional cu privire la drepturile economice, sociale și culturale din 16 decembrie 1966 (*ratificat prin Hotărîrea Parlamentului nr.217-XII din 28 iulie 1990*);
- Carta socială europeană revizuită (*ratificată prin Legea nr.484-XV din 28 septembrie 2001*);
- Convenția Organizației Internaționale a Muncii nr.81 „Privind inspecția muncii în industrie și comerț” (*ratificată prin Hotărîrea Parlamentului nr.593-XIII din 26 septembrie 1995*);
- Convenția Organizației Internaționale a Muncii nr.127 „Cu privire la greutatea maximă a încărcăturilor care pot fi transportate de un singur lucrător” (*ratificată prin Hotărîrea Parlamentului nr.1330-XIII din 26 septembrie 1997*);
- Convenția Organizației Internaționale a Muncii nr.129 „Privind inspecția muncii în agricultură” (*ratificată prin Hotărîrea Parlamentului nr.1330-XIII din 26 septembrie 1997*);
- Convenția Organizației Internaționale a Muncii nr.155 „Privind securitatea și igiena muncii și mediul de muncă” (*ratificată prin Hotărîrea Parlamentului nr.755-XIV din 24 decembrie 1999*);
- Convenția Organizației Internaționale a Muncii nr.182 „Privind interzicerea celor mai grave forme ale muncii copiilor și acțiunea imediată în vederea eliminării lor” (*ratificată prin Legea 849-XV din 14 februarie 2002*);
- Convenția Organizației Internaționale a Muncii nr.184 „Privind securitatea și igiena muncii în agricultură” (*ratificată prin Legea nr.1058-XV din 16 mai 2002*);
- Convenția Organizației Internaționale a Muncii nr.119 „Privind dotarea mașinilor cu dispozitive de protecție” (*ratificată prin Legea nr.1404-XV din 24 octombrie 2002*);
- Convenția Organizației Internaționale a Muncii nr.152 „Privind securitatea și igiena muncii în operațiunile portuare” (*ratificată prin Legea nr.339-XVI din 17 noiembrie 2006*);

– Convenția Organizației Internaționale a Muncii nr.187 „Privind cadrul de promovare a sănătății și securității în muncă” (ratificată prin Legea nr.72-XVIII din 26 noiembrie 2009).

2. Acorduri bilaterale:

– Programul de Țară privind Munca Decentă pentru anii 2008-2011, semnat împreună cu Organizația Internațională a Muncii (lansat la 10 decembrie 2008).

Legislația națională

1. Legi și coduri:

- Constituția Republicii Moldova din 29 iulie 1994;
- Legea securității și sănătății în muncă nr.186-XVI din 10 iulie 2008;
- Legea privind Inspekția Muncii nr.140-XV din 10 mai 2001;
- Legea sindicatelor nr.1129-XIV din 7 iulie 2000;
- Legea patronatelor nr.976-XIV din 11 mai 2000;
- Legea privind organizarea și funcționarea Comisiei naționale pentru consultări și negocieri colective, a comisiilor pentru consultări și negocieri colective la nivel de ramură și la nivel teritorial nr. 245-XVI din 21 iulie 2006;
- Legea asigurării pentru accidente de muncă și boli profesionale nr.756-XIV din 24 decembrie 1999;
- Legea privind supravegherea de stat a sănătății publice nr.10-XVI din 3 februarie 2009;
- Legea ocrotirii sănătății nr.411-XIII din 28 martie 1995;
- Codul muncii al Republicii Moldova nr.154-XV din 28 martie 2003;
- Codul contravențional al Republicii Moldova nr.218-XVI din 24 octombrie 2008;
- Codul penal al Republicii Moldova nr.985-XV din 18 aprilie 2002.

2. Hotărâri de Guvern:

- Hotărârea Guvernului nr.562 din 7 septembrie 1993 „Privind aprobarea Nomenclatorului de industrii, profesii și lucrări cu condiții grele și nocive, proscrie persoanelor mai tinere de optsprezece ani”;
- Hotărârea Guvernului nr.624 din 6 octombrie 1993 „Privind aprobarea Nomenclatorului industriilor, profesiilor și lucrărilor cu condiții de muncă grele și nocive, proscrie femeilor și Normelor de solicitare maximă, admise pentru femei la ridicarea și transportarea manuală a greutăților”;
- Hotărârea Guvernului nr.513 din 11 august 1993 „Despre aprobarea Regulamentului cu privire la plata de către întreprinderi, organizații și instituții a

indemnizației unice pentru pierderea capacității de muncă sau decesul angajatului în urma unui accident de muncă sau unei afecțiuni profesionale”;

– Hotărîrea Guvernului nr.285 din 23 mai 1996 „Cu privire la aprobarea Regulamentului de recepție a construcțiilor și instalațiilor aferente”;

– Hotărîrea Guvernului nr.1481 din 27 decembrie 2001 „Cu privire la reorganizarea Inspectoratului de Stat pentru Protecția Muncii pe lângă Ministerul Muncii și Protecției Sociale”;

– Hotărîrea Guvernului nr.1101 din 17 octombrie 2001 „Pentru aprobarea Regulamentului cu privire la stabilirea indemnizației de invaliditate pentru accidente de muncă sau boli profesionale”;

– Hotărîrea Guvernului nr.1335 din 10 februarie 2002 „Despre aprobarea Regulamentului cu privire la evaluarea condițiilor de muncă la locurile de muncă și modul de aplicare a listelor ramurale de lucrări pentru care pot fi stabilite sporuri de compensare pentru munca prestată în condiții nefavorabile”;

– Hotărîrea Guvernului nr.1487 din 31 decembrie 2004 „Cu privire la aprobarea Listei-tip a lucrărilor și locurilor de muncă cu condiții grele și deosebit de grele, vătămătoare și deosebit de vătămătoare pentru care salariaților li se stabilesc sporuri de compensare”;

– Hotărîrea Guvernului nr.1223 din 9 noiembrie 2004 „Privind aprobarea Nomenclatorului profesiilor și funcțiilor cu condiții de muncă vătămătoare, activitatea cărora acordă dreptul la concediu de odihnă anual suplimentar plătit și durata zilei de muncă redusă a personalului medico-sanitar”;

– Hotărîrea Guvernului nr.1361 din 22 decembrie 2005 „Pentru aprobarea Regulamentului privind modul de cercetare a accidentelor de muncă”;

– Hotărîrea Guvernului nr.886 din 6 august 2006 „Cu privire la aprobarea Politicii Naționale de Sănătate”;

– Hotărîrea Guvernului nr.95 din 5 februarie 2009 „Pentru aprobarea unor acte normative privind implementarea Legii securității și sănătății în muncă nr.186-XVI din 10 iulie 2008”, prin care au fost aprobate:

a) Regulamentul privind modul de organizare a activităților de protecție a lucrătorilor la locul de muncă și prevenire a riscurilor profesionale;

b) Regulamentul-cadru de organizare și funcționare a comitetului pentru securitate și sănătate în muncă;

– Hotărîrea Guvernului nr.353 din 5 mai 2010 „Cu privire la aprobarea cerințelor minime de securitate și sănătate la locul de muncă”;

– Hotărîrea Guvernului nr.603 din 11 august 2011 „Privind cerințele minime de securitate și sănătate pentru folosirea de către lucrători a echipamentului de muncă la locul de muncă”.

3. Acte departamentale:

– Norme pentru elaborarea și realizarea măsurilor de protecție a muncii, aprobate prin Ordinul ministrului Muncii și Protecției Sociale nr.40 din 16 august 2001;

– Norme pentru organizarea instruirii în materie de protecție a muncii a personalului din întreprinderi, instituții, organizații, aprobate prin Ordinul ministrului Muncii și Protecției Sociale nr.49 din 1 octombrie 2001;

– Norme pentru elaborarea instrucțiunilor de protecție a muncii, aprobate prin Ordinul ministrului Muncii și Protecției Sociale nr.54 din 8 noiembrie 2001;

– Regulamentul-cadru de organizare și funcționare a comitetelor pentru protecția muncii, aprobat prin Ordinul ministrului Muncii și Protecției Sociale nr.18 din 1 aprilie 2004;

– Regulamentul cu privire la organizarea și desfășurarea instruirii igienice a unor categorii de angajați, aprobat prin Hotărîrea Medicului-șef sanitar de stat nr.9 din 1 iunie 2007;

– Regulamentul și Normele igienice privind reglementarea expunerii la radiații a populației de la sursele naturale, aprobate prin Hotărîrea Medicului-șef sanitar de stat nr.217 din 30 iulie 2001;

– Hotărîrea Medicului-șef sanitar de stat nr.35 din 19 ianuarie 1998 „Despre ratificarea unor documente normativo-igienice ce reglementează cerințele și normele sanitaro-igienice referitor la obiectivele cu surse de iradiere neionizantă” nr.01-8/35;

– Hotărîrea Medicului-șef sanitar de stat din 6 septembrie 1996 „Despre ratificarea „Normelor și regulilor sanitaro-igienice interstatuale” nr.9-29-95; „Metodicilor de măsurare a factorilor fizici” nr.9-29 1-95-nr. 9.29.12.95 și „Listei substanțelor, produselor, proceselor de producție, factorilor sociali și naturali cu acțiune cancerigenă pentru om” GH 1.1.029-95 a Comitetului de Stat de supraveghere sanitaro-epidemiologică a Federației Ruse (Moscova, a. 1995)”;

– Ordinul ministrului Sănătății nr.132 din 17 ianuarie 1996 „Privind examenele medicale obligatorii la angajare și cele periodice ale salariaților care sînt expuși factorilor nocivi și nefavorabili”.

4. Convenții colective:

– Convenția colectivă (nivel național) nr.2 din 9 iulie 2004 „Timpul de muncă și timpul de odihnă”;

– Convenția colectivă (nivel național) nr.8 din 12 iulie 2007 „Cu privire la eliminarea celor mai grave forme ale muncii copiilor”.

5. Coduri de conduită.

Intoxicațiile cu plumb (saturnismul)

1. INTOXICAȚIA CU PLUMB ANORGANIC

Extras și utilizat de peste 6000 de ani, plumbul rămîne și la început de mileniu trei una din cele mai studiate probleme de medicină ocupațională, dar și de sănătate publică.

Calitățile sale de metal greu, rezistent la coroziune, maleabil, ductil, greu penetrat de radiațiile ionizante, îl fac larg utilizat în foarte variate domenii ale activității umane.

Efectele toxice ale plumbului au fost cunoscute de Hipocrat, care, în jurul anului 379 î.Hr., descria simptomatologia clinică a colicii saturnine. Nicander (sec. II î.Hr.) a remarcat asocierea dintre expunerea la plumb și unele simptome: paloare, constipație, paralizie. Plumius (anul 79 d.Hr.) descrie intoxicația cu plumb la constructorii de corăbii care utilizau vopsele pe bază de plumb. Lucrarea de referință a lui Tanquerel des Planches, întreprinsă pe o cazuistică de peste 1000 persoane intoxicate, publicată în 1839, rămîne și în ziua de astăzi de o reală valoare prin menționarea acțiunii toxice a metalului asupra sistemului nervos central și a rinichilor. Declararea obligatorie a intoxicației cu plumb a fost introdusă prin lege în Anglia, în 1899.

Răspîndirea și proprietățile fizice. Plumbul este un metal alb-cenușiu cu mare densitate, făcînd astfel parte din categoria metalelor grele bivalente. Are punctul de topire la 327°C și punctul de fierbere la 1620°C . Începe să emită vapori la 400°C , concentrația acestora în aerul din proximitatea masei topite fiind cu atît mai mare, cu cît temperatura este mai înaltă. Concentrația maximă se obține la atingerea temperaturii de fierbere.

În starea de metal solid este moale, maleabil, ușor de tras în folii subțiri. Se oxidează rapid pe suprafața de contact cu aerul. Este solubil în acid azotic și acizi organici, alimente acide, apa cu conținut de nitrați și săruri de amoniu, dar este foarte rezistent la acțiunea acidului sulfuric. Împreună cu sărurile din apa de băut formează la suprafața de contact un strat protector de carbonat și sulfat de plumb insolubil, care împiedică antrenarea metalului în apă. Astfel se explică de ce apa dură cu conținut mare de săruri este mai săracă în plumb decît apa „moale”, care conține puține săruri și în care concentrația de plumb poate fi de peste 10 ori mai mare.

Plumbul este larg răspândit în mediul ambiant. Se găsește în apa mărilor, aer, sol, plante, organismul animalelor, alimentele consumate de om. Deși are o răspândire largă, nici pînă în prezent nu i s-a dovedit un rol biologic.

În scoarța terestră proporția metalului este de 0,02 g/kg, iar în minereurile metalifere din care se extrage ajunge pînă la 7%. În stare naturală se găsește în minereuri sub formă de compuși cu sulful (sulfura de plumb sau galena și sulfatul de plumb), cromul, fosforul, molibdenul, wolframul, vanadiul. În minereurile plumboase se găsește alături de alte metale: staniu, cupru, fier, argint, stibiu. Prin procedeul de flotație, plumbul se concentrează pînă la circa 70%, iar apoi, prin încălzire în aglomeratoare și topire în furnale, rafinare și purificare prin electroliză, se ajunge la un grad de puritate de circa 98%. Separarea de alte metale alături de care se găsește în zăcăminte se face prin procedee tehnologice bazate, în general, pe diferența dintre temperaturile de topire ale acestora.

În diferite locuri de muncă, organismul uman vine în contact cu metalul și prin intermediul multor compuși anorganici – oxizi și săruri. Oxizii de plumb sunt: monoxidul de plumb (litargă sau galben de plumb), dioxidul de plumb (*pure oxide*), tetraoxidul de plumb (miniul de plumb roșu). Sărurile de plumb cel mai frecvent întîlnite sunt: carbonații de plumb, carbonatul bazic de plumb (ceruza), cromatul de plumb galben, sulfatul de plumb, nitratul de plumb, silicații de plumb, naftenatul de plumb, stearatul de plumb.

În practică este important de cunoscut forma chimică sub care se prezintă plumbul, avînd în vedere faptul că toxicitatea diferă mult de la un compus la altul. Toxicitatea depinde de solubilitatea în apă și în acizi, dar și în sînge. Carbonatul bazic de plumb, fiind foarte solubil în plasmă, este cel mai toxic compus al plumbului. În schimb, silicații și sulfura de plumb, insolubili, nu sunt toxici.

Forma fizică în care se prezintă metalul în atmosfera locurilor de muncă trebuie și ea cunoscută atunci cînd se evaluează riscul pentru sănătate. Din acest punct de vedere, plumbul se poate prezenta sub formă de vapori, pulberi și ceață. Vaporii de plumb, care iau naștere la încălzirea metalului, venind în contact cu oxigenul atmosferic, se oxidează și apoi se condensează în particule fine de oxizi de plumb. Aceștia, fiind biologic activi, sunt inhalați și absorbiți. Pe de altă parte, pe suprafața metalului topit se formează o peliculă subțire de zgură, alcătuită și ea din oxizi de plumb. În timpul operațiunii de turnare sau în cursul manoperei de îndepărtare a stratului de zgură, particulele de oxizi sunt mobilizate în aer, constituind și ele un real pericol pentru sănătate. Topirea plumbului, urmată de degajarea vaporilor, este un procedeu periculos la extragerea și purificarea metalului prin tehnici pirometalurgice. Și tăierea plumbului metalic, utilizarea procedurii de sudură la tăierea obiectelor metalice acoperite cu vopsele

pe bază de plumb, sudarea obiectelor din plumb, turnarea alicelor, cositorirea cu aliaj de staniu-plumb sunt procedee tehnologice cu risc.

Contactul cu produsele confecționate din plumb metalic solid este considerat ca relativ nepericulos. Totuși, în timpul diferitor manopere – pilirea, măcinarea, polizarea, răzuirea, perierea uscată sau manipularea vopselelor – se pot degaja cantități importante de particule pulverulente cu conținut de plumb.

Ceața se produce prin pulverizarea soluțiilor, lacurilor, emailurilor și vopselelor care conțin plumb. Utilizarea plumbului a crescut semnificativ în ultimii 50 de ani, îndeosebi în statele puternic industrializate. Astfel, la mijlocul anilor '90 ai secolului trecut, Statele Unite ale Americii utilizau 40 % din producția mondială de plumb.

Fabricarea bateriilor și a pigmentilor consumă peste 70% din totalul cantității de plumb utilizat.

În ultimele decenii, utilizarea anumitor compuși toxici a fost interzisă (carbonatul bazic de plumb). Coloranții cu conținut de plumb au fost înlocuiți cu vopsea pe bază de latex. Odată cu scăderea utilizării benzinei etilate, a scăzut mult și consumul de plumb la fabricarea tetraetilului.

Expunerea la risc. Sursa primară de plumb sunt zăcămintele metalifere neferoase. Concentrația relativ redusă a metalului (1-7%) face ca mineritul să nu constituie în țara noastră un potențial de risc semnificativ. Metalurgia neferoasă, avînd ca obiect extragerea plumbului din minereu, este o sursă redutabilă de intoxicație cu plumb. În secțiunile de aglomerare a minereului, topire în furnale, rafinare și electroliză, plumbul se află în atmosfera de lucru atît sub formă de vapori, cît și de particule solide dispersate. Recuperarea metalului din deșeurile cu conținut de plumb deseori este o sursă de intoxicație. Fabricarea acumulatorilor presupune utilizarea a circa 60% din producția mondială de plumb. Riscul de intoxicație apare atît în procesul de turnare a scheletului plăcilor (prin degajarea vaporilor de plumb), cît și la manipularea pastei cu conținut de miniu sau litargă, care umple în final orificiile scheletului metalic. În prezent, utilizarea plumbului la fabricarea acumulatorilor electrice a marcat o scădere semnificativă în favoarea tehnologiilor care nu mai folosesc acest metal. Fabricarea pigmentilor pe bază de plumb consumă aproximativ 13% din cantitatea totală de plumb pe plan mondial. Cei mai utilizați compuși sunt albul de plumb, sulfatul alb de plumb, cromatul de plumb galben, antimoniatul de plumb galben, oxicloriga de plumb galben. În industria de fabricare a maselor plastice se utilizează pigmenti cu conținut de plumb, dar și stearatul de plumb și ftalatul de plumb, ca stabilizatori. Plumbul se mai utilizează la producerea insecticidelor (arseniatul de plumb), la fabricarea pereților izolatori de zgomot și vibrații (în amestec cu diferite materi-

ale plastice). Expunerea este riscantă în operațiile de sudură și tăiere cu ajutorul arcului electric a pieselor de plumb sau a unor piese fabricate din alte metale, dar acoperite cu vopsele pe bază de plumb.

Temperatura înaltă, degajată în aceste operațiuni, generează importante cantități de plumb în atmosfera de muncă. Alte circumstanțe sunt producerea cablurilor telefonice, expunerea în sălile de tir, unde se degajă pulberi și fumuri cu conținut de plumb provenite din muniția detonată, instructorii de tir fiind cu deosebire expuși acestui risc. Utilizarea lubrifianților care conțin săruri organice de plumb, fabricarea și folosirea compușilor organici volatili de plumb ca antidetonanți, operațiunile de demolare a caselor vechi zugrăvite cu vopsele de plumb sunt alte circumstanțe. În reactoarele atomice, producerea ecranelor antiradiații ionizante, la repararea radiatoarelor de automobile, plumbul poate constitui un real factor de risc. Glazurarea în industria ceramică și fabricarea cristalurilor presupune, în funcție de tehnologie, expunere la plumb.

Unele operațiuni se efectuează în cadrul micilor ateliere aflate în apropierea locuinței, ateliere a căror supraveghere, din punct de vedere igienic, este adesea dificilă. Efectele adverse ale metalului se pot extinde și asupra membrilor de familie. Un exemplu ilustrativ este olăritul.

O simplă enunțare a unei profesii, loc de muncă sau proces tehnologic, în care se folosește plumbul, nu este suficientă pentru a stabili dimensiunile riscului. Cunoașterea condițiilor particulare de lucru și determinarea concentrației plumbului în atmosfera de lucru și pe obiectele din încăntă (mese, utilaje, pereți etc.) sunt indispensabile unei evaluări științifice fundamentate a riscului. Cu toate acestea, există posibilitatea unor subevaluări sau a unor supraevaluări a riscului. Dacă particulele cu conținut de plumb sunt mari și nu pătrund în zonele de absorbție de pe traseul aparatului respirator, riscul de intoxicație este minim, chiar și în prezența unor concentrații mari de metal. De asemenea, evaluări „în plus” se produc în prezența unor compuși insolubili netoxici (silicatul de plumb, sulfura de plumb).

Pe de altă parte, concentrațiile de plumb situate în jurul limitelor admise în mediul de muncă pot fi însoțite de apariția unor simptome alarmante de saturnism, în acest caz fiind vorba de un aport suplimentar de metal toxic pe cale digestivă (urmare a nerespectării normelor de igienă) sau pe cale cutanată, prin contactul tegumentelor direct cu compusul de plumb liposolubil (stearat sau flălat de plumb, tetraetil de plumb).

Prezența plumbului în mediul de viață obișnuit (apă, alimente, aer, sol) face din acest metal cel mai răspândit element neesențial. În anumite împrejurări, cantitățile de plumb din mediul de viață, care pătrund în organism, pot să creas-

că, depășind capacitatea de eliminare a organismului cu apariția consecutivă a simptomelor acute sau insidioase, care, complică stabilirea diagnosticului diferențial.

Dintre expunerile neprofesionale au devenit cunoscute și relativ frecvente următoarele împrejurări: consumul de băuturi acide (sucuri) păstrate în recipiente ceramice cu conținut de plumb; consumul de băuturi alcoolice distilate în instalații confecționate artizanal din material cu conținut înalt de plumb; consumul de vin păstrat în vase smălțuite, care, sub influența acidității vinului, eliberează plumb; ingestia vopselelor pe bază de plumb de pe pereții zugrăviți. În acest mod sunt intoxicați mai ales copiii. De remarcat faptul că frecvența cazurilor de intoxicație crește în cursul verii, perioadă în care se mărește aportul de vitamina D, care, la rândul său, argumentează absorbția intestinală a plumbului. Frecvența și gravitatea expunerii pe această cale sunt în relație și cu nivelul socio-economic al familiilor, și cu starea de nutriție și aportul alimentar de elemente esențiale, și cu unii factori genetici, și cu rezidența în preajma unor întreprinderi poluante, mai ales cu profil de metalurgie neferoasă. S-au evidențiat concentrații de plumb crescute în sângele copiilor rezidenți în preajma minelor de plumb. Uneori, contactului cu plumbul la locul de muncă i se adaugă una din aceste surse, agravând simptomatologia cronică sau favorizând precipitarea unor fenomene acute de intoxicație (colică saturnină). Utilizarea benzinei etilate a generat serioase probleme de sănătate publică prin cantitățile mari de plumb eliberate în atmosferă prin gazele de eșapament. Bernard menționează că un singur automobil care utilizează benzină etilată în cantitate de 1,5 g/l eliberează în atmosferă circa 2,5 kg plumb anual. Plumbul atmosferic poluează solul (mai ales de-a lungul șoselelor și pe străzi) și vegetația. Plantele sunt pășunate de vite, fapt ce conduce la creșterea conținutului de plumb în laptele de consum. Astfel se creează condiții de acumulare treptată a plumbului în diferite structuri ale sistemului nervos central, cu consecințe ireversibile (scăderea performanței intelectuale și tulburări de comportament).

În perioada anilor 1990-2010 s-a produs o creștere alarmantă a concentrației plumbului în atmosferă, creștere datorată utilizării benzinei etilate. În ultimele decenii s-a introdus benzina fără plumb, care a condus la o scădere importantă a poluării.

Plumbul este prezent în apa de băut provenită din rețelele de apă curentă. În anumite împrejurări se produc creșteri însemnate ale concentrației metalului, urmate de apariția cazurilor de „saturism de origine hidrică”. În mod obișnuit, plumbul se combină cu carbonatul de calciu din apă, formând carbonatul de plumb, care este insolubil și netoxic. În apa de băut săracă în săruri de cal-

ciu („apă moale”), plumbul rămâne nemodificat, producând efecte toxice asupra omului și animalelor. S-a constatat că morbiditatea cardiovasculară din zonele cu „apă moale” se datorează concentrației ridicate de plumb în apa potabilă.

Pe de altă parte, dacă timpul de contact dintre plumbul și apa din conducte este îndelungat, conținutul de plumb al apei de băut poate crește pînă la 700-1200 pg/l (concentrația admisă este de 50 pg/l). Cazuri de intoxicație cu plumb au fost descrise și în unele împrejurări rare: consumul de plante medicinale de proveniență exotică, recondiționarea unor încăperi din casele construite în secolul XIX, consumul de făină de porumb contaminată cu plumb, utilizarea gloanțelor de vânătoare și tirul, consumul de boia falsificată cu miniu de plumb.

Toxicocinetica

Căile de pătrundere a plumbului în organism sunt: calea respiratorie, calea digestivă și calea tegumentară. În mediul industrial, principala cale de pătrundere este cea respiratorie. Cantitatea reținută și absorbită la nivelul aparatului respirator depinde de forma fizică sub care se găsește plumbul în aer (vapori, pulberi), concentrația metalului în aer, solubilitatea compusului în apă, ritmul respirator, vîrstă și sex.

Rata de depunere a plumbului atmosferic în aparatul respirator este în medie de 40%, cu limitele între 30 și 85%. Dacă mărimea particulelor depășește 0,5 microni, doar o mică parte din cantitatea de plumb este reținută; în cazul particulelor sub 0,5 microni, cu cît acestea sunt mai mici, cu atît procentul de reținere este mai mare. Rata de depunere este cu atît mai mare, cu cît mai redus este ritmul respirator. La copil, volumul total de aer respirat, raportat la masa corporală, este mai mare; de aceea, rata de depunere a metalului este și ea mult mai mare. Studiile pe voluntari întreprinse de Chamberlain au demonstrat că reținerea particulelor cu dimensiunile sub un micron, provenite din gazele de eșapament, este de 35 %, la un ritm respirator de 15/minut.

Absorbția plumbului reținut în plămîni este deosebit de eficientă. Jumătate din cantitatea depusă se regăsește în sînge după 50 de ore. Restul se depune în țesuturi sau este eliminat. Respirarea continuă într-o încăpere cu o concentrație de plumb de 2 pg/m³ a dus la o absorbție zilnică pe cale respiratorie de 14 micrograme. Inhalarea continuă a aerului ce conține o cantitate de 1 pg/m³ (cantitate considerată normală) a condus la creșterea plumbemiei cu 1 pg/100 ml sînge. Acest raport între cantitatea inhalată și cea absorbită este valabil numai pentru expunerile moderate, sub 10 pg/m³ aer.

Calea de pătrundere digestivă este și ea posibilă în mediul profesional, intervenind mai ales atunci cînd nu sunt respectate normele de igienă la locul de

muncă (mâini nespălate, consum de alimente păstrate la locul de muncă, fumatul în timpul lucrului). Absorbția intestinală a plumbului se face prin mecanism de difuziune pasivă și prin mecanism de transport activ. Ca și în cazul calciului, transportul plumbului prin peretele intestinal este bidirecțional. O parte din cantitatea de plumb pătrunsă pe cale respiratorie este eliminată prin escalatorul mucociliar în faringe și apoi înghițită.

Plumbul din alimente se absoarbe pe cale intestinală în proporție de 10%. Când un compus de plumb pătrunde în tubul digestiv gol, în absența alimentelor, procentul de absorbție este mult mai mare (50%). La femei, absorbția pe cale digestivă este cu mult mai intensă.

Spre deosebire de absorbția pe cale pulmonară, care atinge uneori jumătate din plumbul depus, absorbția la nivel gastrointestinal este doar de 5-10% din plumbul ingerat. Restul de plumb este eliminat prin fecale sub formă de sulfură de plumb, rezultată din combinarea metalului cu hidrogenul sulfurat. Această absorbție devine mult mai intensă atunci când alimentația este săracă în calciu și fier și bogată în grăsimi. Calea de pătrundere gastrointestinală este mai frecventă la copii. La adulți, ea poate deveni decisivă doar în unele împrejurări, prin aportul suplimentar. Plumbul absorbit pe cale digestivă pătrunde în circulație și trece, parțial, în ficat, de unde se elimină prin bilă în intestin. În continuare, o parte se absoarbe din nou la nivelul mucoasei intestinale.

Calea cutanată de pătrundere este posibilă în cazul compușilor organici liposolubili (stearatul, naftenatul, tetraetilul și tetrametilul de plumb). Plumbul metalic nu se absoarbe prin piele.

Odată pătruns în sânge, plumbul are acces ușor la organele-țintă. Plumbul anorganic, spre deosebire de cel din combinațiile organice, nu este supus transformării metabolice în intestin și niciunui proces de detoxifiere în ficat. După absorbție, plumbul ajunge în sânge, unde circulă fixat pe hematii în proporție de 90%. Restul rămâne în plasmă, fixat de liganți încă insuficient cunoscuți. În hematii, plumbul se fixează atât pe hemoglobină, cât și pe membrană. Concentrația plumbului din plasmă este în echilibru și cu cea din hematii, și cu cea din țesuturile moi. În consecință, nivelul plumbemiei nu oglindește aportul de plumb total din organism. Plumbemia este „o valoare rezultantă” și reprezintă, de fapt, nivelul echilibrului stabilit într-un anumit moment între cantitățile de plumb: absorbită, depusă primar în organe, mobilizată din depozite și eliminată din organism.

Calea principală de eliminare a plumbului este cea prin urină și mai puțin prin bilă, secrețiile gastrointestinale, transpirație și fanere. Și totuși, concentrația de plumb în bilă este de circa 10 ori mai mare decât cea din urină. În mare parte,

plumbul excretat pe cale biliară este reabsorbit la nivelul intestinelor, pentru a fi, în final, excretat pe cale urinară. Excreția renală a plumbului se face prin filtrare glomerulară urmată de reabsorbție tubulară, dar și prin secreție la nivelul tubilor. Acest din urmă mecanism intervine în cazurile de plumbemie de grad înalt, consecutivă expunerilor profesionale ridicate.

Cantitatea normală de plumb stocată în organe oscilează între 100 și 400 mg, cea mai mare parte fiind depozitată în oase. Studii de toxicocinetică sugerează un model cu trei compartimente, care explică distribuția plumbului în organism:

- *Primul compartiment* – sângele. La adulți, el conține 1,7-2 mg Pb. Perioada de înjumătățire a plumbului din sânge este de aproximativ 35 de zile, cu mari variații individuale. Nivelul plumbului în sânge este în relație directă, pe de o parte, cu cantitatea de plumb absorbită, iar pe de altă parte, cu intensitatea eliminărilor urinare și cu cinetica pătrunderii în celelalte compartimente.

- *Al doilea compartiment* – țesuturile moi, care conțin în total 0,3-0,9 mg plumb. Perioada de înjumătățire a metalului la nivelul acestui compartiment este de 40 de zile.

- *Al treilea compartiment* – țesutul osos, care conține cea mai mare parte din cantitatea de plumb depozitată în organism. Perioada de înjumătățire a plumbului la nivelul țesutului osos este de aproximativ 7 ani.

În general, creșterea cantității de plumb absorbite conduce la mărirea cantității de plumb eliminate (cea mai mare parte – prin urină). De regulă, cantitatea eliminată este însă mai mică decât cea absorbită. Diferența dintre cantitatea pătrunsă în organism și cea eliminată se acumulează. O creștere ușoară a concentrației plumbului în țesuturile moi și în sânge este compatibilă cu o bună stare de sănătate. Peste un anumit nivel al plumbului în țesuturi apar fenomene de intoxicație. Acest nivel critic, la care „cantitatea se transformă în calitate”, variază de la un individ la altul, în funcție de factorii genetici și dobîndiți.

Din punct de vedere farmacocinetic, cele trei compartimente sunt: 1) compartimentul de schimb rapid – sângele și țesuturile moi; 2) compartimentul de schimb cu mobilitate intermediară – pielea și mușchii; 3) compartimentul stabil – scheletul.

Acest compartiment se împarte, din punctul de vedere al cineticii plumbului, în două subcompartimente: a) măduva osoasă și țesutul osos trabecular, în care plumbul depus este totuși relativ ușor mobilizabil; b) compacta osoasă și dentina cu conținut de plumb foarte stabil. Activitatea biologică și agresivitatea toxicului sunt diferite în cele trei compartimente.

Deși constituie doar 2% din plumbul total, fracțiunea de plumb sangvin (cea mai ușor mobilizabilă) este și cea mai activă din punct de vedere biologic. La

rîndul său, plumbul plasmatic (legat de proteine), care reprezintă doar 1% din plumbul sangvin total, constituie, de fapt, vehiculul cu care plumbul ajunge în diferitele organe-țintă. Avînd în vedere că plumbul părăsește relativ rapid sîngele, în condițiile unei absorbții constante, între plumbul din sînge și cel din țesuturi se stabilește un echilibru. S-a estimat că jumătate din cantitatea de plumb absorbită în condiții de expunere constantă este excretată rapid, în aproximativ trei săptămîni. Din acest motiv, nivelul plumbemiei este reprezentativ doar pentru cantitatea de metal absorbită recent, și nu pentru absorbțiile mai vechi. Cu alte cuvinte, determinarea concentrației plumbului în sînge nu este un indice fidel al încărcăturii generale a organismului cu plumb.

În prezent se fac încercări în vederea stabilirii unui indice integrat al expunerii cumulative, care ar putea evalua relația doză-răspuns în cadrul studiilor epidemiologice.

Plumbul poate trece de la mamă la făt pe cale placentară, iar după naștere – la copil, prin laptele matern. În timpul gravidității, cantitatea de plumb circulant poate crește și prin mobilizarea lui din țesutul osos, chiar și în cazul unor expuneri în trecut. O așa-numită „expunere endogenă” poate apărea și la muncitorii care au întrerupt cu mult timp în urmă contactul cu toxicul, prin mobilizare din oase (în timpul virozelor respiratorii, administrarea parathormonilor, stările de acidoză, scăderea cantității de calciu în alimentație). Rezultă că depunerea stabilă de plumb în compacta oaselor are semnificația unei adevărate detoxifieri, pentru că scade concentrația plumbului biologic activ din circulație și țesuturile moi.

Toxicodinamica

Plumbul este un toxic citoplasmatic general, care acționează mai mult prin mecanisme enzimaticе, îndeosebi prin inhibiție enzimatică. Fiind un element puternic electropozitiv, plumbul are o afinitate deosebită pentru grupările sulfhidril (SH) ale componentei proteice a enzimelor. Pe lângă aceasta, efectul său inhibitor se datorează și deplasării din metaloenzime a altor ioni ai metalelor, care sunt biologic activi.

Sunt inhibitate astfel:

- a) enzimele participante la lanțul biosintezei hemului (ALA-dehidraza, fierchelataza);
- b) piridin-5-nucleotidaza din membrana eritrocitară, cu afectarea stabilității membranare;
- c) plumbul interferează cu activitatea ATP-azei Na/K dependente, avînd drept consecințe: scăderea perioadei de viață a eritrocitelor, hemoliza, efectele toxice asupra rinichiului și hipertensiunea arterială;

d) plumbul interferează și cu acizii nucleici (ARN și ADN) prin mecanisme doar parțial cunoscute în prezent.

Alte efecte ale plumbului:

– acțiunea competitivă cu ionii de calciu la nivelul mai multor sisteme biologice;

– interferența cu metabolismul altor elemente esențiale;

– provocarea stresului oxidativ;

– interacțiunea cu sistemele de neurotransmitere sinaptică (sistemele colinergic, noradrenergic, dopaminergic);

– interferența cu sinteza eicosanoidelor;

– interferența cu metabolismul 1,25-dihidroxitaminei D;

– interferența cu activitatea pseudocolinesterazei.

Este posibil să existe și alte mecanisme de acțiune, cercetările în această direcție fiind în curs de desfășurare.

Deși se cunoaște că plumbul interferează cu numeroase procese biochimice, nu se cunoaște cu exactitate în ce măsură toate aceste interferențe au sau nu au consecințe clinice semnificative.

Efectul acțiunii plumbului asupra eritropoiezei

Plumbul afectează desfășurarea normală a eritropoiezei prin inhibarea sintezei hemului din eritroblastele măduvei osoase. Este vorba de o succesiune a reacțiilor enzimatică: unele au loc în mitocondrii, iar altele – în citoplasmă. Plumbul blochează activitatea unora dintre enzimele lanțului de biosinteză a hemului: ALA-dehidraza, coproporfirinogen-oxidaza, hemsintetaza (fierchelataza), PBG-dezaminaza. Gradul de inhibiție diferă de la o enzimă la alta, fiind în relație cu structura enzimei și cantitatea de plumb. Este demonstrat faptul că ALA-dehidraza și hemsintetaza sunt cel mai intens afectate. Este posibilă și intervenția unor mecanisme compensatorii, cum ar fi intensificarea activității hemsintetazei prin mecanism de feed-back generat de scăderea cantității de hem. Pe de altă parte, există un polimorfism structural al ALA-dehidrazei, cu 3 izoenzime fenotipice distincte: ALA-dehidraza 1-1, ALA-dehidraza 1-2 și ALA-dehidraza 2-2. S-a constatat că la indivizii care posedă fenotipul ALA-dehidraza 2-2 efectele toxice ale plumbului sunt mai intense. Acest fapt explică în bună măsură sensibilitatea individuală diferită la acțiunea plumbului.

Consecințele afectării activității enzimelor din lanțul sintezei hemului sunt: creșterea nivelului ALA în sânge și a eliminării sale în urină; creșterea nivelului coproporfirinogenului III în hematii și a coproporfirinei în urină; creșterea cantității de protoporfirină IX în hematii prin neutilizarea acesteia în sinteza hemului (fierul nu se încorporează în protoporfirina IX); creșterea nivelului porfobilin-

nogenului și uroporfirinei în urină; creșterea nivelului fierului seric total prin neutilizarea acestuia în sinteza hemului și prin hemoliză.

Modificările morfologice ale precursorilor hematiilor, detectabile prin puncție sternală, sunt: creșterea numărului de megaloblaste, apariția eritroblastelor polipoidice și a eritroblastelor cu granulații bazofile. Granulațiile bazofile sunt particule de acid ribonucleic (ribozomi sau ARN-mesager), ce apar în urma inhibiției piridin-5-nucleotidazei.

O parte din plumbul circulant se fixează pe membrana eritrocitelor, producând inhibiția glucozo-6-fosfatdehidrogenazei membranare, care are drept consecințe creșterea fragilității mecanice a eritrocitelor și scăderea duratei de viață a acestora.

Efectul acțiunii plumbului asupra tensiunii arteriale și a funcției renale

Rinichii fac parte din organele-țintă majore ale acțiunii plumbului. În expunerile profesionale, țesutul renal concentrează mari cantități de metal. În opinia unor autori, aici are loc și sinteza ALA. Unele efecte asupra rinichiului au fost descrise de Olivier încă în anul 1902. Ulterior, în favoarea existenței acestor efecte au fost aduse argumente epidemiologice, experimentale și clinice. Studiile lui Seleman și Cooper demonstrează un exces de mortalitate prin afecțiuni renale la muncitorii din topitoriile de plumb. A fost stabilită o relație certă între incidența la adulți a nefropatiei cronice și episoadele de intoxicație acută cu plumb în copilărie. S-a stabilit o relație cauză-efect între incidența afecțiunilor renale și consumul de alcool cu conținut ridicat de plumb în unele zone din nordul SUA.

Experimentele au demonstrat că administrarea de plumb la animalele tinere a condus la scăderea ratei filtrării glomerulare și la creșterea semnificativă a presiunii arteriale și a concentrației enzimelor în urină.

Din punct de vedere clinico-funcțional, au fost descrise două tipuri de nefrotoxicitate a plumbului: acută și cronică.

• *Nefrotoxicitatea acută* se manifestă prin modificări morfologice și funcționale cantonate la nivelul tubilor renali proximali, având drept consecință scăderea transportului transtubular, cu hiperaminoacidurie, glucozurie și alterarea transportului transtubular al ionilor. Aceste modificări sunt consecința efectului plumbului asupra funcției respiratorii a mitocondriilor și a fosforilării oxidative din celulele tubilor proximali. Lucrările experimentale ale lui Crețeanu și Ossian au relevat o creștere a N-acetil-7-glucozaminidazei (NAG) și a aminoacizilor în urină, creștere care s-a dovedit mai accentuată în condițiile expunerii concomitente la plumb și cadmiu. Atât pe biopsiile renale prelevate de la om, cât și în experimentele pe animale au fost demonstrate modificări ultrastructurale

ale mitocondriilor. Modificarea caracteristică acțiunii plumbului este apariția unor incluziuni intranucleare cu structură fibrilară, formate dintr-un complex plumb-proteină. Formarea incluziunilor reduce concentrația citoplasmatică a plumbului, epitelul tubular rămânând viabil chiar și în condiții de funcționalitate scăzută. La agresiunea exercitată de metal, incluziunile intranucleare formează un mecanism de protecție a celulelor tubulare. Sub acțiunea substanțelor chela-toare, structura fibrilară a incluziunilor dispare.

• *Nefrotoxicitatea cronică* este consecința cronicizării nefropatiei acute sau a dezvoltării progresive a nefropatiei cronice care evoluează spre insuficiență renală. Odată cu avansarea nefropatiei, apar atrofia tubulară și fibroza interstițială. Treptat, corpusculii intranucleari dispar, fapt ce adevărește cedarea mecanismelor de protecție a structurilor nefronului. În fazele avansate ale nefropatiei, fibrozei interstițiale i se asociază scăderea ratei filtrării glomerulare și creșterea concentrației azotului în ser. La om, evoluția nefropatiei acute spre cronicizare nu a fost demonstrată cu claritate, fiind cunoscută cu certitudine doar pe modele experimentale.

A fost pusă în evidență dereglarea sintezei eicosanoidelor în țesutul renal, aceasta fiind una din posibilele cauze ale hipertensiunii arteriale la subiecții expuși la plumb. În hipertensiunea arterială scade producerea de PGE și G-keto-prostaglandină F (cu acțiune vasodilatatoare) și crește producerea de tromboxan (cu acțiune vasoconstrictoare). Depleția de prostaglandine crește retenția de sodiu și intensifică răspunsul presor la angiotensina II și vasopresină. Cu alte cuvinte, plumbul poate produce modificări ale metabolismului renal al eicosanoidelor, ca și în hipertensiunea arterială esențială. Un argument în favoarea intervenției mecanismului vascular în apariția nefropatiei plumbice este și scăderea calicreinei în urină, ca și în hipertensiunea arterială esențială.

S-a evidențiat acțiunea plumbului asupra lanțului renină-angiotensină-aldosteron, cu creșterea activității reninei plasmatice, angiotensinei și enzimei de conversie.

Subliniem faptul că efectele acțiunii plumbului asupra excreției eicosanoidelor în urină este detectabil chiar și în condițiile în care nu sunt prezente alte modificări biologice sau biotoxicologice. Aceste efecte timpurii sugerează că în stadiile precoce ale nefropatiei există, pe lângă afectarea tubulară, și un impact asupra vaselor glomerulare.

Acțiunea plumbului asupra metabolismului ADN și ARN provoacă creșterea eliminărilor de acid N-aminoizobutiric (ABA) în urină. ABA este un produs al degradării timidinei – un constituent al ADN și ARN. Această constatare sugerează explicații privind creșterea incidenței tumorilor renale la muncitorii expuși la plumb.

Evoluția în timp a nefropatiei are trei faze.

Faza 1 derulează în expunerile cu durată sub un an și se caracterizează prin apariția incluziunilor intranucleare fără atingere funcțională renală.

Faza 2 se instalează după 4-5 ani de expunere și se caracterizează prin pierderea capacității celulelor tubulare de a forma incluziuni, iar excreția plumbului din rinichi este mai redusă; începe să se constituie fibroza interstițială, cu păstrarea funcției renale.

Faza 3 apare după mai mulți ani de expunere și se caracterizează prin semne de insuficiență renală progresivă.

Alte efecte ale acțiunii plumbului la nivelul rinichilor

Efectul asupra metabolismului vitaminei D. În condiții fiziologice, sinteza vitaminei D necesită o hidroxilază prezentă în rinichi, care transformă hidroxitaminală D în 1,25-dihidroxitaminală D, care, la rândul său, facilitează absorbția calciului la nivelul intestinului. Plumbul are efect inhibitor asupra hidroxilazei, care prezidează formarea vitaminei D. Efectele asupra metabolismului vitaminei D apar la niveluri mai joase ale plumbului în sânge, decât cele care alterează alți biomarkeri ai nefrotoxicității.

Plumbul reduce excreția de acid uric în urină, cu creșterea consecutivă a concentrației acidului uric în sânge. Nivelul plumburiei provocate este mai mare la pacienții cu gută care au nefropatie.

S-a demonstrat faptul că plumbul alterează receptivitatea musculaturii netede a vaselor față de stimulii vasoactivi, cu creșterea consecutivă a răspunsului la stimularea alfa-2-adrenoreceptorilor colinergici și dopaminergici cardiaci și vascolari. A fost marcată și o depresie parasimpatică, care, după Bockelmann, este dependentă de timpul de expunere.

Relația dintre concentrația plumbului în sânge și tensiunea arterială depinde de doză. În expuneri mici, persoanele afectate pot avea o activitate reninică plasmatică crescută. În expunerile severe, cronice, activitatea reninei plasmatice poate fi normală sau chiar scăzută.

Plumbul poate altera funcțiile legate de calciu ale musculaturii netede vasculare, prin scăderea ATP-azei și stimularea pompei Na/Ca.

Un mare număr de lucrări epidemiologice, întreprinse mai ales în SUA și Anglia, au demonstrat o relație statistic semnificativă între concentrația plumbului în sânge și valorile tensiunii arteriale. Aceasta este valabilă mai ales la bărbații între 40 și 59 de ani. Corelația este mai strânsă în cazul tensiunii arteriale sistolice. Relația dintre nivelul plumbului și tensiunea arterială este încă în dezbatere, rămânând o problemă de sănătate publică.

Efectele asupra reproducerii. Relația dintre nivelul plumbului și reproduce-

re a fost cert dovedită în lucrările experimentale pe animale – atât la masculi, cât și la femele. La om, efectul este doar sugerat de reducerea numărului de nașteri în familiile expuse la plumb, de creșterea numărului nașterilor premature, de ruptura prematură a membranei amniotice și de modificările spermatozoizilor (mobilitate, morfologie, densitate). La scăderea concentrației plumbului și a zincoproporfirinei în sânge, s-a constatat chiar o îmbunătățire a parametrilor spermatogenezei.

Mai multe lucrări cu caracter epidemiologic evidențiază o creștere semnificativă a riscului apariției anomaliilor cardiovasculare congenitale la nou-născuți, părinții cărora au fost expuși la cantități importante de plumb. Deocamdată, rezultatele sunt controversate și necesită studii pe om.

Plumbul și carcinogeneza. Efectul cancerigen al plumbului este sugerat de lucrările experimentale care au dovedit stimularea de către plumb a proliferării celulelor tubilor renali. La administrarea substanțelor cancerigene (N-etil-N-hidroxi-etilnitrozamina), plumbul crește incidența tumorilor renale. În acest caz, plumbul acționează ca „promotor”. Unele studii epidemiologice, însă, au furnizat rezultate contradictorii.

Relația dintre plumb și metabolismul unor elemente esențiale

• *Relația plumb-calcium.* Relația dintre plumb și calciu a fost demonstrată la nivelul mai multor compartimente ale organismului cu rol în menținerea homeostaziei calciului. La nivelul intestinului s-a demonstrat o relație antagonică certă între plumb și calciu, plumbul inhibând absorbția și eliminarea ionilor de calciu. La nivelul țesutului osos, plumbul perturbă mecanismele complexe care prezidează procesele de depunere și mobilizare a calciului. Astfel, plumbul inhibă osteocalcina (o proteină care leagă calciul) cu rol esențial în procesele de mineralizare și de resorbție osoasă. Interconexiunea dintre vitamina D și metabolismul calciului, magneziului și fosforului constituie de asemenea o posibilă „zonă de atac” a plumbului. Este cunoscut rolul stimulator al vitaminei D în absorbția intestinală a calciului, dar și a unor metale toxice, cum sunt plumbul și cadmiul. În acest context, plumbul interferează cu metabolismul normal al vitaminei D prin blocarea sintezei renale a 1,25-dihidroxitamini D. Un șir de lucrări clinice, experimentale și cu caracter epidemiologic constată o creștere a eliminărilor de calciu prin urină. Hipercalciuria poate fi însoțită de o scădere a concentrației calciului în sânge. Eliminarea crescută de calciu prin urină se explică prin faptul că atât calciul, cât și plumbul sunt resorbiți la nivelul aceluiași segment tubular renal, iar plumbul competiționează cu calciul în acest proces de reabsorbție. La aceasta se adaugă și inhibiția de către plumb a ATP-azei Na/K la

nivelul celulelor tubulare renale, de a căror bună funcționare depinde resorbția calciului.

• *Relația plumb-cupru.* Experimental s-a dovedit că plumbul induce o deficiență de cupru, ce se manifestă prin nivelul scăzut al cupremiei și un grad variat de inhibare a activității ceruloplasminei, dependentă de cupru. În condiții experimentale, Tefas și Ossian au demonstrat o scădere a cupremiei și a concentrației zincului în ser. Această constatare ar putea explica unele dintre manifestările clinice ale expunerii omului la acțiunea plumbului. Perturbări ale concentrației acestor elemente esențiale au fost observate la nivelul creierului în experimentele pe animale, întreprinse de Anca și Ossian. Pe de altă parte, Victory demonstrează că deficiența alimentară în cupru, zinc, calciu și fier favorizează încărcarea organismului cu plumb, și invers. Nivelul crescut de cupru protejează organismul de acțiunea toxică a plumbului.

• *Relația plumb-zinc.* Dereglarea metabolismului zincului a fost evidențiată în experimente pe animale. Ea se manifestă prin scăderea pe termen lung a concentrației zincului în ser. În condiții experimentale este cunoscut efectul protector al zincului față de toxicitatea plumbului, efect exprimat prin reducerea concentrației plumbului în sânge, ficat și rinichi, scăderea eliminării ALA prin urină, scăderea PPL, atenuarea inhibiției ALAD. Efectul protector se datorează, pe de o parte, unui mecanism competitiv între cele două metale la nivelul absorbției lor intestinale, iar pe de altă parte, competiției la nivelul enzimei NAD. Deficitul alimentar de zinc provoacă o acumulare a plumbului mai ales în sânge, țesutul osos, cerebel și hipocamp, precum și o perturbare în distribuția tisulară a plumbului. Plumbul concurează cu zincul la nivelul plăcii neuromusculare, iar efectele sale neurotoxice ar putea fi explicate și prin dislocarea zincului la acest nivel. Unii cercetători afirmă că scăderea indusă de plumb a vitezei de conducere motorie în fibrele nervoase lente a nervului median se datorează tot unui mecanism competitiv între plumb și zinc.

Plumbul și funcția glandei tiroide. Acțiunea plumbului diminuează captarea iodului la nivelul tiroidei, cu scăderea nivelului tiroxinei în ser. Unii autori, însă, nu evidențiază modificări ale nivelului tiroxinei în cazul unor plumbemii sub 60 micrograme%. Pe de altă parte, s-a constatat că hipertiroidismul poate produce mobilizarea plumbului depozitat în oase, conducând la apariția fenomenelor clinice de intoxicație.

Plumbul și funcția sistemului imunitar. Mai multe lucrări cu caracter experimental și clinic au demonstrat impactul plumbului asupra sistemului imunitar. S-a înregistrat scăderea concentrației limfocitelor L și a numărului total al limfocitelor, monocitelor și granulocitelor la muncitorii expuși acțiunii plumbului.

Simptomatologie clinică

Amploarea și intensitatea simptomelor clinice variază de la un caz la altul, fiind în relație reciprocă cu vechimea și intensitatea expunerii, precum și cu o multitudine de factori individuali genetici, comportamentali sau de comorbiditate.

În prezent, manifestările acute ale intoxicației în mediul industrial sunt rare, deoarece sunt aplicate măsuri preventive tehnice și medicale, care permit reducerea semnificativă a expunerii. Cazurile care mai apar uneori pun probleme reale privind stabilirea diagnosticului diferențial, în mod special la muncitorii proveniți din locuri de muncă unde expunerea la plumb nu este cunoscută sau este neglijată.

Principalele forme ale manifestărilor acute sunt: colica saturnină și encefalopatia acută saturnină.

Colica saturnină poate apărea brusc sau pe fondul unor manifestări asteno-nevrotice sau dispeptice. Colica se caracterizează prin dureri de mare intensitate difuze în întregul abdomen sau localizate periombilical, cu iradiere în regiunea lombară. Adesea, bolnavul este nevoit să ia poziția „cocoș de pușcă”. Durerile cedează la presiunea profundă a abdomenului, ceea ce deosebește colica saturnină de colicile abdominale de altă origine. Abdomenul este normal sau ușor excavat și nu prezintă contractură sau apărare musculară. La palpate se constată sensibilitate periombilicală, epigastrică sau pe cadrul colic. Constipația anticipează sau însoțește cu regularitate durerile, este tenace și nu cedează la medicația simptomatică uzuală. Alte acuze sugestive însoțitoare sunt: anorexia, grețurile, vărsăturile și foarte rar diareea. Este posibilă și creșterea valorilor tensiunii arteriale, care revine la normal după încetarea durerilor, consecutiv terapiei chelatoare.

Oliguria, leucocitoza cu neutrofilie, creșterea nivelului ureei în ser pot apărea în cursul colicilor. Radiologic, se constată modificări de tonus la nivelul tubului gastrointestinal, segmentele spastice alternând cu cele atone, realizând aspectul de imagini hidroaerice. Durerile sunt persistente și nu cedează la terapia antispastică obișnuită. Expunerea la plumb anorganic nu provoacă modificări în ficat. Doar stearatul și naftenatul de plumb au provocat modificări biochimice caracteristice suferinței hepatice. În cursul colicii sunt alterate testele de expunere la plumb și cele de efect biologic.

Encefalopatia acută saturnină se întâlnește foarte rar în mediul industrial.

Encefalopatia începe printr-o stare de dezorientare, stupoare, tulburări de vedere, pareze ale nervilor cranieni. Aceste fenomene se instalează, de obicei, după o perioadă prodromală, caracterizată prin cefalee intensă, insomnie, stare de agitație, tremor generalizat. Urmează delir cu halucinații și stare de agitație. Bolnavul poate deveni violent, agresiv. Se pot instala convulsii (de obicei, de tip jacksonian). În continuare pot surveni coma și decesul.

Examenul obiectiv pune în evidență tremor și hiperreflectivitate osteotendinoasă. La examinarea fundului ochiului se constată edem și stază papilară, spasm arterial. Sunt posibile și hemoragiile retiniene. Valorile plumbului în sânge și în urină, ALAU, CPU sunt mult crescute.

După amendarea fenomenelor acute, bolnavul poate să rămână cu sechele: deficit intelectual cu diminuarea memoriei și a simțului critic, sindrom Korsakoff, hemiplegie, monoplegie, semne de atingere a unor nervi cranieni (optic, laringian).

Forma cronică a intoxicației cu plumb se caracterizează printr-un complex de simptome care cuprinde semne astenonevrotice, digestive, semne din partea sistemului nervos central și periferic și ale sindromului anemic.

Semnele astenonevrotice sunt nespecifice, apar timpuriu și pot fi trecute cu vederea atât de persoana expusă, cât și de medicul neavizat. Se caracterizează prin cefalee, amețeli, astenie, fatigabilitate, modificări de comportament, insomnie, somnolență în cursul zilei, scăderea memoriei, inapetență, scăderea libidoului, parestezii la nivelul membrelor.

Sindromul digestiv se caracterizează prin semne dispeptice cel mai adesea nesistematizate: jenă epigastrică, constipație, balonări, sașietate precoce, gust metalic. În condițiile unei expuneri mari, pe acest fond dispeptic nespecific poate să apară colica saturnină.

La nivelul marginii libere a gingiei poate să apară lizereul gingival cenușiu (lizereul Burton). Acesta constă dintr-o dungă albastră-cenușie, destul de net delimitată, cu lățimea de 1-2 mm, situată în jurul coletului dentar, cu precădere în dreptul premolarilor, incisivilor și caninilor inferiori, atât pe fața jugală, cât și pe cea linguală a gingiilor. Apariția lizereului se explică prin formarea sulfurii de plumb din hidrogenul sulfurat (rezultat din descompunerea resturilor alimentare din cavitatea bucală) și plumbul din capilarele gingivale. Sulfura de plumb se depune pe peretele capilarelor, dându-le o culoare cenușie, vizibilă prin transparența mucoasei gingivale. Prezența lizereului este condiționată de nivelul plumbemiei (care trebuie să fie de peste 50 pg%) și o igienă bucală deficitară. Subliniem faptul că absența lizereului nu exclude expunerea, iar prezența sa nu este un semn obligatoriu al intoxicației. După încetarea expunerii, lizereul dispare treptat. Lizereul gingival trebuie diferențiat de lizereul produs de alte metale (mercur, cadmiu, bismut, argint) și de gingivita tartrică produsă de tartrul depus pe dinți și pe marginea decolată a gingiei.

Sindromul afectării SNC este consecința acțiunii plumbului asupra sistemului nervos central și periferic. Unii autori includ manifestările cronice ale acțiunii plumbului asupra SNC în termenul *encefalopatie cronică*. Sindromul se

caracterizează prin alterarea acuității vizuale, dereglări psihomotorii, psihologice și de comportament. Dereglările de comportament au putut fi reproduse în experimente pe animale, dovedindu-se relația cu doza, timpul de expunere și vârsta animalului. Tulburările funcțiilor cognitive, ale memoriei și cele locomotorii pot fi reversibile, dacă expunerea se întrerupe în stadiile inițiale ale intoxicației. Unele cercetări avansează ideea că bolile neurologice grave, ca scleroza laterală amiotrofică și boala Parkinson, ar avea ca posibil agent etiologic și expunerea la plumb. Trebuie notat faptul că la copii tulburările de comportament apar la expuneri joase și valori ale plumbemiei foarte apropiate de cele normale.

Formele tipice de manifestare a acțiunii plumbului asupra sistemului nervos periferic sunt paralizia și pareza de nerv radial. Acestea debutează insidios prin senzație de slăbiciune la nivelul mâinilor, neîndemânare, furnicături. Paralizia interesează extensorul comun al degetelor, fără ca, la început, să fie atins extensorul propriu al indexului și extensorul propriu al degetului V. Dacă i se cere bolnavului să ridice degetele, el nu poate ridica decât indexul și degetul V („face coarne”). Cu timpul, paralizia progresează, mâna cade în unghi drept, degetele sunt flectate pe metacarp.

Este posibilă atingerea și a altor nervi periferici: a) paralizia nervului peronier, determinată de paralizia antero-externă a gambei; b) paralizia nervului laringian, însoțită de afonie, iar asocierea ei cu paralizia antebrațului este un semn ce confirmă supoziția originii toxice a paraliziei; c) paralizia plexului brahial; d) scăderea auzului, cauzată de un proces de demielinizare a nervului acustic.

Sindromul pseudoreumatic se caracterizează prin dureri poliarticulare, mai pronunțate la nivelul articulațiilor membrelor inferioare. Artralgiile nu au legătură cu schimbările meteorologice și nu sunt însoțite de modificări obiective articulare. Presiunea locală ameliorează durerea, iar mișcărilor le accentuează. Modificări radiologice locale nu s-au evidențiat.

Clinic, *sindromul anemic* se manifestă prin paloare cu caracter particular – un amestec de palori date de scăderea hemoglobinei, hemoliză și constricția arteriolară, din care rezultă aspectul descris sub forma de „facies saturnin”.

EXAMINĂRI DE LABORATOR

Examinările de laborator pun în evidență în primul rând expunerea la plumb și efectele ei asupra biosintezei hemului.

Teste de expunere. Aceste teste indică doar faptul că organismul este expus la plumb, adică există un risc, mai mare sau mai mic, de apariție a unor efecte nocive. Ele nu atestă o acțiune nocivă a plumbului asupra unui sistem sau organ.

• **Plumbemia** – nivelul cantitativ al plumbului în sînge. Se măsoară în pg/100 ml sînge sau în pmol/l. În prezent, cel mai bun test de expunere este considerat indicatorul de referință, utilizat în monitorizarea biologică a persoanelor expuse profesional, dar și a populației generale fără expunere ocupațională, dar care este expusă la plumb provenit din factorii mediului extern (apă de băut, aer atmosferic, alimente etc.). Concentrația plumbului în sînge nu reprezintă în sine gradul expunerii, ci nivelul echilibrului stabilit în sînge între plumbul absorbit, cel reținut și cel eliminat. Cînd absorbția este constantă pe o perioadă mai lungă, nivelul plumbului în sînge reflectă fidel expunerea la momentul respectiv. Dacă însă cantitatea de plumb absorbită se modifică în plus sau în minus, nivelul plumbemiei se schimbă după cîteva săptămîni, echilibrîndu-se din nou. După întreruperea definitivă a expunerii, concentrația plumbului în sînge scade în mod lent, revenind la valori normale cu atît mai tîrziu, cu cît încărcarea organismului a fost mai mare. Nivelul plumbului în sînge nu este un indicator al încărcării organismului și nu reflectă cantitatea reală de plumb din organism. Lipsa corelației dintre nivelul plumbului în sînge și încărcarea cu plumb a fost observată și de unii autori, care evidențiază plumburia provocată crescută la subiecții expuși cu nivelul plumbului în sînge în limite tolerabile. Mai mult, un muncitor expus poate avea plumbemie normală chiar dacă s-au evidențiat deja perturbări în sinteza hemului.

Cunoașterea nivelului plumbului în sînge este deosebit de importantă în vederea stabilirii momentului schimbării locului de muncă. Întreruperea expunerii se face la o plumbemie de 60 pg/100 ml. În perioada întreruperii expunerii, în care muncitorul va lucra într-un loc de muncă fără expunere la plumb, nivelul plumbului în sînge se va determina la un interval de două luni pînă la scăderea plumbemiei sub valoarea de 40 pg/100 ml. În caz de intoxicație severă, analizele se vor face mai des, perioadele fiind stabilite de specialistul în medicina muncii.

Susceptibilitatea individuală, care depinde de o multitudine de factori endogeni, comportamentali și de mediu, este foarte importantă în determinarea concentrației pentru fiecare individ în parte.

La populația neexpusă profesional, nivelul plumbului în sînge variază în funcție de zona geografică, sex (mai ridicat la bărbați decît la femei), mediu – urban sau rural (mai ridicat la populația urbană).

Nivelul așa-zis normal al plumbului în sînge, măsurat la populația neexpusă, este sub 20 pg/100 ml. Recent, a fost sugerată ideea că nivelul plumbemiei ar fi mai bine să se exprime la volum de hematii, avînd în vedere că 95% din plumbul sangvin este fixat pe hematii. Este posibil ca în viitor să se dozeze separat plumbul din plasmă, care reprezintă, de fapt, plumbul difuzibil în țesuturi.

Respectarea cu rigurozitate a tehnicii de recoltare, cu luarea tuturor măsurilor pentru evitarea poluării probelor, este o condiție obligatorie în obținerea unor rezultate valide. Încăperea în care se face recoltarea singelui trebuie să fie lipsită de urme de plumb atît în aer, cît și pe suprafețele obiectelor (mobilier, instrumente). Acele și vasele de recoltare trebuie să fie corect demetalizate și uscate, iar reactivii utilizați să fie de înaltă puritate și verificați înainte de utilizare. Suprafața tegumentelor trebuie să fie bine curățată cu apă bidistilată. În evaluarea rezultatelor e obligatorie cunoașterea timpului scurs de la ultima cură de chelare. Metoda optimă de dozare este spectrofotometria în absorbție atomică cu atomizare în cuptor de grafit.

• **Plumburia** – un test de expunere cu avantaj în obținerea facilă a eșantionului de analizat. Determinarea se face pe spot de urină (fracțiune urinară eliminată cu ocazia unei singure micțiuni) sau din urina recoltată timp de 24 de ore. Se recomandă raportarea cantității de plumb măsurată la un gram de creatinină sau corijarea nivelului plumbului în urină. În felul acesta se atenuează variațiile importante ale eliminărilor de plumb, variații ce țin de debitul urinar fluctuant de-a lungul zilei. Plumburia este un indicator mai puțin valabil decît plumbemia datorită variațiilor mari în funcție de expunerea recentă și ingestia de lichide. În interpretarea rezultatelor trebuie să se țină seama de aceleași precauții ca în cazul plumbemiei. S-a constatat o slabă corelație între plumburie și plumbemie la nivel de individ, raportul dintre cele două valori variind foarte mult în timp. Dacă interpretarea se face la nivel de grup, între cele două valori există totuși o corelație pozitivă.

Plumburia normală este sub 50 pg/g creatinină. Se consideră excesivă o plumburie de peste 150 pg/g creatinină. Această valoare a plumburiei ar corespunde unei plumbemii de aproximativ 60 pg/100 ml.

• Determinarea concentrației plumbului în firul de păr se bazează pe faptul că o parte a plumbului absorbit se elimină prin fanere. Este recomandat la copii, în scopul stabilirii unui diagnostic retrospectiv. Viteza de creștere a firului de păr este de 1 cm/lună. De aceea, analiza porțiunii de la rădăcina firului de păr prezintă indicii privind expunerea recentă. Testul are valoare relativă, deoarece este dificil de apreciat în mod separat plumbul încorporat în firul de păr (deci, cantitatea de plumb trecută prin organism) și cel provenit direct din mediul extern. După o apreciere aproximativă, unei plumbemii de 60 pg/100 ml îi corespunde o cantitate de plumb de 70 pg/g de păr.

• Determinarea concentrației plumbului în țesutul osos se face prin metoda de fluorescență cu raze X sau prin densitometrie. Prin această metodă se poate aprecia *in vivo* concentrația de plumb în țesutul osos. În general, se practică determinarea din falange și din tibie.

- Testul plumburiei provocate cu CaNa_2EDTA sau cu acid dimercaptosuccinic este util în cazurile de diagnosticare dificilă, dar nu îl recomandă toți autorii. Se aplică la persoanele cu nivel normal al plumbului în sânge. Testul poate confirma expunerea din trecut. Metoda utilizată pentru efectuarea testului diferă în funcție de experiența autorilor. Se administrează intravenos 2 fiole de Edatamină dimineața, urmînd recoltarea urinei în următoarele 24 de ore și determinarea nivelului plumbului. Valoarea considerată normală este sub 800 pg/1 urină. O schemă simplificată recomandă determinarea nivelului plumbului în urina recoltată în primele 5 ore de la administrarea CaNa_2EDTA , considerîndu-se că maximum de eliminare are loc în primele 5 ore și deci concentrația găsită în acest interval este mai relevantă. În plus, metoda descrisă nu presupune internarea subiectului într-un serviciu spitalicesc, putîndu-se efectua și în condiții de ambulatoriu.

Cantitatea de chelant injectată diferă de la un autor la altul. Teinsinger recomandă injectarea intravenoasă a două grame de CaNa_2EDTA . Se consideră că o plumburie provocată de peste 2000 pg/24 h obligă la schimbarea locului de muncă. Mai mulți autori au stabilit că EDTA chelează în primul rînd plumbul depus recent în trabeculele osoase, și nu pe cel fixat deja în compactă.

Indicatorii de efect biologic

- Protoporfirina liberă eritrocitară (PLE). Creșterea nivelului PLE se datorează inhibiției fierchelatazei, enzimă care mijlocește încorporarea fierului în protoporfirină, cu formarea hemului. Creșterea este mai evidentă la femei și copii. Este un test sensibil care se pozitivează înaintea ALAU.

O parte din protoporfirina (PP) acumulată în hematii este complexată de zinc. Această fracțiune poate fi și ea măsurată. Frațiunea nelegată de zinc crește și ea în hematii. Raportarea concentrației PP se face la 100 ml hematii sau la 1 g de hemoglobină. Nivelurile normale ale PLE sunt: 75 pg/100 ml hematii la bărbați și 85 pg/100 ml hematii la femei. Concentrația normală de zinc protoporfirină (ZnPP) este de 2,5 pg/g hemoglobină. După întreruperea expunerii, nivelul PLE scade mai încet decît nivelul plumbului în sânge.

- Acidul deltaaminolevulinic în urină și în ser (ALAU). Creșterea nivelului ALA se datorează inhibiției enzimei ALA dehidratază. În aceste condiții, ALA nu se mai transformă în porfobilinogen (PBG), ci se acumulează în ser, eliminîndu-se în cantități mari în urină. Deoarece nivelul ALA se asociază cu cantitatea de plumb biologic activ, între concentrația ALAU și nivelul plumburiei provocate cu EDTA se formează o bună corelație. O corelație bună între ALAU, pe de o parte, și plumbemie sau plumburie, pe de altă parte, se întîlnește doar dacă expunerea la plumb este constantă pe o perioadă mai lungă.

ALAU crește la nivelul plumbemiei de peste 40 pg/100 ml, în paralel cu coproporfirinele sau chiar ceva mai repede. La persoanele neexpuse la plumb, nivelul ALAU este sub 4,5 mg/g creatinină. Cel de 10 mg/g creatinină îi corespunde unei plumbemii de aproximativ 60 pg/100 ml. Testul ALAU nu este suficient de sensibil în iazurile cu plumbemie sub 40 mg/100 ml. Determinarea ALA în ser nu conferă avantaje față de ALAU.

- Dehidraza ALA (ALAD). Dehidraza ALA transformă ALA în PBG, fiind un test cu efect extrem de sensibil la acțiunea plumbului. Este mai scăzută la populația urbană (chiar neexpusă profesional). S-a constatat că este necesar ca inhibiția enzimelor să fie de cel puțin 80%, pentru ca ALA să se acumuleze în organism și deci să se elimine în cantități crescute prin urină. Sub influența plumbului, apare și un proces de inducție a enzimelor, organismul sintetizând – pînă la un punct – noi contingente de ALAD, care compensează activitatea inhibată anterior. După administrarea EDTA sau a zincului, enzima inhibată se reactivează prin aport de grupări tiol. După întreruperea expunerii, treptat, activitatea ALAD revine la normal, dar mai tardiv decît nivelul ALAU. ALAD se exprimă în unități enzimatiche. Activitatea minimă acceptată ca normală este de 30 unități. Fiind un test prea sensibil, nu se utilizează în cadrul controlului medical periodic al persoanelor expuse profesional la plumb.

- PBG urinar crește tardiv și inconstant. Se exprimă în mg/l urină. Valoarea normală este sub 2,5 mg/l. Nu se utilizează ca test de efect biologic în cadrul controlului medical periodic curent.

- Coproporfirina urinară (CPU) crește în expunerea la plumb datorită inhibiției coproporfirin-decarboxilazei, enzimă care transformă coproporfirina III în protoporfirină IX. De aceea, CP se acumulează în sînge și este eliminată prin urină în cantități mari. Creșterea nivelului CPU nu este însă specifică pentru intoxicația cu plumb, aceasta întîlnindu-se și în hepatopatii, consumul de alcool, stări febrile, anemie hemolitică, hemopatii maligne. Nivelul normal al CPU nu depășește 150 pg/l urină. Cînd plumbemia depășește 40 pg/100 ml, nivelul CPU crește.

- Hematiile cu granulații bazofile (HGB) sunt hematii tinere, care conțin ribozomi și care se pot evidenția cu coloranți bazici. În condiții normale, numărul lor este sub 400 la 1 000 000 de hematii. Creșterea numărului de HGB este tardivă și nu corelează cu cantitatea de plumb absorbită. În afară de aceasta, testul nu este specific, deoarece numărul HGB crește și în anemia hemolitică, talasemie, leucemie, intoxicația cu benzen. Creșterea HGB peste 5 000 la 1 000 000 de hematii este însă specifică pentru intoxicația cu plumb. Raportarea numărului de HGB se poate face la un milion de hematii sau la numărul de reticulocite. Nu este recomandat ca test de efect biologic în cadrul controlului medical periodic.

• Piridin-5-nucleotidaza eritrocitară (P5NP) – enzima defosforilază-P₅-nucleozid-monofosfat provenită din degradarea ARN ribozomal. P5NP este foarte sensibilă la acțiunea plumbului, fiind inhibată la nivelul plumbului în sânge sub 40 pg/100 ml.

• Numărătoarea hematiilor și determinarea concentrației hemoglobinei. Aceste teste evidențiază o eventuală anemie datorată următoarelor cauze: scăderea cantității de hem, cauzată de imposibilitatea încorporării fierului în moleculă prin inhibiția hemsintetazei; scăderea sintezei de globină, datorată acțiunii plumbului; hemoliza de diferite grade prin formarea hematiilor patologice cu o durată de viață mai scurtă la persoanele intoxicate. Se consideră semnificativă pentru expunerea la plumb scăderea Hb sub 12 g/100 ml la bărbați și sub 11 g/100 ml la femei. Anemia saturnină, în majoritatea cazurilor, este moderată, normocromă sau hipocromă. În cazurile de intoxicație acută predomină factorul hemolitic. În prezența unei anemii grave la o persoană expusă la plumb este implicată, cu mare probabilitate, și o altă componentă etiologică.

Microscopul electronic pune în evidență modificări mitocondriale, caracterizate prin apariția vacuolizărilor și dezorganizarea creștelor. Neutilizarea completă a fierului pentru formarea hemului conduce la apariția granulelor de feritină, care se colorează în albastru (reacția Perls).

Numărătoarea reticulocitelor denotă o creștere a numărului acestora consecutiv unei regenerări accentuate a măduvei osoase.

Numărătoarea leucocitelor poate evidenția o ușoară leucocitoză în cursul colicii saturnine. Creșterea semnificativă a numărului de leucocite impune problema diagnosticului diferențial al abdomenului acut chirurgical.

Determinarea fierului în ser poate evidenția o creștere a concentrației acestuia datorită neutilizării sale în sinteza hemului. În prezent, cazuistica clinică evidențiază hipersideremia doar în cazuri rare.

Stadializarea intoxicației cu plumb

OMS recomandă utilizarea următoarei clasificări stadiale: stadiul I sau de intoxicație incipientă – cu simptome reversibile; stadiul 2 sau de intoxicație severă – cu simptome prelungite de polineuropatie, encefalopatie sau colică; stadiul 3 sau stadiul sechelar – cu nefropatie cronică, sechele după encefalopatie.

Specialiștii noștri recomandă utilizarea următoarei stadializări:

stadiul I – analizele de laborator arată o expunere excesivă, fără manifestări clinice;

stadiul II – apare o sistematizare a simptomelor și semnelor clinice pe sindroame;

stadiul III – sindroamele au suport organic, cu anemie hiporegenerativă, polinevrită fără paralizii, colică sau encefalopatie;

stadiul IV – cu modificări organice decompensate, anemie degenerativă, insuficiență renală, paralizii sau dereglări psihice permanente după encefalopatie.

Tratamentul

În *intoxicația acută* se face lavaj gastric cu o soluție care precipită plumbul sub formă de sulfat insolubil, neabsorbabil (sulfat de sodiu, sulfat de magneziu). Apoi se administrează zilnic EDTA (vezi mai jos); la copii – asociat cu BAL.

În *intoxicația cronică* se impun, în toate cazurile, întreruperea expunerii și aplicarea tratamentului chelator. Cel mai utilizat compus este EDTA. Acesta fixează plumbul (și alți cationi), cu formarea unor complexe neionizate, care se elimină rapid prin filtrare glomerulară. La subiecții cu o bună funcție renală aproape întreaga cantitate de EDTA administrată parenteral se elimină prin urină în primele 6 ore. Plumbul excretat provine după prima injecție a chelantului din trabecula osoasă și rinichi. Plumbul conținut în alte organe, cu deosebire în ficat, este complexat numai în cursul administrărilor ulterioare. În cazuri rare se poate produce o mobilizare a plumbului din os spre creier. Sunt descrise semne de colică saturnină și după mobilizarea plumbului prin administrarea EDTA.

Având în vedere efectul toxic al EDTA asupra membranei bazale glomerulare, acesta se va administra cu prudență la cei cu afectare renală anterioară. Oricum, dacă doza nu depășește 1 g/24 h sau, după unii, chiar 3 g/24 h, riscul afectării renale este redus.

O bună apreciere a dozei care urmează a se administra se face prin calcularea acesteia pe kg corp, cu administrarea a 20 mg/kg corp în 500 mg glucoză, în perfuzie lentă, timp de 4 ore. Doza maximă nu va depăși niciodată 50 mg/kg. Perfuziile se vor aplica timp de 5 zile consecutiv. Dacă plumburia continuă să se mențină la niveluri ridicate, seria se repetă după o pauză de 4-5 zile. În cazurile de gravitate moderată se recomandă perfuzia a 1 g/zi timp de 5 zile, cu posibilitatea reluării tratamentului după o pauză de 15 zile.

Deși EDTA este cel mai utilizat agent terapeutic, nu trebuie neglijat faptul că acesta poate provoca o agravare tranzitorie a unor efecte, cum ar fi sindromul Fanconi și creșterea ALA în plasmă.

Administrarea concomitentă a vitaminei C crește eficacitatea acțiunii chelatoare a EDTA.

Penicilamina este mai puțin eficace decât EDTA. Poate fi utilizată pe cale orală și e accesibilă administrării pe parcursul a citorva săptămâni. Doza este de 1-1,5 g/zi, iar titrarea se face sub controlul plumbemiei. Trebuie avut în vedere faptul că utilizarea penicilaminei conduce la creșterea absorbției plumbului în

intestine. Prin urmare, dacă există suspiciunea prezenței plumbului în tubul digestiv, nu se va administra penicilamină. Administrarea ei poate provoca anemie aplastică și prin deficiența vitaminei B.

Acidul dimercaptosuccinic (DMSA) captează plumbul din țesuturile moi. Poate fi administrat pe cale orală. Produce creșterea concentrației de plumb în sistemul nervos central. Autorii care posedă experiență în terapia cu DMSA propun următoarea schemă de tratament:

10-20 mg/kg DMSA – în prima zi, urmată de creșterea zilnică a dozei cu 3 mg/kg, pînă la 30-40 mg /kg în ziua a 6-a sau 30 mg/kg/zi timp de 5 zile.

DMSA mobilizează îndeosebi plumbul metabolic activ din țesuturile moi.

Este interzisă administrarea în scop profilactic a agenților chelatori. Niciun medicament nu poate substitui măsurile de igienă industrială.

• **Tratamentul simptomatic.** În colica saturnină se administrează antispastice, plegomazin, clordelazin, iar în encefalopatie, dacă este însoțită de convulsii, se administrează tratament anticonvulsivant cu barbiturice. Se tratează hipertensiunea intracraniană prin administrare intravenoasă de soluție hipertensivă. Se aplică tratament hipotensor adecvat în hipertensiunea paroxistică. În cazurile de atingere renală severă s-a propus dializa peritoneală, care permite eliminarea rapidă a plumbului și evită administrarea chelatorilor nefrotoci.

Profilaxia

Măsurile tehnico-organizatorice sunt menite să limiteze riscul intoxicației, în măsura în care procedeele tehnologice vor înlocui compușii de plumb cu alte substanțe și compuși mai puțin toxici. Legislația actuală interzice utilizarea carbonatului de plumb – cea mai toxică sare de plumb.

Procedeele tehnologice nepericuloase sau mai puțin nocive le vor înlocui pe cele care produc risc de intoxicație. Astfel, vopsirea prin pulverizare cu pistolul a miniului de plumb va fi înlocuită prin vopsire cu pensula. Vasele care conțin plumb topit vor fi ermetizate. Se va evita utilizarea procedeelelor tehnologice care presupun încălzirea plumbului la temperaturi mari (peste 500°C), caz în care riscul de producere a vaporilor de plumb este deosebit de ridicat. Aglomerarea concentratelor plumboase se va face în instalații ermetice închise, pentru a evita degajarea pulberilor cu conținut de plumb.

Alte măsuri tehnice și organizatorice sunt: asigurarea ventilației generale și locale; amplasarea proceselor generatoare de plumb în încăperi separate; împiedicarea răspîndirii zgurei; îndepărtarea pulberilor depuse pe dușumele și utilaje numai prin metode umede; interdicția de a bea, mîncă și fuma la locul de muncă; asigurarea cu apă potabilă la locul de muncă; dotarea cu vestiare duble; asigu-

rarea cu săpun, perie de dinți și de unghii; servirea mesei în camere separate; utilizarea echipamentului individual de protecție, mai ales a măștii împotriva prafului; în cazul unor expuneri foarte mari – reducerea timpului de lucru.

Măsurile medicale

- Examenul medical la angajare, pe lângă examenul clinic general pe aparate și examinările uzuale, include și efectuarea următoarelor examinări de laborator: determinarea hematocritului, hemoglobinei, creatininei în ser și a uroporfirinei în urină, ECG.

- Examenul medical periodic include: examenul clinic general, ALAU sau PPLE, plumbemia, hemograma, creatinina serică, EMG (anual). Este contraindicat în bolile cronice ale aparatului cardiovascular (hipertensiunea arterială, boala cardiacă ischemică), bolile cronice ale sistemului nervos central și periferic, afecțiunile psihice, anemie, porfirii, nefropatii, femeilor în perioada fertilității și tinerilor sub 18 ani.

În cazul unor expuneri care depășesc cu mult limita maximă admisă, examinările prevăzute se vor efectua la intervale mai scurte, la indicația medicului de medicina muncii.

Trebuie subliniat faptul că rezultatele examinărilor din cadrul controlului medical periodic vor fi interpretate în strictă corelare cu nivelul plumbului în mediul de muncă, cu condiția ca determinările să se facă sistematic, dinamic și la toate locurile de muncă. Determinări singulare, izolate, întâmplătoare, fără nicio legătură cu fazele esențiale ale procesului tehnologic nu pot constitui repere pentru interpretarea datelor biotoxicologice. În aceste condiții, indicatorii de expunere biologică, efectuați sistematic și riguros, au o valoare de interpretare mult superioară celor din mediul de muncă.

2. INTOXICAȚIA CU COMPUȘI ORGANICI DE PLUMB

Din punctul de vedere al medicinei ocupaționale, importanți sunt derivații trialchilați și tetraalchilați de plumb, cu deosebire tetraetilul de plumb și tetrametilul de plumb.

Utilizări, proprietăți fizice, expunere la risc

Tetraetilul de plumb este utilizat din anul 1923, iar din anii '60 se folosește ca antidetonant adăugat în benzine împreună cu alți compuși organici halogenați (dibromura de etilen, naftancloratul). După combustie, acești compuși se regăsesc în gazele de eșapament și în aerul atmosferic. În ultimă instanță, plumbul din compușii organici este transformat în plumb metalic, care, la rîndul său,

poate genera simptomele saturnismului. În 1926 au fost introduse primele reglementări privind prevenirea riscului de expunere la tetraetil de plumb (TEP). De atunci, numărul cazurilor de intoxicație a scăzut considerabil.

TEP este un lichid incolor, uleios, cu miros aromatic, volatil la temperatura obișnuită. Vaporii sunt de 11 ori mai grei decât aerul. Expus luminii solare și căldurii, se descompune rapid în trietil, dietil și monoetil de plumb, substanțe cu miros de usturoi. TEP este foarte ușor absorbit de către materialele poroase (lemn, tencuială, beton), din care poate fi îndepărtat cu mare dificultate.

Lucrările supuse riscului sunt: fabricarea TEP, prepararea benzinei etilate, curățarea rezervoarelor, cisternelor și a altor recipiente care au conținut benzină etilată, manipularea benzinei etilate.

În împrejurări extraprofesionale, intoxicația poate apărea ca urmare a ingerării accidentale sau voluntare de TEP.

Toxicocinetica și toxicodinamica

Compușii organici de plumb pătrund în organism pe trei căi: respiratorie, digestivă și cutanată. Sunt singurii compuși de plumb care pătrund în organism și prin pielea intactă, datorită liposolubilității lor.

După absorbție, compușii de plumb tetraalchilici difuzează rapid în țesuturi, apoi se depun în creier, ficat și țesutul adipos, transformându-se, prin dezechilibrare, în trietil și trimetil de plumb. Procesul are loc în celulele hepatice și în creier. Datorită rapidității cu care se depun, compușii organici se regăsesc în sânge doar în cantități mici. Plumbul mineral rezultat din biotransformarea compușilor organici urmează calea metabolică cunoscută a plumbului.

Eliminarea se face masiv și rapid prin urină (plumburia spontană este foarte ridicată) și prin fecale. Excreția prin urină are loc atât sub formă organică, cât și anorganică.

Trietilul de plumb produce în sistemul nervos inhibiția fosforilării oxidative și a 5-hidroxi-triptofandecarboxilazei, ceea ce conduce la scăderea serotoninei din creier. TEP nu interferează cu sinteza hemului. Totuși, activitatea ALAD eritrocitare este scăzută datorită eliberării în organism a plumbului anorganic, consecutiv biotransformării.

Tabloul clinic

În *intoxicația acută* simptomatologia apare după o expunere unică și intensă și se caracterizează printr-un tablou clinic diferit de cel al intoxicației cu plumb anorganic.

După o perioadă asimptomatică de 6 ore – 18 zile (în funcție de intensitatea

expunerii și de sensibilitatea individuală) apar: insomnie, cefalee, astenie, amețeli, depresie sau stare de hipotensiune, hipotermie. Se instalează apoi semnele unei encefalopatii cu delir, convulsii, episoade maniacale, uneori violență, halucinații (vizuale, auditive, tactile). Bolnavul scade rapid în greutate. În cazurile grave, după câteva zile poate surveni moartea – fie după o stare de hipertermie, fie ca urmare a unor implicații hepato-renale sau pulmonare, fie sinucidere (urmare a unei stări de agitație extremă).

În formele de gravitate medie, simptomatologia se atenuază treptat, în 2-4 săptămâni. Pot persista timp de câteva luni astenia, modificările psihice.

În *intoxicația subacută* expunerea este mai puțin intensă, dar de durată mai lungă (zile sau săptămâni). Se caracterizează prin iritabilitate, cefalee rebelă, insomnie, anxietate, coșmaruri, inapetență, mialgii, grețuri, vărsături, dureri abdominale.

Intoxicația cronică cu TEP nu este recunoscută de toți autorii ca entitate de sine stătătoare. Simptomele sunt asemănătoare celor din intoxicația cronică cu plumb anorganic cu următoarele nuanțări: predomină dereglările psihice, iar cele digestive sunt mai rare, pierderea în greutate este evidentă.

Spre deosebire de situația înfîlnită în intoxicația acută cu TEP, indicatorii de expunere de efect biologic sunt peste limitele acceptabile.

Diagnosticul se bazează pe dovedirea expunerii profesionale, accidentale sau eventual suicidale. Tabloul clinic și examinările de laborator: se vor efectua testele de expunere la plumb anorganic. În interpretarea rezultatelor se va ține seama de faptul că plumbemia poate rămîne normală sau doar ușor crescută imediat după apariția semnelor de intoxicație. Nivelul plumbului în sînge nu corespunde cu severitatea simptomelor clinice. În prima perioadă a intoxicației, protoporfirina liberă eritocitară, ALA și coproporfirinele în urină pot fi de asemenea în limite normale. Nivelul plumbului în urină crește semnificativ, necesitînd examinare de laborator – cea mai importantă pentru stabilirea diagnosticului. Testele de efect biologic devin relevante după câteva săptămâni de la debutul intoxicației.

Determinarea TEP în lichidul de vărsătură poate constitui un element al diagnosticului etiologic precoce.

Tratamentul

În intoxicația acută se va întrerupe rapid și total contactul cu toxicul, inclusiv prin îndepărtarea hainelor contaminate, spălarea tegumentelor și mucoaselor contaminate, provocarea vărsăturilor (în caz de ingerare).

Utilizarea tratamentului chelator are efecte incerte. Totuși, a rămas în uzul curent utilizarea EDTA în doza de 2 g/zi, sub controlul funcției renale.

Instituirea precoce a tratamentului simptomatic este măsura cea mai eficientă. Se va administra clordelazin intramuscular (cu mare atenție la bolnavii hipotensivi), barbiturice. În caz de nevoie, se va combate hipotensiunea. Bolnavii vor fi spitalizați și supravegheați în permanență. Se va asigura un aport hidric și vitaminic suficient. Sunt contraindicate morfina și scopolamina, din cauza efectului lor depresiv asupra centrului respirator și a hipotensiunii. În intoxicația cronică, tratamentul este același ca și în intoxicația cu plumb anorganic.

Profilaxia

Măsuri tehnico-organizatorice. La fabricarea TEP și TMP se vor aplica tehnologii automatizate și ermetizate. Se recomandă înlocuirea utilizării benzinei etilate cu alți combustibili. Rezervoarele care conțin TEP vor fi bine închise. Până a intra muncitorul în rezervor, pentru a-l curăța, acesta va fi bine ventilat. Muncitorul va purta îmbrăcăminte impermeabilă și încălțăminte corespunzătoare, pentru a preveni absorbția cutanată. Orice contaminare a echipamentului de protecție va fi urmată de îndepărtarea rapidă a acestuia, iar muncitorul va face imediat duș.

Angajații trebuie să cunoască exact riscurile la care sunt expuși și măsurile pe care trebuie să le întreprindă în caz de contaminare.

Măsuri medicale. Examenul medical la angajare include examenul neurologic și psihiatric. Examenul medical periodic va consta din: examen clinic general (semestrial), efectuarea plumburiei spontane sau determinarea dietilului de plumb în urină (semestrial sau imediat după o expunere accidentală).

Este contraindicat în bolile cronice ale sistemului nervos central și periferic, epilepsie, bolile psihice (inclusiv nevrozele manifeste), hepatopatiile cronice, dermatoze.

Maladia de vibrație

NOȚIUNI GENERALE

Vibrațiile sunt oscilații mecanice periodice, cu diferite frecvențe ale corpurilor solide. *Vibrațiile* sunt mișcări ondulatorii ale corpurilor solide, produse continuu sau discontinuu, cu caractere diferite în timpul funcționării diverselor mașini și utilaje, mijloace de transport și care se transmit direct corpului uman. Producerea vibrațiilor poate fi:

- nedorită – în cazul defecțiunilor mașinilor și utilajelor, deplasării mijloacelor de transport pe teren accidentat sau mixt;
- dorită – când reprezintă forme de energie pentru care persoana e retribuită (tractor, ciocan pneumatic).

Vibrațiile se produc prin mișcări rectilinii (sistemul du-te-vino), mișcare circulară (polizor) și mecanism mixt (ciocanul pneumatic etc.).

Însușirile fizice ale vibrației:

- frecvența – numărul de oscilații/unitatea de timp; se exprimă în Hz sau cicl/s;
- amplitudinea – depărtarea maximă față de poziția de echilibru; se măsoară în submultipli metrului;
- viteza – produsul dintre amplitudine și timp; se măsoară în cm/s;
- accelerația – produsul dintre amplitudine și timpul la pătrat; se măsoară în cm/s^2 .

Clasificarea vibrațiilor

În funcție de frecvență, vibrațiile se clasifică în:

- vibrații de *frecvență foarte joasă* – sub 2 Hz;
- vibrații de *frecvență joasă* – între 2 și 20 Hz;
- vibrații de *frecvență medie* – între 20 și 300 Hz;
- vibrații de *frecvență înaltă* – între 300 și 1000 Hz; uneori, chiar pînă la 5000 Hz;
- zguduituri.

Pentru evaluarea expunerii profesionale la vibrații sunt necesare:

- *identificarea sursei de vibrație și descrierea însușirilor acesteia*: amplitudinea, frecvența, accelerația, direcția de acțiune în raport cu un anumit ax anatomic, dacă stimulul este continuu sau impulsiv;

- *durata zilnică și per ansamblu* a activității profesionale cu expunere la vibrații;
- *valorile-limită de expunere*;
- *coexistența altor factori de risc*: efort fizic, posturi nefiziologice, temperaturi scăzute.

Etiologie. Maladia de vibrație se caracterizează printr-un polimorfism clinic cu evoluție originală. *Factorul etiologic principal* al maladii de vibrație este reprezentat de vibrațiile de diferite frecvențe, care au fost clasificate mai sus. Printre factori *etiologici secundari și favorizanți* pot fi enumerați:

- factorii ce țin de organismul uman: anumite afecțiuni vasculo-nervoase periferice, fumatul, vârsta, susceptibilitatea individuală;
- factorii ce țin de mediul de muncă: microclimatul nefavorabil, prezența concomitentă a zgomotului, gălăgia, răcirea, sarcinile statico-dinamice, poziția de lucru forțată.

Clasificarea maladii de vibrație

În funcție de gradul de expresie a procesului patologic, de regiunea anatomică de impact și de gradul de expresie a maladii cauzate de vibrația locală, există câteva clasificări.

• *În funcție de gradul de expresie a procesului patologic* (Z. E. Droghicina și N. B. Metlina, 1959):

- forma inițială;
 - forma medie;
 - forma gravă (în ultimii ani, rar întâlnită).
- *În funcție de regiunea anatomică de impact* (E. Andreeva-Galanina și V. G. Artamonova, 1963):

- maladia de vibrație provocată de vibrații locale;
- maladia de vibrație provocată de vibrații generale;
- maladia de vibrație provocată de acțiunea vibrației generale și zguduiri.

Cele mai tipice sindroame ale maladii de vibrație (Z. E. Droghicina și N. B. Metlina, 1967):

- angiospastic;
- angiodistic;
- polinevrita vegetativă;
- nevritic;

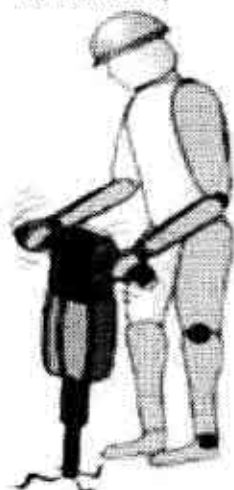


Fig. 1. Model biomecanic de sistem mână-antebraț-braț.

- vegeto-miofasciita;
- diencefalic;
- vestibular.

• În funcție de gradul de expresie a maladiei cauzate de vibrația locală (M. Rijkova, V. Artamonova, L. Milkov, L. Metlina, 1981):

- manifestări inițiale, forma compensată;
- manifestări moderate, forma subcompensată;
- manifestări pronunțate, forma decompensată.

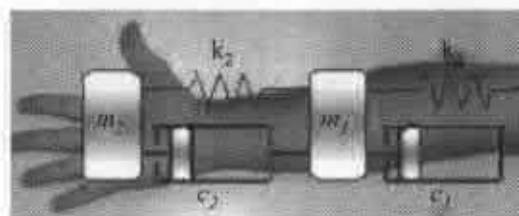
1. *Maladia de vibrație provocată de vibrații locale.* În maladia de vibrații locale, vibrațiile sunt transmise sistemului mână-braț. Oscilațiile produse de mașini vibratoare acționează nemijlocit asupra anumitor părți ale corpului uman (mușchi, oase, articulații), care apoi se transmit de la extremități la corp. În cazul vibrațiilor transmise sistemului mână-braț, mînerul unui echipament sau suprafața unei piese care se prelucrează, aflate în contact cu mâna, vibrează rapid, iar această mișcare este transmisă către mână și braț.

Vibrațiile sunt recepționate de către sistemul mână-braț; de fapt, mână, palme și degete-articulația pumnului-antebraț-articulația cotului-braț-articulațiile acromioclaviculare și scapulohumerală (e sistemul care susține și orientează uneltele vibratoare). Lucrătorii care își expun mâinile în mod regulat vibrațiilor transmise sistemului mână-braț pot suferi distrugerii ale țesuturilor mâinilor și brațelor, cu dereglarea pe termen lung a fluxului sangvin în degete și a funcțiilor neurologice și locomotorii ale mîinii și brațului.

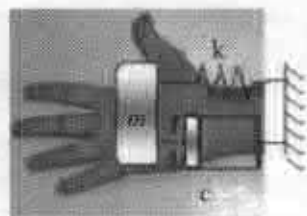
Primul model biomecanic al corpului uman, utilizat în scopul de a determina impedanța și funcția de răspuns la vibrații pe direcție verticală, a fost realizat de Dieckmann în anul 1957, pe baza modelului Kelvin-Voigt. Prin îmbinarea unor modele simple, au existat încercări de dezvoltare a diferitor modele biomecanice ale sistemului mână-antebraț-braț (acesta fiind cel mai atent studiat). Modele care descriu complet sau parțial mâna sunt și cele realizate de cercetătorul japonez Takahiro Miwa (1964), de D. Reynolds și W. Soedel (1972), precum și de Suggs și Mishoe (1974) (*figura 2 a, b, c*).

Aceste vibrații au frecvența între 20 și 300 Hz. Valorile-limită la care se declanșează acțiunea sunt: valoarea-limită de expunere zilnică profesională, calculată pentru o perioadă de referință de 8 ore, este de 5 m/s^2 ; valoarea expunerii zilnice de la care se declanșează acțiunea, calculată pentru o perioadă de referință de 8 ore, este de $2,5 \text{ m/s}^2$. Vibrațiile sistemului mână-braț sunt identificate cu ajutorul unui accelerometru și măsurate în m/s^2 . Măsurarea accelerației trebuie efectuată în zona de transmitere a vibrațiilor.

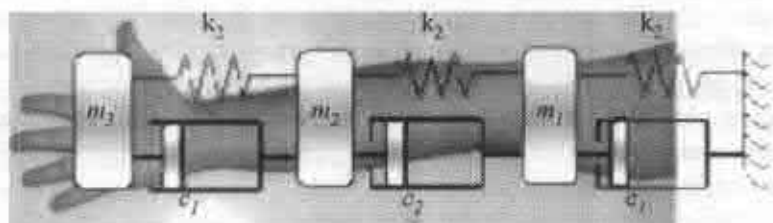
Instrumentele vibratoare sunt folosite în industria siderurgică, constructoare



a) Miwa (1964).



b) Reynolds, Soedel (1972).



c) Suggs și Mishoe (1974).

Fig. 2. Modele biomecanice ale sistemului mână-antebraț-braț.

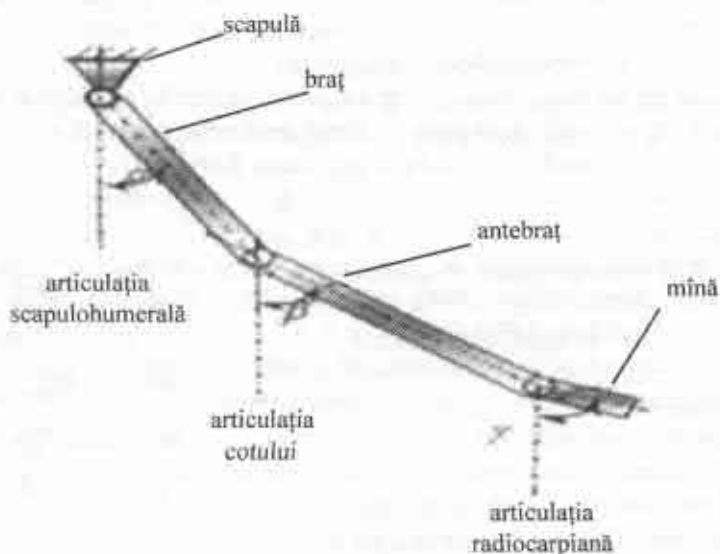


Fig. 3. Modele biomecanice ale sistemului mână-antebraț-braț (Magheți, 1984).

de mașini, de avioane, a șantierelor navale, industria forestieră, în construcție, în agricultură, în minerit, de lucrătorii din transport etc. Transmiterea vibrațiilor sistemului mână-braț are loc într-un sistem de coordonate alcătuit din 3 axe (figura 4).

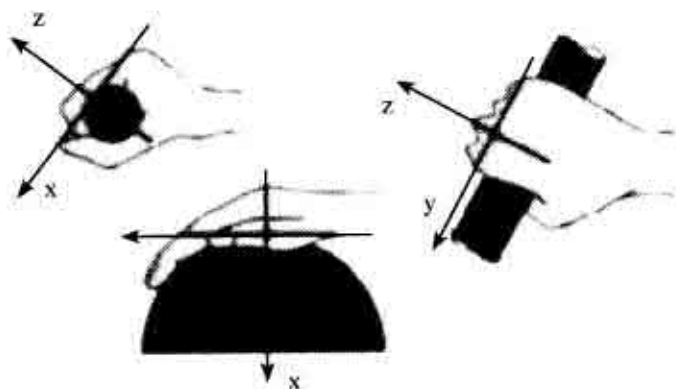


Fig. 4. Sistemul de axe în care are loc transmiterea vibrațiilor sistemului mână-braț.

Cele mai răspândite instrumente vibratoare portabile și/sau ghidate manual sunt instrumentele de rotație și percuție: ferăstraiele cu lanț acționate de motoare cu ardere internă, ciocanele-perforatoare, ciocanele cu percuție, ciocanele demolatoare, polizoarele, compactoarele, motocosoarele, ciocanele cu dalță, compactoarele cu cilindri, ciocanul pneumatic, ferăstrăul electric, dalta vibrantă, dispozitivele pentru șlefuit etc.

2. *Maladia de vibrație provocată de vibrații generale* se caracterizează prin transmiterea directă a vibrațiilor întregului organism prin:

- membrele inferioare, când poziția de lucru e ortostatică;
- membrele inferioare și regiunea pelvină, când poziția de lucru e șezândă.

Transmiterea vibrațiilor în acest caz se face în 3 axe (figura 5):

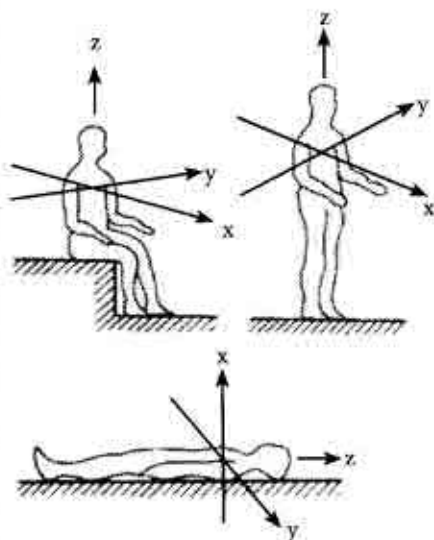


Fig. 5. Sistemul de axe în care are loc transmiterea vibrațiilor de ordin general.

- 1) membrele inferioare – extremitatea cefalică (axa Z);
- 2) regiunea posterioară – regiunea anterioară a trunchiului (axa X);
- 3) partea stângă – partea dreaptă a trunchiului (axa Y).

Propagarea prin corp a vibrațiilor este amortizată sau favorizată de anumiți factori morfofuncționali. Astfel, articulațiile membrelor amortizează în mare măsură oscilațiile cu frecvență mai mică de 40 Hz, în timp ce încordarea mușchilor și poziția rigidă favorizează propagarea lor, mai ales în țesuturile osoase și musculare. În anul 1982, Rasmussen dezvoltă o hartă a sistemului mecanic, echivalent al organismului uman, cu frecvențele proprii ale diferitelor organe interne.

Profesorul Magheți prezintă modelul biomecanic al organismului uman aflat în poziție verticală sub formă de mase concentrate (figura 6).

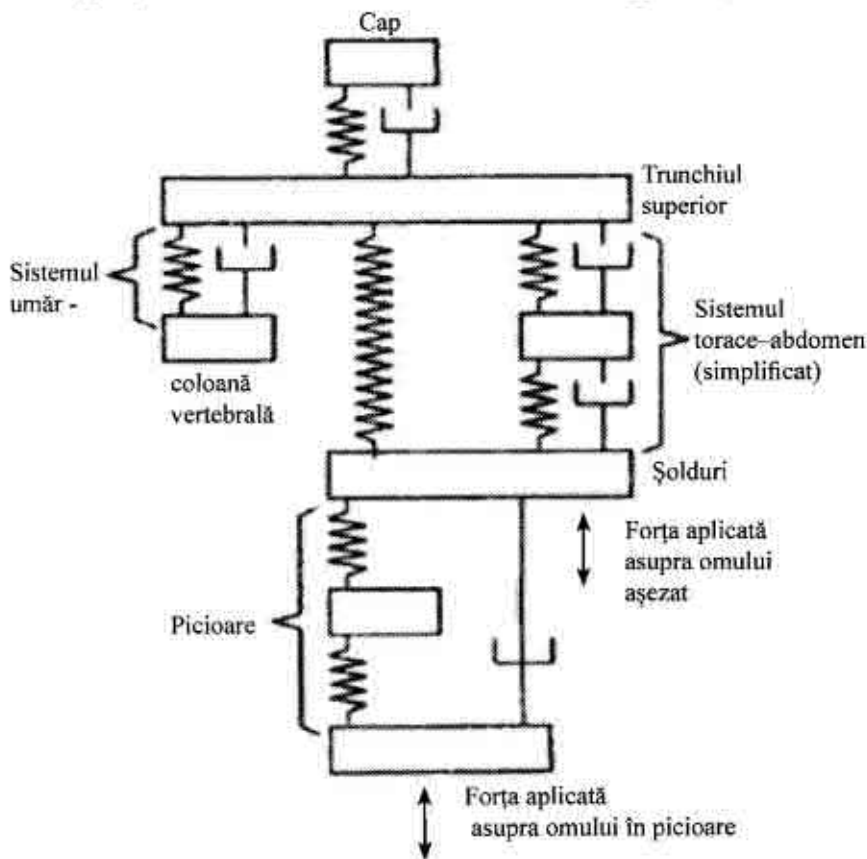


Fig. 6. Modelul biomecanic al întregului organism (Magheți, 1984).

Vibrațiile ce acționează asupra întregului organism au, de obicei, frecvența între 0 și 20 Hz.

Valorile-limită la care se declanșează acțiunea sunt: valoarea-limită de expunere zilnică profesională, calculată pentru o perioadă de referință de 8 ore, este de $1,15 \text{ m/s}^2$; valoarea expunerii zilnice de la care se declanșează acțiunea, calculată pentru o perioadă de referință de 8 ore, este de $0,5 \text{ m/s}^2$.

Vibrațiile sunt transmise întregului corp sau vibrează doar locul de muncă (fotoliul, podeaua, schela, cabina etc.):

- mașinile cu care se deplasează muncitorii vibrează împreună cu organismul uman (autocamioanele mari și mașinile agricole grele);
- omul se află în încăperi în care funcționează mașini și instalații (așezarea betonului prin vibrații – în construcții).

Vibrațiile apar atunci când un corp se deplasează înainte și înapoi ca urmare a forțelor interne și externe. Vibrațiile transmise întregului corp sunt provocate de vibrații transmise prin scaun sau picioare de către echipamentele de muncă și vehicule la locul de muncă. În acest caz, scaunul vehiculului sau platforma pe care se află un lucrător vibrează, iar această mișcare este transmisă către corpul lucrătorului. Utilajele mobile de vibrații ce afectează întregul corp sunt: buldozerul, excavatorul, încărcător-excavatorul, compactorul cu unu sau doi cilindri, mașina de turnat asfalt, tractorul, tractorul forestier, tractorul agricol, dumperul, grederul, transpaletul, încărcătorul cu furcă cu contragreutate, încărcătorul pe pneuri, autocamioanele, autobasculantele etc.

3. *Maladia de vibrație provocată de vibrațiile generale asociate cu zguduituri* apare sub influența vibrațiilor produse de tren, autocamioanele grele din cariere, mașinile forestiere.

În funcție de frecvența vibrațiilor, există trei tipuri de maladii de vibrație.

- Maladiile profesionale cauzate de vibrațiile profesionale cu *frecvența de 0-2 Hz* (kinetozele) apar la lucrătorii din transportul aeronautic, maritim etc. Datorită reacțiilor reflexe ale capului, mișcările liniare sunt transformate în mișcări de formă eliptică la nivelul capului, provocând stimularea vestibulară, responsabilă de manifestările clinice.

- Maladiile profesionale cauzate de vibrații profesionale cu *frecvența de 2-20 Hz* (boala de vibrație generală) apar la conducătorii camioanelor, vehiculelor de transport uzinal, tractoarelor, excavatoarelor, buldozerelor etc. Aceste vibrații provoacă deplasare ritmică a organelor din cavitățile abdominală și pelvină, precum și deplasarea corpurilor vertebrale.

- Maladiile profesionale cauzate de vibrații profesionale cu *frecvența de 20-1000 Hz* apar la toți muncitorii care utilizează unelte și mașini vibratoare ce acțio-

nează asupra sistemului mână-brăț; mineri (datorită utilajelor pneumatice), muncitori din industria constructoare de mașini (la nituire, curățarea pieselor turnate etc.). Acțiunea mecanică a acestora se manifestă direct asupra sistemului osteoarticular al membrelor superioare și asupra sistemului vascular local, cu apariția unei hipertonii vasculare, pe fundalul căreia, datorită eliminării de noradrenalină, se declanșează sincopa locală, mediator eliberat la nivelul terminațiilor adrenergice ale mușchiului simpatic. Drept consecință, are loc lezarea trunchiurilor nervoase sau a terminațiilor aferente, se dezvoltă nevroze cu focare de excitație stagnantă, stabilă, în creier, generatoare de tulburări vasculare și trofice ale membrelor superioare, cu dezvoltarea sindromului aparatului locomotor (osteotropatia), sindromului vascular – vasopatia angiospastica (sindromul Raynaud profesional), sindromului neurologic; au loc dereglări neurodigestive (cefalee, insomnie, astenie etc.) și digestive.

Vibrațiile sunt recepționate la nivelul canalelor semicirculare (din urechea internă), organelor din cavitatea abdomino-pelvină, sistemului osteoarticular, mușchilor, tendoanelor și aponevrozelor.

PATOGENIA MALADIEI DE VIBRAȚIE DE ORDIN GENERAL

Mecanismele fiziopatologice prin care se produce maladia de vibrație nu sunt încă pe deplin elucidate. Sunt incriminate modificări ale fluxului sangvin, acțiunea asupra sistemelor vizual și vestibular, eliberarea crescută a unor factori neuromorali implicați în stresul vibrator. Acțiune asupra întregului corp au vibrațiile cu frecvențe foarte joase și joase de pînă la 20 Hz. Acțiunea de lungă durată a vibrației asupra receptorilor periferici ai sensibilității la vibrație creează condiții pentru creșterea excitabilității centrilor corespunzători.

- *Dereglarea acțiunii reglatoare a SNC*, în particular asupra *tomusului vascular*; cauzează manifestări pronunțate de *angiospasm*, iar în stadii avansate – și dereglarea *proceselor de adaptare-compensare (sindromul hipotalamic)*.

- Paralel cu scăderea progresivă a receptivității în maladia de vibrație, prin *iradierea excitației în centrele învecinate ale sensibilității*, suferă și *sensibilitatea algică, tactilă și termică*.

De regulă, patologia decurge cu:

- afectarea *sistemelor cardiovascular și locomotor*;
- dereglări *reflectorii ale organelor interne*.

Acțiunea vibrațiilor asupra organismului uman cauzează numeroase modificări și dereglări: mecanice, cardiovasculare, digestive, renale, neurovegetative și neuropsihice.

1. Modificările musculoscheletice

Expunerea pe termen lung la frecvențe joase poate determina modificări la nivelul coloanei vertebrale. Au fost depistate mai multe afectări musculoscheletice, inclusiv: deplasări de disc, modificări degenerative vertebrale, scolioze lombare (la operatorii de echipamente grele – buldozere, excavatoare, motostivuitoare). La persoanele tinere expuse, a căror coloană vertebrală este mai mobilă și susținută de o musculatură mai slab dezvoltată, predomină modificările de statică, spre deosebire de vîrstnici, la care predomină leziunile degenerative, deoarece mobilitatea coloanei este diminuată.

Sindromul aparatului locomotor (osteotropatia) este consecința sollicitării mecanice a cartilajului articular, osului, mușchiului, tendoanelor etc.

Leziunile aparatului locomotor pot fi clasificate în:

– *leziuni osteoarticulare*: articulația cotului, carpului, rareori a pumnului, scapulohumerală;

– *leziuni ale tendoanelor și tecilor tendinoase*: tenosinovite;

– *leziuni musculare*: atrofii musculare primitive ale mușchilor mîinii, mușchilor centurii scapulare;

– *leziuni ale fasciilor și aponevrozelor*: boala Dupuytren, bursite cronice ale palmei.

Leziunile musculoscheletice, în perioada postexpunere, sunt dependente de un mare număr de elemente variabile: design-ul ergonomic al utilajelor, accesibilitatea la controlul transmiterii accelerației (pedale, volane, manete), postura subiectului, stilul de lucru. De asemenea, este important de a stabili dacă acțiunea de lungă durată și la nivel moderat a vibrațiilor generale induce injurii pe un aparat musculoscheletic sau numai agravează leziunile preexistente. Hendrick și colaboratorii săi au studiat relația dintre durerea de spate (*back pain*) și profesiunea de conducere a tractoarelor agricole, combinelor, excavatoarelor și buldozerelor. Prevalența crescută a durerilor de spate la acești muncitori deseori este considerată o consecință a expunerii la vibrațiile de ordin general, dar unii factori asociați – rotația coloanei și postura statică – pot invalida ipoteza.

2. Sindromul vascular

Vasopatia angiospastică (sindromul Raynaud profesional), întâlnită cel mai des, este o urmare a acțiunii directe asupra peretelui vascular prin intermediul unei stări de hiperactivitate stagnantă în creier sau prin alterarea mușchiului simpatic perivascular.

Sindromul Raynaud profesional se manifestă prin apariția crizelor de spasm arteriolar, ce pot dura pînă la 30 de minute și care evoluează în trei faze:

- faza de aură: paretezii, dureri în degete;
- faza de stare: paloare marcată a unuia sau mai multor degete, anestezie în aceleași regiuni, scăderea temperaturii cutanate în regiunile afectate (durata variază de la câteva minute până la câteva ore);
- faza de restabilire: dureri în degete, mână, antebraț, cianoză, tumefierea degetelor, revenirea la normal a temperaturii cutanate, congestie.

Cu timpul, fenomenele se extind și la alte degete și se stabilizează.

3. Dereglările unor organe și sisteme

Vibrațiile mecanice de intensități joase acționează ca un factor de stres de mediu, întrucât o serie de modificări ce au loc în sistemele organelor interne sunt considerate nespecifice și reflectă rezonanța mecanică a structurilor elastice ale organismului.

Frecvențele cuprinse între 3 și 6 Hz determină rezonanța mecanică a sistemului torace-abdomen. Rezonanța principală pentru corpul uman în poziție șezândă, culcată sau verticală este în axa craniocaudală la 5 Hz. Efecte mai intense se întâlnesc la vibrațiile cu frecvența apropiată de cele proprii organismului uman – cu valorile între 6 și 9 Hz.

Răspunsul fiziologic se regăsește la nivelul sistemului cardiopulmonar, având ca expresie o creștere a frecvenței cardiace, respiratorii și a consumului de oxigen. Creșterea magnitudinii vibrației duce la interferența cu hemodinamica fluxului sangvin central și periferic, urmarea fiind scăderea capacității de concentrare, a performanțelor de muncă și a siguranței.

Dacă vibrațiile acționează orizontal (sau lateral), rezonanța se produce la frecvențe cuprinse între 1 și 2 Hz. Toleranța umană este mai scăzută în banda de frecvențe de 4-8 Hz. Zona frecvențelor de 1-20 Hz acționează predominant în axa craniocaudală, eventualitate întâlnită la majoritatea mijloacelor de transport terestru. La șoferii de cursă lungă, de camioane, la operatorii de mașini grele, s-a constatat prevalarea cardiopatiei ischemice, obezității, dereglări gastrointestinale (inapetență, grețuri, epigastralgii, balonări postprandiale), renale (sindrom de stază urinară și hematurie, consecutive ptozei renale) și venoase (tromboze cauzate de încetinirea fluxului venos).

4. Dereglările neurovegetative

Expunerile pe termen scurt la vibrații cu frecvența de circa 1 Hz pot cauza kinezoze – „răul de mișcare”. Situații de acest gen se întâlnesc în mijloacele de transport maritim (vapoare), aerian (avioane, vehicule spațiale) și rutier. Producerea kinetozelor corelează cu magnitudinea în plan vertical, cu axa cranio-

caudală a accelerației și cu durata expunerii la vibrații, dar sunt implicați și alți factori: starea de activitate, vederea, mirosul etc. Se consideră că în patogenia kinetozelor este implicat conflictul dintre două sau mai multe sisteme senzoriale, denumite *sistem vizual-vestibular* și *canal semicircular*. Rolul central îl deține afectarea funcției vestibulare, ce se manifestă prin cefalee, grețuri, vărsături, transpirații, tulburări vizuale, acufene, vertij, amețeli. Expunerile pe termen lung la vibrații de ordin general pot determina disfuncția centrilor nervoși ai sistemului vegetativ, materializate prin fatigabilitate, iritabilitate, cefalee, tulburări funcționale cardiovasculare și impotență.

5. Sindromul neurologic

Sindromul neurologic se manifestă prin:

- tulburări senzitive: înțepături, arsuri, furnicături, amorțeală, durere, crampe, hipoestezie tactilă și dureroasă;

- dereglări motorii;
- tulburări trofice (hipotrofie);
- alterări la peste 100 cm/s².

Alte manifestări ale maladiei de vibrație:

- hipoacuzie sau surditate profesională;
- tulburări neurodigestive (cefalee, insomnie, astenie etc.);
- dereglări digestive;
- modificări la nivelul mâinii: anhidroză, hipercheratoză, bătăături, ragade, fragilitatea unghiilor.

6. Dereglări neuropsihice

Dereglările psihologice cauzate de vibrațiile de ordin general se întâlnesc destul de des la militari și la personalul aeronaval. Ele se manifestă prin reducerea performanței de muncă, scăderea acuității vizuale și disconfort.

Particularitățile maladiei de vibrație în funcție de frecvența vibrațiilor recepționate

A. Maladii profesionale produse de vibrații profesionale cu frecvența < 2 Hz (kinetozele)

Locuri de munca și profesii expuse: personalul mijloacelor navale și al unor mijloace de transport terestru (kinetozele).

Patogenie. Organismul uman funcționează ca un sistem de rezonanță pentru vibrații recepționate la nivelul canalelor semicirculare, unde forma lor rectilinie devine formă elipică, apoi sunt transmise la nivel cortical. Cele mai nocive sunt vibrațiile cu frecvența între 0,2 și 0,4 Hz.

Tabloul clinic: paloare, amețeli, cefalee, transpirații reci, senzație de greață, iar în formele grave – epigastralgie, vărsături, apatie, stare generală afectată.

Tratament: scoaterea din mediu, dacă e posibil, antiemetice, sedative, tranchilizante.

Profilaxie: așezarea persoanelor în centrul de greutate al mijlocului de transport, crearea unui orizont artificial, evitarea mișcărilor bruște ale capului și administrarea sedativelor (bergonal, ctordelazin) sau antiemetice înainte de îmbarcare.

B. Maladii profesionale produse de vibrații profesionale cu frecvența de 2-20 Hz

Etiologie: vibrațiile cu frecvența de 2-20 Hz, care au amplitudinea, viteza și accelerația peste limita maximă admisibilă.

Locuri de munca, procese tehnologice și profesii expuse – personalul din mijloacele de transport terestru (autobuze, tramvaie, camioane, mijloacele de transport intrauzinal, tractoare), muncitorii care stau lângă platformele ce vibrează (razboaie de țesut, prese și forje, ciocane pneumatice).

Patogenie. Vibrațiile sunt transmise direct la organismul uman și acționează asupra lui în funcție de elasticitatea, greutatea și impedanța organelor din cavitățile abdominală și pelvină, ce vibrează la această expunere, și coloanei vertebrale, cu deplasarea corpurilor vertebrale.

Tabloul clinic prezintă trei sindroame:

1. Sindromul digestiv superior („epigastralgia tractoristului”) – scăderea apetitului, greață, dureri în epigastru, tulburări de tranzit (apar la sfârșitul schimbului de lucru).

2. Sindromul coloanei vertebrale – dureri (în special la flexie), accentuarea curburilor fiziologice, apariția scoliozei. Radiografia depistează rarefieri între corpurile vertebrale, osteofite, afectarea discului intervertebral, dureri la percuzia apofizelor (mai ales a celor spinoase), contracție musculară.

3. Sindromul renal – dureri lombare, albuminurie, cilindrurie, hematurie, cu predispunere la litiază renală.

Diagnosticul pozitiv se stabilește cu greu și se bazează pe:

- perioada de expunere profesională (subiectiv și obiectiv);
- tabloul clinic;
- explorările paraclinice.

Tratament: scoaterea din mediu și tratament simptomatic.

Profilaxie:

- măsuri tehnico-organizatorice: construirea unor scaune în care vibrațiile

produse să nu depășească limita maximă admisibilă pentru viteză, amplitudine, accelerație;

– măsuri medicale: recunoașterea riscului de îmbolnăvire, examenul medical la angajare (în special al sistemelor digestiv și renal, radiografia coloanei vertebrale), controlul medical periodic și educația sanitară.

C. Maladii profesionale produse de vibrațiile profesionale cu frecvența de 20-300 Hz (maladia de vibrație)

Etiologie: vibrațiile cu frecvența de 20-300 Hz, care se transmit prin sistemul mână-braț și care au amplitudinea, viteza și accelerația peste limita maximă admisibilă. Transmiterea vibrațiilor are loc în funcție de susținerea uneltei, și anume: uneltele ușoare se susțin cu o mână, iar cu cealaltă se dirijează piesa mobilă pe materialul de prelucrat; uneltele mai grele sunt susținute cu umărul, brațul sau cu antebrațul, iar cu cealaltă mână se dirijează piesa mobilă sau se apasă cu materialul de prelucrat pe piesa mobilă.

Locuri de munca, procese tehnologice și profesii expuse: nituit, găurit, industria încălțăminte, filetare, sectorul forestier, cioplitorii în piatră, polizare, industria mobilei, construcții.

Factori favorizanți – greutatea uneltei, modul de susținere, poziția de lucru, însușirile materialului de prelucrat, microclimatul nefavorabil, timpul și durata expunerii, echipamentul salariatului.

Patogenie

1. Vibrațiile cu frecvența de 20-40 Hz acționează direct și local asupra aparatului locomotor, cauzând laminarea cartilajului articular, afectarea suprafeței osoase a articulațiilor, modificarea spațiului intraarticular, necroza subcondrală și lezarea arteriolelor osului.

2. Vibrațiile cu frecvența > 40 Hz acționează la nivelul sistemelor vascular și nervos periferic în trei moduri:

a) acționează asupra vaselor (arteriole, capilare) de la nivelul palmelor, cu apariția crizei vasospastice cu secreție crescută de adrenalină, prin excitarea structurilor adrenergice locale;

b) afectează anastomozele arteriovenoase de tip glomic de la nivelul palmelor, cu afectarea trunchiurilor nervoase și a structurilor nervoase locale;

c) induc focare de excitație stagnante la nivel central, cu descărcări în periferie și modificări trofice ale aparatului de susținere și vasculo-nervoase.

Tabloul clinic este caracterizat prin trei sindroame:

- Sindromul aparatului locomotor este determinat de vibrațiile cu frecvența de 20-40 Hz.

• Sindromul vasospastic periferic și sindromul nervos sunt determinate de vibrații cu frecvența > 40 Hz.

În sindromul aparatului locomotor sunt afectate articulațiile de la nivelul mîinii și antebrațului, în special articulațiile cotului și pumnului, apoi articulațiile scapulohumerală și acromioclaviculară.

Simptomele: dureri la nivelul acestor articulații în timpul mișcărilor active și pasive, meteo insensibile. Semnele de afectare articulară: fenomene inflamatoare, limitarea mișcărilor, cracmente la nivelul cotului (radiografia pune în evidență îngustarea și deformarea spațiului articular, laminarea cartilajului, osteoporoză, osteofite, chiar osteoliză). La nivelul mușchilor – scăderea forței musculare, miozite, hipo- și atrofie musculară. La nivelul tendoanelor și tecilor sinoviale – tendinite, tenosinovite cu periostite. Are loc îngroșarea aponevrozelor, cu apariția nodurilor, aderența la tegumente, limitarea mișcărilor de extensie, diferite grade de impotență funcțională. Cînd este afectată aponevroza palmară, se produce limitarea extensiei palmare (sindromul Dupuytren).

Sindromul Raynaud profesional se dezvoltă la vibrații cu frecvența de 40-150-200 Hz. Apare o sensibilitate în expunerea la frig și la persoanele care fumează. Acest sindrom evoluează în:

- perioada prodromală – parestezii, dureri la nivelul degetelor;
- perioada de stare – tulburări de sensibilitate în teritoriile afectate, pînă la hipo- sau anestezie. Degetele devin palide, albe, unghiile – albe, temperatura locală – scăzută; durează cîteva minute sau ore.

Sindromul nervos apare la vibrații circulare cu frecvența > 200 Hz. Se manifestă prin tulburări motorii, cu scăderea forței musculare, tulburări senzitive cu parestezii, dereglări de sensibilitate și trofice, cu hipo- sau atrofia musculaturii eminentele tenare și hipotenare, iar uneori, chiar și a musculaturii antebrațului. Apar și fenomene vegetative, tulburări digestive și hipoacuzie cu surditate profesională.

Diagnosticul pozitiv se stabilește în baza:

- rutei profesionale, cu stabilirea expunerii profesionale subiectiv și obiectiv;
- tabloului clinic;
- explorărilor paraclinice:
 - pentru sindromul aparatului locomotor – în special radiografii, EMG;
 - pentru sindromul nervos – EMG;
 - pentru sindromul Raynaud – arteriografie, fotopletismografie, testul de provocare la rece, testul presor la rece, cu calcularea indicelui de recuperare.

Diagnosticul diferențial al sindromului Raynaud profesional se face cu:

- sindromul Raynaud – la fete tinere neexpuse la vibrații; sindromul Ray-

naud provenit din colagenoze sau de altă etiologie profesională (expunere la etilenglicol, policlorură de vinil); sindromul Raynaud cauzat de substanțe simpatomimetice;

- sindroamele de compresiune: de scalen, de tunel carpian;
- bolile arteriale: trombangeita obliterantă, arteritele, arterioscleroza obliterantă;
- afecțiunile nervoase.

Expertiza capacității de muncă pentru sindromul Raynaud: se calculează indicele CPYYKKO, luând în considerare numărul degetelor și/sau falangelor afectate, numărul crizelor pe săptămână, rolul factorilor ambientali în producerea crizelor, tendința evolutivă a crizelor (regresiune, agravare, stagnare), durata crizelor, modificările EMG și alte modificări. Dacă indicele CPYYKKO = 5-8 = sindrom Raynaud – schimbarea locului de muncă sau reducerea nivelului de expunere. Dacă indicele CPYYKKO > 8 (10-14) = sindrom Raynaud grav – încadrarea în diferite grade de invaliditate.

Diagnosticul

Diagnosticul maladiei de vibrație se bazează, în primul rând, pe anamneză și ruta profesională, care confirmă expunerea la vibrații, certificată de documente oficiale.

Tabloul clinic corelat cu rezultatele unor examinări paraclinice orientează stabilirea diagnosticului.

În cazul durerilor la nivelul planului dorsal, *radiografia dorso-lombară* poate evidenția pensări ale spațiilor intervertebrale, osteofite, rotații și modificări ale curburilor fiziologice.

Rezonanța magnetică nucleară și tomografia computerizată au un rol important în confirmarea diagnosticului, în special în cazul herniilor discale. În același timp, ele vor exclude alte cauze potențial algogene: tumori osoase primare (osteosarcom) sau secundare, rhabdomiosarcoame, afecțiuni medulare (siringomieli, scleroză multiplă), spondilită anchilopoietică etc.

Sindroamele dispeptice, prezente în cadrul maladiei de vibrație, par a fi consecința efectului supresor al vibrațiilor de ordin general asupra motilității gastrice și au ca *expresie radiologică dischineziile gastroduodenale de tip hipoton (stază)*.

Examenul sumar de urină, bacteriuria cantitativă și urocultura sunt relevante pentru interpretarea manifestărilor renale ca fiind de cauză vibratorie. Dar, întâi de toate, trebuie excluse alte cauze, de natură infecțioasă, tumorală (unde hematuria este mai importantă, iar examenul citologic evidențiază prezența celulelor maligne).

Diferențierea de sindroamele vestibulare de alte etiologii – labirintitele, boala Menière, colesteatomul, neurinomul nervului acustic – se obține prin

analizarea rezultatelor *examinărilor clinice ORL, neurologice, ale tomografiei computerizate craniene etc.*

Sindroamele asteno-vegetative sunt extrem de frecvente atât în cazul expunerilor ocupaționale (metale, solvenți etc), cât și al celor nonocupaționale. Din această cauză, este foarte dificilă identificarea unui singur agent ca fiind cert cauzal. Probleme serioase sunt întâmpinate și în luarea deciziilor privind părțile care le revin expunerii profesionale la vibrații și susceptibilității individuale sau altor factori etiologici nonprofesionali, comuni, ai afecțiunilor în cauză. Prezența concomitentă a mai multor tipuri de manifestări condiționate de vibrații este un criteriu de formulare și afirmare a condiției etiologice.

Tratamentul

În cazul kinetozelor este eficientă administrarea antiemeticelelor (emetiral, torecan) sau a neurolepticelor (clordelazin, prometasm). Tratamentul simptomatic al afecțiunilor musculoscheletice este eficient în măsura întreruperii expunerii la vibrații: analgice, antiinflamatoare, balneofizioterapie. O oarecare contribuție are și vitaminoterapia.

Tratamentul maladiei de vibrație:

- scoaterea pacientului din mediu;
- administrarea substanțelor spasmolitice: comprimate xantinol nicotinat – 100 mg, 4-6/zi;
- simpaticolitice: comprimate tolazolin/compiamin – 250 mg de 3 ori/zi (cresc fluxul arteriolar prin efect α -blocant);
- vasodilatatoare periferice: papaverină;
- fizioterapie, băi calde, masaj, gimnastică.

Profilaxie

I. Măsuri tehnico-organizatorice:

- proiectarea și construirea uneltelor vibratoare cu greutate mică;
- preferarea uneltelor cu mișcare mixtă/circulară;
- presiunea aerului comprimat să nu depășească 3 atm.;
- eșaparea aerului să se facă anterior, nu lateral;
- echipament de protecție care să atenueze vibrațiile, mănuși din piele căpușite cu păr de capră/porc, pentru torace – vestă din latex, pentru picioare – încălțăminte cu talpă elastică, îmbrăcăminte pentru sezonul rece.

2. Măsuri medicale:

- recunoașterea riscului de îmbolnăvire;
- examen medical la angajare (teste de provocare la rece).

Măsurile tehnico-organizatorice cuprind: limitarea duratei de expunere la vibrații prin orare de lucru corespunzătoare, dotarea utilajelor vibratoare cu

materiale antivibratoare (telescoape pentru scaune), vibroizolante, întreținerea corespunzătoare a acestora, împiedicând astfel instalarea unor defecțiuni tehnice care să fie surse suplimentare de vibrații; *adoptarea unei posturi ergonomice* pe durata muncii și utilizarea unor centuri abdominale pentru atenuarea transmiterii vibrațiilor.

Măsurile medicale de profilaxie includ controlul medical la angajare, care apreciază condiția statică și funcțională a coloanei vertebrale toracice și lombare, starea sistemului vestibular, a aparatului cardiovascular și a condiției neuropsihice. Controalele medicale periodice vor face referire la condițiile bazale menționate anterior, cu completarea că, în cazul unei expuneri severe la vibrații de ordin general, intră în discuție oportunitatea efectuării radiografiei coloanei vertebrale. Importanță prezintă și respectarea contraindicațiilor – afecțiuni periferice vasculo-nervoase, alcoolism, educație sanitară, masaj, scăderea consumului de alcool și tutun.

În concluzie, vibrații de ordin general sunt cele cu frecvențe joase, între 1 și 20 Hz, produse de vehicule aflate în mișcare. Dacă acționează pe termen scurt, ele pot determina, în funcție de frecvență, amplitudinea și direcția de acțiune: „răul de mișcare” (frecvența sub 1 Hz), afectare cardiovasculară, gastrointestinală și renală (frecvența între 4 și 8 Hz), dereglarea ritmului respirator (frecvență apropiată de 5 Hz), tulburări vizuale (frecvența între 5 și 20 Hz, maximum 30 Hz). Acțiunea pe termen lung este urmată de leziuni musculoscheletice la nivelul coloanei vertebrale, în special în zonele dorsală și lombară. Maladii profesionale cauzate de vibrații de ordin general cu declarare obligatorie sunt: artrozele, periartritele, deformările coloanei vertebrale, discopatiile, inclusiv hernia de disc și fracturile oaselor.

Vibrațiile transmise sistemului mână-braț

Acest tip de vibrații cuprinde frecvențele medii și înalte (20-5000 Hz). Prin efectele produse, determină sindromul de vibrație mână-braț. Studiile epidemiologice relatează că maladia de vibrație este o boală a secolului XXI, deoarece aproape orice unealtă vibratoare, susținută manual, poate să o genereze. Factorul critic este reprezentat de doza vibrației, dependentă de nivelul vibrației și timpul de expunere.

În 1983, la Londra, în cadrul unei întâlniri internaționale a specialiștilor, au fost definite vibrațiile transmise sistemului mână-braț ca entitate nosologică cu următoarele dereglări:

a) de circulație (vasospasm cu albirea locală-regională a degetului – „deget alb”);

- b) senzitive și motorii (amorteți, pierderea coordonării mișcărilor degetelor și a dexterității, neîndemănare și incapacitatea de a executa mișcări și lucrări fine);
- c) musculoscheletice (la nivelul mușchilor, oaselor și articulațiilor mîinii și brațului).

Patogenie

Corpusculii Pacini și Meissner sunt receptorii sensibilității vibratorii localizați în derm. Corpusculii Pacini sunt localizați în dermul profund, au densitatea cea mai mare în pulpa degetelor, recepționează vibrațiile cu o frecvență de peste 60 Hz, sunt insensibili la stimulii termici și vin în legătură cu o singură terminație nervoasă mielinizată. Corpusculii Meissner sunt localizați în papilele dermului, reacționează la vibrațiile cu o frecvență sub 60 Hz, sunt sensibili la stimulii termici și înervați de 2-9 fibre nervoase mielinizate. Ambele tipuri de receptori se adaptează rapid la stimulii vibratorii, urmarea fiind pierderea senzației stimulului vibrator care acționează constant pe o anumită zonă. Stimulii vibratorii ai sensibilității superficiale și profunde, ce acționează asupra receptorilor corespunzători, sunt transformați în influx nervos și, prin fibrele nervoase ale sensibilității proprioceptive, se transmit ascendent. Impulsurile ajung în nucleii talamici ventrali posterolaterali, în ariile corticale 3, 1, 2, 4 și 6 și retrorolandice, unde au loc procesele superioare de analiză și sinteză, avînd ca rezultat final percepția sub formă de senzații a excitațiilor vibratoare. Proiecția corticală este mai extinsă pentru teritoriile cutanate cu cea mai mare densitate a receptorilor pe unitatea de suprafață, și nu pentru cele cu aria mai mare.

Pe lângă realizarea percepției senzației vibratoare, de la cortex vor pleca eferențe prin care se obțin variate răspunsuri la acțiunea stimulului vibrator.

Mecanismele fiziopatologice ale celor trei tipuri de tulburări – vasculare, senzitivo-motorii și musculoscheletice –, incluse în vibrațiile transmise sistemului mîină-braț, nu sunt încă pe deplin explicate.

Tulburările vasculare se caracterizează prin modificări produse asupra sistemului circulator sub forma fenomenului Raynaud indus de vibrații – accese de vasospasm cu albirea degetelor, declanșate de expunerea la rece. Conform studiilor moderne, creșterea tonusului vascular la aceeași magnitudine de accelerație este în relație directă cu frecvența vibrațiilor. Mecanismele de producere a vasoconstricției tranzitorii pot fi explicate prin mai multe teorii, cum ar fi teoria hiperactivității simpatice induse de vibrații, cu dezechilibrul celor două componente ale sistemului nervos vegetativ, cu creșterea activității simpatice spre efectori prin mecanisme reflexe de origine centrală sau periferică, cu vasoconstricție consecutivă. În fenomenul Raynaud a fost demonstrată activitatea crescută a

dopamin-betahidroxilazei, enzimă care transformă dopamina în norepinefrină, mediator simpatic, consecința fiind vasoconstricția prelungită.

Expunerea la vibrații cauzează și alterarea mecanismelor endoteliale vaso-reglatoare, cu eliberarea endotelinei, factor constrictor important ce participă la modificările morfofuncționale de adaptare a microcirculației la expunerea la vibrații. Endotelina promovează adeziunea celulară a plachetelor sangvine și tromboza, implicându-se astfel și în mecanismele pasive ale ocluziei arteriale tranzitorii din fenomenul Raynaud.

Unii cercetători susțin rolul predominant al controlului miogen față de cel neurogen asupra fluxului sangvin din fenomenul Raynaud, sugerând existența unei neuropatii autonome localizate în tegumentul degetelor.

Alt mecanism de la nivelul vaselor din tegumentele digitale, în cazul fenomenului Raynaud, este mecanismul „anatomic”, ce explică îngustarea lumenului vascular prin hipertrofia musculaturii netede și/sau îngroșarea tunicii interne, agravată de contracția normală ca răspuns la frig.

Apariția neuropatiei difuze se datorează afectării mecanoreceptorilor și creșterii permeabilității vasculare, cu edem perineural urmat de demielinizarea nervilor periferici și fibroză perineurală. Sindroamele de compresiune a nervilor, în special a celui de tunel carpian (foarte rar – a nervului ulnar în canalul Guyton), sunt cauzate de compresiunea nervului median, ca urmare a traumatismelor mecanice și compresive repetate ale tendoanelor flexorilor (cu inflamația sinovialei acestora), de munca manuală statică și în flexie exagerată și de vibrații.

Modificările osteoartrozice apar ca urmare a leziunilor cartilajului articular, consecutive contactului repetat al suprafețelor condrale sub acțiunea vibrațiilor. Vibrațiile cu frecvență mai joasă sunt transmise mai repede de-a lungul mâinii și brațului, astfel încât afectează și articulația pumnului, și cotul. Se produc remodelări ale țesutului osos subcondral și neregularități ale suprafețelor articulare. Susceptibilitatea individuală și suprasolicitarea articulațiilor, consecutive unor posturi încordate, cu contracții musculare exagerate și prelungite, determină scăderea fluxului sangvin osos și alterări consecutive. Modificările osoase (chisturi, vacuole) sunt mai mult consecința exercitării unei activități manuale, și nu neapărat a expunerii la vibrații. Mecanismul patogenetic al scăderii forței musculare a mâinii și atrofiei musculare la cei cu vibrațiile transmise sistemului mână-braț nu este bine cunoscut, doar se ia în considerație și o posibilă afectare a nervilor motori.

Prin urmare, principalele organe-țintă ale vibrațiilor transmise sistemului mână-braț sunt vasele sangvine digitale, nervii senzitivi ai mâinii și unele structuri osteo-musculo-articulare ale sistemului mână-braț.

Tabloul clinic

1. *Deregările vasculare* se manifestă prin: deget alb indus de frig, numit și fenomen Raynaud de origine vibratorie, boala vasospastică traumatică, deget mort sau anemie vasospastică. Din punct de vedere clinic, deregările vasculare se manifestă prin accese de albire sau deget alb, decolorare, paloarea degetelor, declanșate de expunerea la frig, imersia în apă rece sau atingerea unor obiecte reci. Din cauza fluxului sanguin periferic încetinit, unii subiecți pot dezvolta cianoză la expunerea la frig, mai mult decât albire (decolorare) francă, iar alții – doar o marmorare a tegumentului degetelor și palmelor, ceea ce denotă afectarea diseminată a capilarelor mîinii. Accesele de albire a vîrfurilor degetelor ca urmare a expunerii la frig apar după diferite perioade, în funcție de timpul de expunere, intensitatea vibrației și susceptibilitatea individuală. Pe măsura expunerii îndelungate și creșterii dozei vibrației, decolorarea se extinde spre baza degetelor. Foarte rar, paloarea poate să se extindă pînă la articulația metacarpo-falangiană și vîrfurile policelui. În cazuri rare sunt cuprinse și palmele. Expunerea la frig, mai ales dimineața și noaptea, cînd metabolismul este mai scăzut, majorarea dozei de vibrație precipită declanșarea, extinderea crizelor de paloare și frecvența atacurilor vasospastice. Accesele de paloare durează de la cîteva minute pînă la o oră și se sfîrșesc prin hiperemie reactivă însoțită de durere de diverse grade. În timpul crizei, degetul este decolorat, alb, amorțit, cu sensibilitate termică mult redusă, dureros. În faza imediat postsincopală, durerea este mult mai intensă prin intrarea în circulație a metaboliților algogeni produși în condiții de hipo- sau anoxie tisulară. Fenomenul Raynaud nu se produce la locul de muncă, excepție făcînd pauzele pe parcursul zilei de muncă și degetele reci sau expunerea la rece. Între crize, degetele au o colorație normală. La expuneri îndelungate la vibrații, de peste 10-20 de ani, cu afectarea serioasă a fluxului sanguin, atacurile vasospastice tind să se rărească, iar degetul capătă o culoare cianotică permanentă (acrocianoză).

Pielea este subțiată și netedă, iar în zonele de contact, în care se exercită presiune de către unelte, apar calozități, fisuri, ce pot afecta nefavorabil măsurarea pragurilor sensibilității. Puțini bolnavi (aproximativ 1%) pot dezvolta tulburări trofice cutanate (ulcerații). Mulți subiecți, în faza inițială a expunerii la vibrațiile locale, dezvoltă o reacție edematoasă datorită transvazării fluidului plasmatic prin peretele vascular dilatat în aceste stadii (vasodilatație periferică inițială). Edemul poate determina creșterea presiunii în tunelul carpian, avînd drept consecință compresiunea nervului median. Prelungirea expunerii duce la o posibilă apariție a sindromului de tunel carpian secundar.

Mai rar se întîlnesc angioedemele episodice cu eritem și prurit, crizele de albire a degetelor picioarelor la subiecții expuși la vibrații.

Stadializarea simptomelor în conformitate cu scala Stockholm, propusă în 1986, este separată pentru manifestările vasculare (*tabelul 1*) și cele neuro-senzoriale (*tabelul 2*). Această stadializare se bazează pe informațiile relatate de subiect și comportă o doză de subiectivitate, pacientul putând diminua sau amplifica severitatea crizelor din diferite motive sau scopuri. Stadializarea se face pentru fiecare mână în parte, cu menționarea stadiului, iar în paranteze – a numărului degetelor afectate. De exemplu, 2L(3)/1R(2) are semnificația următoare: mîna stîngă este clasificată în stadiul 2 cu interesarea a 3 degete, iar mîna dreaptă – în stadiul 1 cu afectarea a 2 degete.

Tabelul 1

**Scala Stockholm de stadializare a simptomelor
în dereglările vasculare provocate de vibrații în sistemul mînă-braț**

Stadiul	Simptomele
0 V	Fără crize de paloare
1 V	Crize de paloare ocazională (mai rar decît o dată în săptămîină) la nivelul vîrfului unuia sau mai multor degete
2 V	Crize de paloare ocazională la nivelul falangelor distale și medii (foarte rar proximale) ale unuia sau mai multor degete
3 V	Crize de paloare frecvente la nivelul falangelor majorității degetelor
4 V	Manifestările stadiului 3 V plus tulburări trofice cutanate și la celelalte degete

2. *Dereglările neurologice* se pot manifesta prin parestезii nocturne sau pe durata utilizării uneltelor vibratoare, amorțeli în timpul crizelor de albire a degetelor, scăderea sensibilității tactile, alterarea sensibilității superficiale termo-algezice și creșterea pragului de percepție a sensibilității vibratoare, tulburări nervoase tronculare și/sau ale terminațiilor senzoriale. Simptomatologia neurologică poate predomina în tabloul clinic al sistemului mînă-braț. Stadializarea manifestărilor neurologice se face conform scalei Stockholm neurosenzoriale (NS), prezentată în tabelul 2. Pentru încadrarea în stadiul 2 Stockholm NS este necesară confirmarea prin teste tactile subiective, esteziometrie și percepție vibrotactilă.

**Scala Stockholm de evaluare a manifestărilor
neurosenzoriale din sindromul de vibrații în sistemul mină-braț**

Stadiul	Simptomele
0 NS	Fără simptome
1 NS	Parestezii (amorțeli, furnicături) intermitente
2 NS	Parestezii intermitente sau persistente asociate cu scăderea percepției senzoriale
3 NS	Parestezii intermitente sau persistente asociate cu reducerea discriminării tactile și/sau a dexterității manuale

3. *Dereglările musculoscheletice* se caracterizează prin apariția chisturilor la nivelul oaselor, în primul rând la nivelul oaselor carpiene, din cauza extravazării lichidului sinovial din articulații.

Osteoartrita articulației metacarpo-trapeziene se asociază, de obicei, cu utilizarea uneltelor transmițătoare de vibrații prin impact asupra policelui.

Maladia Kienbock (necroza aseptică a semilunarului) se produce în urma întreruperii fluxului sangvin la nivelul osului semilunar, fie în rețeaua intraosoasă, ca urmare a traumatismelor repetate, fie în vasele dorsale, cauzată de spasme locale.

În boala Dupuytren, expunerea la vibrații locale determină rețracția aponevrozei palmare superficiale și imobilizarea în flexie palmară a degetelor.

După mulți ani de expunere la vibrații locale, are loc afectarea neuromusculaturii, urmată de contracții musculare incomplete, ceea ce generează dureri în articulațiile pumnului și cotului, mialgii, scăderea forței de strângere a pumnului.

Se depistează atrofia fibrelor motorii, sub formă de atrofie nepronunțată a mușchilor mici ai mîinii, cu scăderea vitezei de răspîndire a excitației pe fibrele motorii.

Tulburările trofice pot să se răspîndească asupra țesutului adipos subcutanat, țesuturilor paraarticulare, tendoanelor și mușchilor.

Durerile în mîini și reducerea forței de strângere, cauzate de modificările musculoscheletice, distrugerea țesutului muscular și creșterea permeabilității membranei celulei musculare sub acțiunea vibrațiilor locale, pot determina creșterea nivelului hidroxiprolinei în urină (un indicator al turn-over-ului colagenului) și al MM creatinfosfokinazei.

4. *Alte tipuri de dereglări.* Pacienții cu maladia de vibrație locală, pe lângă simptomatologia locală, prezintă și simptome nespecifice: fatigabilitate, tulburări de somn, cefalee, iritabilitate, labilitate emoțională, tulburări de memorie și impotență.

Subiecții cu maladie de vibrație locală, cauzată de un mediu cu zgomot, suferă și pierderi mari de auz. În cazul acțiunii combinate a vibrației, gălăgiei și prafului se dezvoltă nevrita nervului acustico-vestibular (VIII) și patologia sistemului bronhopulmonar. În cazul implicării sistemului nervos simpatic, dereglările vasculare periferice în alte teritorii decât la locul de impact sunt relativ frecvente, manifestându-se prin reacții vasoconstrictoare asociate cu accelerarea ritmului cardiac. Măsurătorile oscilometrice la nivelul membrelor inferioare atestă, adesea, deficite, fiind expresia unor efecte mai extinse ale răspunsului umoral catecolaminic. Se menționează și o frecvență mai înaltă a cardiopatiei ischemice și a hipertensiunii arteriale.

Maladia de vibrație locală are trei forme: compensată, subcompensată și decompensată.

Tabloul clinic al maladiei de vibrație provocată de vibrații locale, forma compensată.

1. Sindroamele periferice:

- Angiospastic cu angiospasmе rare.
- Angiodistonic.
- Senzorial (vegetativ-senzorial).
- Polineuropatia mîinilor.

2. Acuzele:

• Accese spontane de înălbire a degetelor ambelor mîini, rare, care devin observate la spălatul cu apă rece și la suprarăcire totală.

• Senzații de frig și restabilirea întîrziată a temperaturii cutanate a degetelor după expunere la frig.

• Dureri nocturne (provoacă dereglări de somn) sau de repaus în mîini. Peste 10-15 min. de la începutul lucrului, durerile, de regulă, dispar.

• Dereglarea ușoară a sensibilității falangelor terminale, parestezii, o scădere neaccentuată a sensibilității de vibrație și modificarea tonusului capilar.

• Uncori, tulburări funcționale ușoare ale SNC.

Tabloul clinic al maladiei de vibrație provocată de vibrații locale, forma subcompensată:

1. Sindroamele periferice:

• Angiospastic periferic:

- cu angiospasmе frecvente;
- cu tulburări trofice vegetative.

• Senzorial (vegetativ-senzorial); polineuropatii în combinație cu:

– tulburări distrofice ale aparatului locomotor al mîinilor și centurii scapulare (vegetomiofasciite, periartroze);

- dereglări funcționale ale sistemului nervos (sindrom neuroastenic și cerebral angiodistonic);

- modificări poliradiculare (poliradiculopatie cervicală).

2. Acuzele:

• Indispoziție, astenie.

• Distonie vegetativă cu cefalee nelocalizată, vertije ușoare.

• Dereglarea somnului și iritabilitate sporită.

• Unii pacienți resimt dureri în regiunea precordială, palpitații, transpirații.

• Fenomene dureroase și parestezii cu caracter stabil.

• Modificarea tonusului capilarelor și al vaselor de calibru mare.

În condițiile aplicării măsurilor curativo-preventive, procesul patologic poate fi reversibil. În caz contrar, procesul progresează continuu.

Tabloul clinic al maladiei de vibrație provocată de vibrații locale, forma decompensată:

• Decurge sub formă de polineuropatii senzitivo-motorii.

• În stadiile avansate ale maladiei, dereglările vegetative-vasculare pot avea un caracter generalizat.

• Tulburări accentuate vasomotorii și trofice.

Acuzele:

• Accesele de angiospasm periferic devin mai frecvente, crește intensitatea paresteziilor și senzațiilor durabile, se agravează tulburările de sensibilitate, sensibilitatea de vibrație este brusc abolită.

• Majoritatea pacienților prezintă astenizare și distonie vegetativă-vasculară.

• Hipertensiune arterială, distrofie miocardică, modificări degenerative-distrofice ale centurii scapulare, mai rar ale coloanei vertebrale.

• Această fază se deosebește printr-o evoluție torpidă, reconvalescența fiind incompletă, chiar și în cazul întreruperii contactului cu vibrația și aplicării tratamentului.

Diagnosticul pozitiv

Diagnosticul clinic se bazează pe anamneza generală și ruta profesională, istoricul maladiei și examenul clinic obiectiv, completate cu investigații funcționale și, opțional, biochimice și enzimatic.

Anamneza profesională va releva tipul uneltelor și mașinilor manuale folosite, caracteristicile lor vibratorii, necesitatea unui efort muscular regional mare, postura mâinii, durata expunerii la vibrații și temperatura mediului ambiant.

Istoricul maladiei va consemna descrierea crizelor de albire, paloare, decolorare a degetelor sau cianoză, calozități, fisuri locale, tulburări trofice cutanate (ulcerații), prezența paresteziilor, durata și frecvența lor, relevarea antecedentelor traumatice, vasculare, boli de colagen (lupus eritematos diseminat, sclerodermie etc.), dereglarea circulației sangvine (hiperfibrinogenemie, paraproteinemie etc.), utilizarea vasoconstrictoarelor (derivați de ergotamină, betablocante), tutunului etc.

Examenul obiectiv va include inspecția și palpația tegumentelor degetelor, palmelor, articulațiilor pumnului, articulației metacarpofalangiene I și a articulațiilor coartelor, cu evaluarea stării sistemului osteomuscular al membrelor superioare.

Pentru a efectua diagnosticul diferențial cu sindromul de coastă cervicală și hipertrofia de scalen, se folosește testul Adson: în inspirație profundă, subiectul își menține capul în hiperextensie și execută o rotație laterală. Dacă de partea rotației capului pulsul radial diminuează sau dispare, proba este pozitivă pentru patologia sus-numită.

La pacienții cu postură forțată, timp îndelungat, a brațului în hiperabducție, se efectuează manevra de hiperabducție, care este pozitivă, dacă scade pulsul radial la ridicarea activă a brațului deasupra capului (sindromul de hiperabducție).

Pentru depistarea dereglărilor circulatorii distal de articulația pumnului se efectuează testul Allen. Se comprimă simultan arterele radială și ulnară, apoi pacientul ridică mâna și face câteva mișcări de închidere și deschidere a pumnului, apoi coboară mâna și se decomprimă artera radială, urmărindu-se timpul de recolorare a degetelor. Recolorarea degetelor după mai mult de 5 secunde este un indicator al obstrucției arcadei palmare sau a arterelor digitale cu originea în artera radială. În același mod se procedează și în cazul arterei ulnare.

Dereglările circulației sangvine la nivel periferic se depistează cu ajutorul testului Lewis-Prusik: timp de 10 secunde, la nivelul patului ungueal se face o compresiune pînă se obține decolorarea. La decompresiunea patului ungueal, recolorarea normală are loc în mai puțin de 5 secunde.

Sindromul de tunel carpian se depistează cu ajutorul testului Tinel, care este pozitiv la apariția paresteziilor în degetele înervate ca urmare a percuției nervului median în articulația pumnului, atunci cînd mâna și antebratul sunt plasate orizontal pe o suprafață netedă și tare.

Sindromul de tunel carpian poate fi depistat și prin testul Phalen, care este pozitiv în cazul apariției furnicăturilor în degetele înervate de nervul median, atunci cînd mâinile sunt ridicate la nivelul bărbiei și menținute timp de 1 minut în flexie maximă a pumnului în unghi drept.

Pentru stabilirea diagnosticului clinic, sunt necesare un șir de examinări paraclinice.

Evaluarea forței de strângere a pumnului cu ajutorul dinamometrului este o probă ce permite depistarea tulburărilor musculoscheletice, iar determinările repetate sunt semnificative pentru stabilirea diagnosticului.

Pentru depistarea dereglărilor neurosenzoriale se efectuează esteziometria, care înregistrează sensibilitatea profundă (limita superioară este de 0,5 mm) și sensibilitatea discriminatorie tactilă între două puncte (limita superioară este de 3,2 mm).

Temperatura redusă la nivelul tegumentului pacienților cu modificări locale induse de vibrații se depistează cu ajutorul termometriei cutanate, termometrelor de contact prin înregistrarea temperaturii la nivelul tegumentului feței dorsale a degetelor, înregistrându-se grade mai mici ale temperaturii față de cele ale subiecților sănătoși.

Capilaroscopia pliului ungueal este utilă în special pentru diagnosticul diferențial al fenomenului Raynaud secundar. În mod normal, capilarele superficiale sunt dispuse regulat, anse în „ac de păr”, aliniată de-a lungul axei longitudinale a degetului; plexul venos subpapilar se evidențiază foarte rar. În vibrațiile sistemului mână-braț, capilarele sunt îndoite, formează noduri, gheme, cu modificarea lumenului. În cazul expunerii la vibrații de frecvență mai joasă – cu stază, iar în cazul frecvențelor mai înalte, capilarele sunt sinuoase, tonice (deci, fără stază), ca urmare a angiospasmului.

Testele de sînge permit evaluarea unor factori de risc cardiovascular (glicemie, lipidemie), detectarea anticorpilor antinucleari, factorului reumatoid, crioaglutinelor, crioaglutininelor și proteinogramei.

Radiografia comparativă a mîinilor, radiografia articulațiilor humerale în două proiecții, a articulațiilor cubitale în două proiecții, a articulațiilor mîinilor și articulațiilor radiocarpiene, a articulațiilor coxofemorale pot identifica modificările osteoarticulare caracteristice vibrațiilor locale din sistemul mână-braț sau pe cele existente în cadrul altor patologii (artroze degenerative, poliartrită reumatoidă, lupus eritematos diseminat etc.). Radiografia *coloanei vertebrale*, în special a regiunii cervicale, este utilă în vederea obiectivizării unor eventuale modificări morfologice, care ar exercita compresiuni vasculare proximale și, în consecință, ar scădea debitul circulator în membrele superioare.

Modificările decelate prin metoda Doppler în arterele digitale sunt nespecifice și reprezintă un flux continuu sistolo-diastolic, caracteristic zonelor post-stenotice, cu o circulație colaterală bine dezvoltată. Subiecții expuși vibrațiilor mână-braț la 5-10 minute după testul de provocare la rece au fluxul sangvin din vasele profunde digitale mai scăzut decît cei neexpuși. De asemenea, durata de revenire a fluxului sangvin la valorile inițiale (de pînă la imersie) este mai mare cu 10 minute la subiecții cu vibrații mână-braț.

Măsurarea presiunii sangvine sistolice digitale prin *metoda fotopletismografiei* ante- și postrăcire locală a mâinilor urmărește anumiți parametri: aspectul undeii inițiale, durata și modul de revenire a modificărilor după testul de provocare la rece. Fiecărui parametru i se atribuie un scor, iar suma va reprezenta răspunsul sfigmic consecutiv testului la frig.

Testul imersiei în apă rece (de provocare la rece) cuplat cu termometria cutanată: vor fi imersionate în apă la temperatura de 10°C mâinile și antebrățele pînă la cot, timp de 10 minute. Temperatura ambiantă trebuie să fie cea de confort (18-20°C), pentru a preveni instalarea vasoconstricției generalizate. Temperatura pielii se înregistrează cu cel mult 5 minute înainte de imersie, la 5 minute în timpul imersiei, la 10 minute de imersie și apoi la 10 minute după imersie. Timpul considerat normal pentru revenirea la temperatura de pînă la imersie este între 5 și 10 minute. Prolungirea acestuia semnifică un vasospasm de durată, caracteristic fenomenului Raynaud. În același timp, se urmăresc modificările de culoare ale tegumentelor. Simptomatologia și scăderea fluxului sangvin digital sunt mai severe la subiecții fumători afectați de sindromul Raynaud, iar abandonarea acestui obicei ameliorează variațiile de flux și ulterior simptomele clinice.

Prin evaluarea rezultatelor Doppler, pletismografiei, presiunii sistolice digitale și testului imersiei în apă rece, vasospasmul poate fi diagnosticat și gradualizat din punctul de vedere al severității astfel:

stadiul I (ușor): test pozitiv la imersie +/-modificări decelate prin examinarea Doppler a arterelor mâinilor;

stadiul II (moderat): test pozitiv mai intens la imersie și test pozitiv la fotopletismografie;

stadiul III (sever): test pozitiv intens la imersie și test pozitiv intens la fotopletismografie.

Testul de provocare la rece. Pacientul se află într-o încăpere cu temperatura aerului de 20-21°C, dezbrăcat pînă la jumătate, cu ambele membre superioare introduse pînă la cot într-un vas cu apă rece. Dacă după 15 minute apare criza vasospastică măcar la o falangă, testul este pozitiv.

Testul presor la rece cu calcularea indicelui de recuperare (testul OKADA): bolnavul se află într-o încăpere cu $t^{\circ} = 20-21^{\circ}\text{C}$ și ține o mină în apă (4-5°C) pînă la cot, iar la cealaltă i se ia TA_s și TA_D inițial și apoi timp de 15 minute din minut în minut. Se observă că în primele 5 minute TA crește, apoi scade treptat. Se notează TA_s și TA_D , cea mai înaltă și cea mai joasă pentru calcularea IRTPR (indicele de recuperare după testul presor la rece).

$$\text{IRTPR} = \text{TA înaltă} - \text{TA joasă} / \text{TA înaltă} - \text{TA bazală.}$$

Pentru TA_s în condiții normale, valoarea indicelui e de $0,89 \pm 0,10$; la muncitorii cu sindromul Raynaud profesional, valoarea IRTPR este de $0,66 \pm 0,06$. Pentru TA_D , valoarea IRTPR este de $0,94 \pm 0,07$, iar în sindromul Raynaud – de $0,58 \pm 0,07$.

Termografia în infraroșu este o alternativă tehnică de înregistrare a temperaturilor cutanate concomitent cu testul de provocare la rece. Arteriografia se efectuează rareori, în stadiile severe ale maladiei, când sunt deja prezente tulburările trofice.

Investigațiile electrofiziologice au drept obiectiv înregistrarea pragului de percepție vibratorie și a pragului de percepție a curentului electric cu ajutorul vibrometrelor, respectiv neurometrelor, și indică valori mai crescute în cazul subiecților cu boala de vibrație locală. Modificările observate în ceea ce privește sensibilitatea termică sunt mai importante și mai constante, comparativ cu afectarea sensibilității vibratorii. Studiile ergonomice recente au evidențiat tulburări în realizarea controlului vizual ce ghidează mișcările mâinilor și o scădere a preciziei și vitezei de reacție. Viteza de conducere nervoasă este diminuată, reflectând afectarea fibrelor nervoase mielinice motorii și senzitive.

Electromiografia este utilă în diagnosticul diferențial, dacă există probabilitatea unei afectări medulare asociate.

Diagnosticul diferențial va exclude manifestările vasospastice de altă etiologie.

- **Sindromul Raynaud primar (boala Raynaud)** afectează mai ales femeile. Debutază la vârste mai tinere, sub 30 de ani, crizele vasospastice fiind precipitate de frig sau de stimuli emoționali. De obicei, sunt simetrice, fără modificări trofice sau limitarea acestora numai la vârful degetelor. Nu este prezentă nicio boală care ar putea fi responsabilă de vasospasm, iar simptomatologia datează de cel puțin doi ani.

- **Sindromul Raynaud secundar** se încadrează în contextul distinct al unor traumatisme, degerături sau sindrom de ciocan hipotenar, dar poate constitui și expresia unor compresii vasculare proximale, precum sindromul de canal toracic, hipertrofia de scalen, sindromul de coastă cervicală sau de hiperabducție. Unele intoxicații medicamentoase (agenți betablocanți, ergotamină, metiserigid, bleomicin, vinblastin) sau profesionale cu clorură de vinil, n-hexan, sulfură de carbon, arsen și derivații săi, metil-4-butilcetonă, agenți neurotoxici pot include în cadrul clinic un fenomen Raynaud secundar. Mai rar, unele boli arteriale obstructive (arterioscleroza obliterantă, trombangita obliterantă, emboliile arteriale) și destul de frecvent bolile de colagen (poliartrita reumatoidă, sindromul Sjogren, sclerodermia, LED, boala mixtă de colagen, polimiozita, dermatomiozita)

vor trebui excluse în prezența unui factor reumatoid a cărui etiologie vibratorie este improbabilă. Poliomielite și siringomielia rareori sunt implicate, în schimb, paraproteinele cu activare la frig (crioglobuline, aglutinine la rece, crio-fibrinogen) generează adesea factor reumatoid și se întâlnesc în diverse condiții de activare a unor clone obișnuit nesecretante, pe o gamă patologică extinsă – de la procese de sensibilizare pînă la disgamaglobulinemii și sindroame paraneoplazice.

• **Fenomenul Raynaud** – maladie reumatologică ce se caracterizează prin procese vasospastice cu modificări de culoare și de temperatură, în special la nivelul degetelor mîinilor și picioarelor, dar și al altor extremități (nas, urechi). Etiopatogenie: ereditară, asociată cu controlul nervos inadecvat al vaselor sanguine și cu sensibilitatea individuală la frig, care determină vasoconstricția excesivă a arteriolelor și capilarelor din tegumente. Tabloul clinic: scăderea temperaturii și amorțeală în timpul somnului, modificări caracteristice de colorație la nivelul tegumentului: inițial paloare (albire), apoi devine cianotic (mov-albastru) și mai apoi eritematos (roșu). În timpul accesului, zona devine intens dureroasă, cu caracter pulsatil; apar parestezii sau anestezii regionale etc.

• **Siringomielia** este o maladie neurologică. Se caracterizează prin dilatarea canalului central al măduvei spinării (canalul ependimar) sau formarea unor cavități noi în substanța centromedulară, cu distrugerea unei părți din măduva spinării. Etiopatogenie: congenitală sau dobîndită (tumori medulare, glioze, mielită inflamatorie cronică), cu formarea unor cavități care pot determina obstrucția fluxului LCR în canalul spinal și întreruperea conexiunilor neuronale din măduva spinării. Tabloul clinic: spre deosebire de maladia de vibrație, siringomielia este însoțită de dereglarea disociată a sensibilității, de tulburări pronunțate în sfera motorie, de abolirea precoce a reflexelor tendinoase, cu simptomatologie piramidală și bulbară, atrofie musculară. Diagnosticul corect este determinat de anamneză și de dinamica evoluției maladii, prin excluderea simptomelor provocate de vibrație, anamneză (ruta profesională).

• **Polineuropatiile** sunt afecțiuni ale neuronului motor periferic și protoneuronului senzitiv, cu accentuare distală la membre, caracterizată prin alterarea mișcărilor voluntare și involuntare, precum și a sensibilității. Etiopatogenie: factorii etiologici toxici, dismetabolici (diabet), infecțioși, alergici, hipovitaminozele etc., care afectează fibrele nervoase, iar stimulul nervos se transmite mai încet către structurile nervoase superioare, funcționalitatea acestuia fiind abolită. Taboul clinic: modificarea percepției senzitive și dereglări motorii corespunzătoare zonei de influență a nervului dat. Diagnosticul corect este determinat de anamneză și de studierea dinamicii evoluției maladii, prin excluderea simptomelor provocate de vibrație și de altă etiologie.

• **Periartritele** sunt afecțiuni caracterizate prin dureri provocate de o inflamație a țesuturilor din vecinătatea articulației. Etiopatogenie: sunt cauzate de o inflamație a tendoanelor care acționează mușchii periarticulari, a bursei seroase și/sau a capsulei articulației. Sunt favorizate de factori congenitali sau dobândite (utilizarea profesională sau sportivă excesivă a articulației). Tabloul clinic: durere acută/cronică în articulație, cu bursită/fără tendinită, limitarea mișcărilor în articulație, blocarea articulației (algodistrofie cauzată de o capsulită retractilă). Periartritele se deosebesc de maladia de vibrație prin prezența perioadelor de acutizare, lipsa tulburărilor de sensibilitate și a angiospasmelor.

Dacă se știe, în baza datelor anamnezei și a documentației medicale, că pacientul suferă de aceste maladii, necesitatea diagnosticării maladii de vibrație decade.

Prognosticul este în general bun, chiar și în absența unui tratament susținut. În opinia mai multor autori, întreruperea expunerii este benefică în ameliorarea simptomatologiei. Într-un studiu suedez, reinvestigarea subiecților cu fenomenul Raynaud după 5-6 ani de la încetarea expunerii a relevat o scădere semnificativă a simptomelor. Prognosticul este influențat negativ de vârsta tânără, obiceiul de a fuma, coexistența altor afecțiuni vasculare și de durata mare de expunere la vibrații cu frecvențe înalte.

Tratament

Motivele principale ale scăderii capacității de muncă la pacienții cu boala de vibrație sunt:

- parestezia;
- sindromul dolo persistent;
- dereglările motorii;
- tulburările vegetative-vasculare regionale pronunțate.

Primele măsuri terapeutice aplicate în vibrațiile locale sunt cele paliative cu efect pozitiv simptomatic și o creștere a tonusului psihic. Ele se limitează la proceduri fizioterapeutice ce includ balneoterapia (înotul), termoterapia (împachetări calde), băi de parafină, infraroșii, curenți de joasă frecvență. Rezultatele obținute demonstrează îmbunătățiri.

În prezent, tratamentul medicamentos încearcă să atenueze sau să suprimă unele procese patogenetice implicate în dezvoltarea maladii de vibrație locală, vizându-se cu precădere: reducerea vasospasmului prin utilizarea terapiei vasodilatatoare periferice, reducerea adezivității și agregării plachetare, scăderea viscozității sangvine și a formării microembolilor.

Vasodilatatoarele pot acționa fie direct asupra musculaturii netede a pere-

fiilor vasculari (vasodilatatoare directe), fie asupra receptorilor alfaadrenergici. Sunt utile pacienților din stadiul 2 Stockholm, care nu pot întrerupe expunerea la vibrații, și celor scoși din mediu, dar încă simptomatici.

Inhibitorii canalelor lente de calciu, pe lângă efectul de reducere a influxului ionilor de calciu în celulele musculaturii netede și, în consecință, de scădere a contractilității, au și efecte blocante asupra alfa-adrenoreceptorilor, îmbunătățirii deformabilității hematiilor, antiagregantelor plachetare, inhibitorilor sintezei de tromboxan A₂ (vasoconstrictor și activator plachetar). S-au dovedit a fi foarte buni inhibitorii răspunsului vascular declanșat prin activarea alfa-adrenoreceptorilor (implicați direct în vasospasmul la frig).

Alte vasodilatatoare cu efecte benefice: prazosin, tolazolin, cyclandelat, xantinol nicotinat, vincamin, thymoxamin. Administrarea terapiei corecte poate preveni crizele vasospastice în 50-80% din cazuri.

Vasodilatatoarele periferice care acționează asupra procesului patologic la nivelul microcirculației: dipiridamol, pentoxifilin, prostanoizi. Administrate per os sau parenteral (i.v.), ele reduc adezivitatea plachetară, cresc deformabilitatea eritrocitară (efect antisludge), au efect vasodilatator. Sunt eficiente în formele severe cu risc de necroză tisulară. Nitrații (izosorbiddinitrat) în asociere cu prostaglandina E reduc agregarea plachetară și cresc durata de viață a trombocitelor.

1. *Ameliorarea microcirculației și a hemodinamicii periferice:*

• *Complamină* (xantinol nicotinat): vasodilatator periferic (blochează receptorii adenosinergici, crește nivelul AMPc). Comprimate 150 mg N 60, câte 1 comprimat de 3 ori/zi.

• *Halidor* (benciclan): spasmolitic musculotrop, vasodilatator central și periferic. Comprimate 100 mg N 50, câte 1-2 comprimate de 1-2 ori/zi.

• *Acid nicotinic* (vitamina PP): dilată vasele periferice. Soluție injectabilă 1% – 1 ml în fiole N 10, comprimate 100 mg, 100-200 mg de 2-3 ori/zi.

• *Sol. pentoxifilină*: derivat purinic, vasodilatator periferic, soluție injectabilă 2% – 5 ml în fiole, o dată pe zi.

• *Reologice, ozonoterapie locală și generală, anticoagulante:*

– *warfarină*: anticoagulant antagonist al vitaminei K. Comprimate 5 mg, câte 5-7,5 mg/zi, în conformitate cu indicele protrombinic și INR;

– *trombostop* (acenocumarolum): antitrombotice, antagoniști ai vitaminei K. Comprimate 2 mg N 10, câte 2 mg/zi, în conformitate cu indicele protrombinic și INR.

2. *Înlăturarea dereglărilor trofice:*

• *Vitamina B₁* (tiamină clorhidrat): soluție injectabilă 5% – 1 ml în fiole N10, i.m. profund sau i.v. lent; la adulți – 25-50 mg o dată pe zi.

- **Vitamină B₆** (piridoxină): comprimate 250 mg, câte 250 mg – 1 g/zi, 15-20 zile sau soluție injectabilă 1% – 1 ml în fiole N10, câte 10-20 mg/zi, timp de 3 săptămîni.

- **Vitamina C** (acid ascorbic): soluție injectabilă 5% – 2 ml în fiole N10, câte 0,5-1 g 1-2 ori pe zi.

3. Înlăturarea sindromului dolo:

- **Diclofenac** (ibuprofen, indometacină, ketoprofen, piroxicam): AINS, inhibitori ai COX₁ și COX₂. Comprimate filmate 50 mg N 20, câte 75-100 mg/zi în 2 prize.

- **Nimesulidum**: AINS, inhibitor al COX₂. Granule 100 mg N 30 în plicuri, câte 100 mg de 2 ori pe zi după mese. Granulele din plic se dizolvă în 1/2 pahar de apă.

4. Normalizarea dereglărilor neurodinamicii și funcționării sistemului senzomotor:

- **Retabolil/nerobolil (nandrolon)**: anabolizant, derivat sintetic al testosteronului. Soluție injectabilă uleioasă 50 mg/1 ml în fiole N 1, câte 25-100 mg la fiecare 3 sau 4 săptămîni.

- **ATP** (fosfobion): soluție injectabilă 1% – 1 ml în fiole N5, 1-3 ml/zi, i.m., timp de 15-20 zile.

- **Riboxină** (inosină): derivat purinic (nucleozid), precursor al ATP. Soluție injectabilă 2% – 10 ml în flacoane, intravenos, în injecție lentă; inițial – 10 ml și la toleranță bună, apoi câte 20 ml de 1-2 ori pe zi, timp de 10-15 zile.

Majoritatea autorilor propun combinarea tratamentului medicamentos cu metode de rehabilitare medicală, ce includ proceduri fizioterapeutice și de reflecție.

Procedurile fizioterapeutice:

- electroforeza cu novocaină de 5% (aplicată la mîini).
- diatermia ganglionilor cervicali;
- iradierea cu raze ultraviolete, în doze eritemice, a regiunii ganglionilor cervicali;

- băile galvanice cu emulsie de *Naphalanum liquidum*, combinate cu masa-jul centurii scapulare;

- ultrasunetul cu hidrocortizon și laseroterapia;
- acupunctura – în cazul sindromului dolo și angiospastic pronunțat;
- tratamentul cu băi de ape minerale, cu apă oxigenată și aplicații cu nămol.

Plasmafereza este rezervată cazurilor foarte severe de ulcerării digitale.

Tratamentul chirurgical: simpatectomia cervicală este extrem de rar practică în prezent.

Profilaxia tehnică are drept scop reducerea intensității vibrațiilor, mai ales a

celor cu frecvența între 30 și 300 Hz, dar trebuie luate în considerare și cele de 1500-5000 Hz. Se recomandă: limitarea timpului de expunere și evitarea vibrațiilor continue prin pauze de 10 minute la fiecare oră de activitate; înlocuirea sau modificarea conform principiilor ergonomice a uneltelor vibratoare depășite, de concepție veche, fiind știut faptul că greutatea mare a acestora crește afectarea articulară, iar necesitatea unei forțe de strângere crește cantitatea energiei vibratorii transmise mâinii; aplicarea materialelor vibroizolante și a amortizorilor de vibrații la nivelul minereleor uneltelor, mașinilor generatoare de vibrații; cunoașterea nivelului de vibrații emise de noile unelte utilizate; utilizarea mănușilor de protecție corespunzătoare, prevăzute cu materiale vibroizolante, a căror eficiență este confirmată prin scăderea riscului dezvoltării maladiei de vibrație locale; cunoașterea factorilor ergonomici ai uneltelor: greutatea uneltei, forma și confortul oferit de mâner, forțele de prindere, ușurința în utilizare și manipulare, suprafețe de prindere reci sau aer rece evacuat, zgomotul, praful; întreținerea regu lată a uneltelor de muncă pentru reducerea expunerii la vibrații: ascuțirea periodică a sculelor așchietoare, înlocuirea pieselor uzate, verificarea stării uneltelor și înlocuirea lor, dacă sunt defecte, verificarea presiunii; evitarea expunerii la temperaturi scăzute ambientale și a contactului mâinilor cu obiecte foarte reci; abandonarea fumatului; examinări medicale periodice; controale administrative eficiente (limitarea duratei expunerii, lucrătorii să stea la căldură); examinări periodice în cadrul unităților medicale de medicină a muncii.

Profilaxia medicală se bazează pe controlul medical la angajare, care va include examenul clinic general, îndeosebi asupra aparatului cardiovascular, evaluarea antecedentelor patologice – bolile de collagen, neuropatiile periferice, discraziile sangvine, traumatismele mâinii –, toate fiind contraindicații de angajare în posturi care presupun expunere la vibrații. Controlul medical periodic se face la intervale stabilite în funcție de nivelul expunerii și severitatea simptomatologiei. Începând din stadiul 2 Stockholm, se va face anual, dacă nu există posibilitatea schimbării locului de muncă.

Educația sanitară este axată pe folosirea sistematică a mijloacelor de protecție individuală, în special a mănușilor în anotimpul rece, sistarea fumatului, informarea muncitorilor cu privire la simptomatologia precoce pentru depistarea afecțiunilor în stadiile inițiale, care sub terapie corespunzătoare au evoluție favorabilă. S-a înregistrat chiar o reversibilitate a fenomenului Raynaud în 10-20% din cazurile aflate în stadiul 2 Stockholm recent.

Directivele specifice: 2002/44/CE privind cerințele minime de sănătate și securitate referitoare la expunerea lucrătorilor la riscurile generate de agenți fizici (vibrații) (2002).

Pneumoconiozele

NOȚIUNI GENERALE

Pneumoconiozele reprezintă maladii profesionale ale pulmonilor, apărute în urma inhalării îndelungate a prafului. Se caracterizează prin dezvoltarea fibrozei interstițiale difuze. Denumirea provine din limba greacă: *pneumon* – plămîn; *konis* – praf.

După nivelul de răspîndire și gravitatea manifestărilor clinice, pneumoconiozele ocupă un loc de frunte printre maladiile profesionale. Apariția și raspîndirea lor se datorează dezvoltării intense a industriei mineritului, cimentului, morăritului, panificației ș. a., asociate cu producerea prafului industrial.

CLASIFICAREA PNEUMOCONIOZELOR

Pe parcursul evoluției acestor maladii, au existat diferite clasificări, în funcție de: originea prafului, gradul de manifestare, aspectul morfologic etc. Dar cea mai importantă dintre toate este considerată clasificarea pneumoconiozelor în trei mari grupe, în funcție de:

- etiologia pneumoconiozelor (tipul de praf);
- caracteristica radiologică și clinică a maladiei;
- caracteristica morfopatologică a maladiei.

I. Din punct de vedere etiologic, se disting 6 grupe de pneumoconioze:

1. Silicoza ca urmare a inhalării prafului de SiO_2 .
2. Silicoza ca rezultat al acțiunii silicaților (azbest, talc, ciment).
3. Metaloconioze provocate de acțiunea prafului metalic (beriliu, fier, aluminu, cupru ș.a).
4. Carboconioze provocate de praful de carbon (cărbune, grafit, cenușă).
5. Pneumoconioze ca urmare a inhalării prafului mixt (antracosilicoza, siderosilicoza, pneumoconioza sudorilor ș.a).
6. Pneumoconioze cauzate de acțiunea prafului organic (bumbac, lînă, cereale ș.a).

II. Caracteristica radiologică și clinică include:

Interpretarea radiologică a opacităților

În funcție de formă, opacitățile sunt clasificate în trei grupe:

- nodale (mici, uniforme),
- interstițiale (mici, neuniforme),
- nodulare (mari, uniforme/neuniforme).

Manifestările clinico-funcționale ale maladiei (pneumotahometria, spirometria, pulsoximetria)

Evoluția:

- lent progresivă;
- rapid progresivă;
- tardivă.

Complicațiile:

- bronșită cronică;
- pneumonii;
- emfizem pulmonar;
- silicotuberculoză;
- cord pulmonar cronic ș.a.

III. Caracteristica morfopatologică

Din punct de vedere morfopatologic, există trei forme de pneumoconioze:

- colagene;
- necolagene;
- mixte.

Etiologie

Agentele etiologice ai pneumoconiozelor sunt pulberile formate în cursul procesului tehnologic, inhalate de muncitori în timpul activității lor profesionale – dioxidul de siliciu (SiO_2), unii silicați naturali, cărbunele, unele metale (beriliu, aluminiu), amestecurile de carburi ale metalelor dure (wolfram, titan, tantal) etc.

Factorii favorizanți

Principali factori favorizanți sunt starea funcțională pulmonară sau generală a subiectului și condițiile (mediul) de muncă.

Factori favorizanți ce țin de organism și obiceiurile vicioase ale subiectului sunt:

- substratul genetic;
- afecțiunile bronhopulmonare (inclusiv antecedentele de tuberculoză, BPCO);
- tabagismul;
- abuzul regulat de alcool;

- vârsta (tinerii sunt mai vulnerabili);
- efortul fizic intens (mărește debitul respirator și, în consecință, cantitatea de pulberi inhalate).

Factori favorizanți ce țin de locul de muncă sunt:

- microclimatul nefavorabil (temperaturi scăzute);
- umiditatea crescută;
- curenții de aer rece;
- lipsa mijloacelor de protecție (măști protectoare, ventilatoare etc.);
- profesiunile expuse (în toate tipurile de industrii: constructoare de mașini, metalurgică, minierului, de fabricare a cimentului, morăritului, panificației etc.).

Patogenie

În instalarea pneumoconiozei, de primă importanță sunt trei parametri, ce corelează între ei.

1. Gradul de dispersie a pulberilor

Cele mai nocive sunt particulele cu diametrul sub 5-0,5 μm . Numai particulele cu diametrul sub 5 μm (microni) au posibilitatea de a pătrunde pînă în alveolele pulmonare și apoi în interstițiul pulmonar și capacitatea de a se menține mai mult timp în aerul locului de muncă, de a fi vehiculate prin curenți de aer și de a nu se depune. Particulele mai mari de 5 μm joacă un rol indirect în etiologia pneumoconiozelor, deoarece, depunîndu-se pe bronhii și producînd reacții bronhice, îngreunează procesul general de epurare a bronhiilor. Particulele mai mici de 0,5 μm intră și ies din aparatul respirator odată cu aerul inspirat și expirat.

2. Concentrația pulberilor microscopice în atmosfera locurilor de muncă

Riscul pentru pneumoconioze începe la o concentrație a pulberilor de ≥ 40 particule/cm³.

3. Durata de expunere profesională pneumoconigenă

Durata medie este de 15 ani, dar poate varia larg – de la 4-5 ani de expunere, sau chiar mai puțin, pînă la 20 ani și mai mult.

Tabloul clinic al pneumoconiozelor are un șir de trăsături comune:

- evoluție îndelungată cronică;
- tendință spre progresare;
- scăderea capacității de muncă;
- dezvoltarea dereglărilor sclerotice ireversibile în pulmoni.

SILICOZELE

Definiție

Silicoza reprezintă o maladie pulmonară cronică, apărută în urma inhalării îndelungate a dioxidului de siliciu (SiO_2). Gravitatea și ritmul evoluției variază în funcție de praful inhalat (concentrația prafului, cantitatea de dioxid de siliciu liber, dispersia particulelor ș.a), de durata acțiunii factorului etiologic și de particularitățile individuale ale organismului.

Epidemiologie

Silicoza a prezentat și prezintă o evoluție accidentală a parametrilor epidemiologici. În prezent, silicoza afectează 3,6% din minerii coreeni, 30,4% din angajații minelor de plumb din India, 20% în Thailanda și 5% în China, Brazilia.

Din păcate, datele cu privire la prevalența silicozei sunt nereale: până în 1990 – din cauza unor măsuri restrictive de declarare, după 1990 – din cauza absenței unui program coerent de depistare a angajaților expuși la risc. În ultimii 30 de ani derulează o dublă translație a riscului silicozei.

Clasificarea silicozelor

A. În funcție de forma evoluției (V. Botnaru, A. Cocârlă, 2009):

- cu evoluție cronică (simplă/complicată);
- cu evoluție acută;
- cu evoluție subacută (tardivă).

Silicoza cu evoluție cronică. În cazul silicozei cu evoluție cronică, trecerea de la un stadiu la altul (mai des de la I la II) decurge, uneori, zeci de ani, alteleori însă, semne de progresare a procesului de fibroză nici nu se depistează.

Silicoza cu evoluție acută. Dezvoltarea ei este legată atât de acțiunea deosebit de agresivă a prafului, cât și de predispoziția specială individuală. Evoluția maladiei este imprevizibilă. Sub influența condițiilor favorizante și a unor complicații, fibroza silicotică poate dobândi un potențial evolutiv rapid, cu insuficiență pulmonară avansată.

Silicoza cu evoluție subacută (tardivă). În cazul acțiunii periodice a pulberilor cu concentrații mari de cuarț, se dezvoltă silicoza tardivă – o formă deosebită de maladie. Ea apare după o durată mare de timp (10-20 de ani și mai mult) de la încetarea contactului cu praful. Factorii declanșatori în dezvoltarea ei pot fi pneumonia gravă, tuberculoza, artrita reumatoidă, cancerul pulmonar, pneumonitele.

B. În funcție de particularitățile clinico-radiologice:

- nodulare;

- interstițiale;
- tumorale.

Factorul etiologic

Factorul etiologic este dioxidul de siliciu liber cu diametrul particulelor $< 5 \mu\text{m}$ (cele mai nocive sunt particulele de $0,5\text{-}3 \mu\text{m}$), cu concentrația în aerul locului de muncă > 40 particule/cm³ și timpul de expunere profesională de circa 15 ani (poate varia de la 1-3 până la ≥ 20 ani).

Particularitățile factorului etiologic. Dioxidul de siliciu este un mineral cu largă răspândire și se prezintă sub două forme: cu structură cristalină și cu structură amorfă.

1. *Formele cristaline* ale dioxidului de siliciu sunt reprezentate de: cuarț, tridimit, cristobalit. Cristobalitul și tridimitul se găsesc în mod natural în lava vulcanică sau se formează prin încălzirea la temperaturi înalte a cuarțului sau a dioxidului de siliciu amorf. Aceste forme neorganice sunt mai nocive pentru structura pulmonară decât cuarțul.



Cristobalit



Tridimit



Cuarț

2. *Formele amorse* sunt relativ netoxice pentru țesutul pulmonar. Din această categorie fac parte: diatomita și silicea amorfă (vitroasă).

Indiferent de formă (cristalină sau amorfă), la temperaturi cuprinse între 800 și 1000°C , SiO_2 se transformă în tridimit, care, la rândul său, la temperatura de $1100\text{-}1400^\circ\text{C}$ se convertește în cristobalit. Tridimitul și cristobalitul sunt forme alotrope ale cuarțului. Din punct de vedere chimic, ele sunt identice cu acesta, deosebindu-se doar cristalografic. Aceste trei varietăți reprezintă principalii agenți etiologici ai silicozei, al căror potențial fibrogen crește, în ordine, de la cuarț la cristobalit și tridimit. Alte forme de SiO_2 liber – coesita și șistovita – apar la temperaturi și presiuni înalte, fibrogenitatea fiind redusă pentru coesită și practic nulă pentru șistovită.

Factorii favorizanți

Ațiunea prafului rămas în pulmoni asupra organismului este favorizată de:

– lărgirea sferei de acțiune: nivelul concentrației pulberilor în atmosfera locului de lucru – mai înalt decât al concentrației maxime admise ($\sim 1 \text{ mg/m}^3$ aer), dimensiunile particulei să fie cât mai mici, sub 3μ , agresive (cu conținut ridicat de SiO_2);

– durata procesului de muncă zilnic;
– timpul de expunere (în medie 15 ani);
– factorii ce aparțin mediului de muncă (absența/ineficiența ventilației, microclimatul nefavorabil – temperaturi scăzute, curenți de aer, umiditate crescută), prezența la locul de muncă a altor noxe cu profil respirator, lipsa mijloacelor de protecție, starea echipamentului de protecție (colectiv sau individual);

– factori ce aparțin organismului uman (nivelul ridicat al acțiunii prafului în antecedente);

– antecedentele patologice ale pulmonilor (în special tuberculoza), fumatul, alcoolismul, vârsta (tinerii sunt mai vulnerabili), particularitățile genetice.

Sunt expuși riscului dezvoltării silicozei lucrătorii din:

– industria mineritului sau industria extractivă (din minele de extracție);
– industria morăritului și a panificației (făina sau substanțele contaminante ale făinurilor, enzimele proteice);

– industria construcțiilor de mașini: topitorii (turnător-formator, sablator, polizator);

– industria sticlei (operațiile de confecționare a materiei prime);

– industria faianței, porțelanului, manufactura olăritului;

– construcția de tuneluri, prelucrarea mecanică a rocilor cuarțoase (gresie, granit, marmură).

Evaluarea expunerii la pulberi

Estimarea potențialului silicogen al unui an de muncă este posibilă numai prin examinarea detaliată a mediului, a conținutului materiilor prime utilizate, a proceselor tehnologice cu degajări de praf și a pulberilor provenite în urma procesului de producție.

Concentrația pulberilor se determină periodic, semestrial, trimestrial, lunar sau mai frecvent, în funcție de agresivitatea substanței și concentrația de silice, iar metodele folosite sunt cele gravimetrice, conimetrice și analiza compoziției chimice.

Metodele gravimetrice sunt cele mai răspândite și apreciază cantitatea de praf în mg/m^3 aer în probele recoltate prin diverse metode pe filtre, cu ajutorul tindaloscopului sau, selectiv pentru particulele respirabile, cu ajutorul aparatului Hexhlet sau al altor aparate, de concepție mai nouă. În SUA, foarte răspândite sunt miniîmpingerile portative, acționate manual sau prin pompă electrică.

Cînd dispunem de determinări cantitative de pulberi cu diametrul sub 5 μm , se poate face o estimare a cantității de praf respirabil (alveolar) inhalat zilnic, înmulțind timpul de expunere echivalent unui schimb de lucru (în minute) cu debitul respirator mediu/minut (transformat în m^3), corespunzător activității profesionale, și cu concentrația prafului respirabil în mg/m^3 .

Patogeneza

Concepția patogenetică actuală se bazează pe teoria citotoxică. Conform acesteia, dioxidul de siliciu liber exercită un efect citotoxic asupra macrofagelor alveolare, moment esențial în declanșarea fibrozei silicotice.

Particulele de praf cu diametrul între 5 și 15 microni, care pătrund în căile pulmonare, sunt eliminate datorită acțiunii de epurare mecanică a aparatului microciliar, iar particulele de 0,5-5 microni, care ating regiunile terminale ale pulmonilor și alveolelor, pot să se fixeze la nivelul acestora.

Particulele de praf rămase în pulmonii sunt captate de către macrofage și transportate în parenchimul pulmonar. Atrofia progresivă a epitelului pulmonar reduce rapid eliminarea naturală a prafului din aparatul respirator și predispune astfel la reținerea acestuia în alveole. În țesutul interstițial începe procesul primar de scleroză, cu tendință constantă spre progresare.

Cele mai agresive s-au dovedit a fi particulele cu diametrul de 1-2 microni, capabile să pătrundă în cele mai îndepărtate segmente ale arborelui bronhic, atingînd parenchimul pulmonar și reținîndu-se acolo.

Un rol important îl joacă leziunea mecanică, dar și cea toxico-chimică a țesutului pulmonar, însă activitatea prafului depinde în mod direct de structura cristalinului și capacitatea de fixare de proteinele plasmaticе, datorită prezenței pe suprafața lor a grupelor de silanol (SiOH). Aceasta provoacă moartea majorității fagocitelor, cu eliberarea substanțelor de natură lipoproteică (antigeni) și producerea anticorpilor, care, printr-o reacție de precipitare, formează baza nodulului siliotic.

Progresarea procesului fibrotic antrenează după sine dereglarea perfuziei, limfostaza și extinderea lui în țesutul conjunctiv. Toate acestea, plus procesele inflamator și atrofice din bronhii, invocă dezvoltarea emfizemului pulmonar, cordului pulmonar și insuficienței respiratorii.

În răspunsul organismului la formarea fibrozei silicoase un rol deosebit îl au reacțiile imune, fapt demonstrat de hipergamaglobulinemie (Ig G, Ig M, Ig A), infiltrația limfoidă din jurul nodulului silicos, excesul de limfocite în lavajele alveolare. În plămîni se determină complexe imune, compuși din antigene pulmonare și gamaglobuline. De asemenea, sunt crescute valorile celulelor plasmaticе.

Anatomie patologică

Substratul morfologic este reprezentat de nodulul silicotic.

În histogeneza leziunilor silicotice se disting trei etape esențiale:

1) stadiul pur celular;

2) apariția fibrelor de colagen (cînd leziunea este similară granuloamelor alergice);

3) hialinizarea (conferă nodulului silicotic aspectul caracteristic).

Leziunea elementară are aspect nodular, cu localizare peribronhiolară, în jurul arterelor sau venelor mici, cu o distribuție inițială predominant în lobii superiori, avînd un diametru cuprins între 0,3 și 1,5 mm. Conform descrierii clasice, aspectul histologic este tipic. Forma lor este rotunjită sau stelată, mai rar ovalară, cu fascicule fibronodulare în porțiunea centrală, dispuse concentric sau în formă de ghem (*fig. 7*).

Periferia este înconjurată de un halou celular, de obicei distinct de centrul hialin, conținînd în proporție variabilă fibre reticulnice, macrofage, fibroblaste, celule limfoplasmocitare și mastocite ajunse într-un stadiu mai mult sau mai puțin de maturitate.

Tabloul clinic

Vîrsta predominantă a pacienților este > 40 ani. Bărbații se îmbolnăvesc mai des decît femeile (depinde de activitatea profesională).

Intensitatea și coloratura simptomelor clinice diferă mult de la un bolnav la altul. Există numeroase cazuri în care simptomele lipsesc cu desăvîrșire, boala fiind depistată radiologic întîmplător, cu ocazia examenului periodic, chiar într-un stadiu avansat. La celălalt pol se situează cazuri care, deși radiologic nu sunt depistate leziuni certe de silicoză, prezintă simptome clinice frecvente și polimorfe. Între cele două extreme este posibilă o gamă întreagă de manifestări. Simptomele nu sunt specifice, ele traduc adesea prezența unor complicații sau asociații morbide, în raport cu alte acuze.

Dispneea este simptomul cel mai comun, fiind declanșată de efortul fizic. Are o evoluție progresivă, la început manifestîndu-se ca o jenă respiratorie provocată de eforturile mari, pentru ca

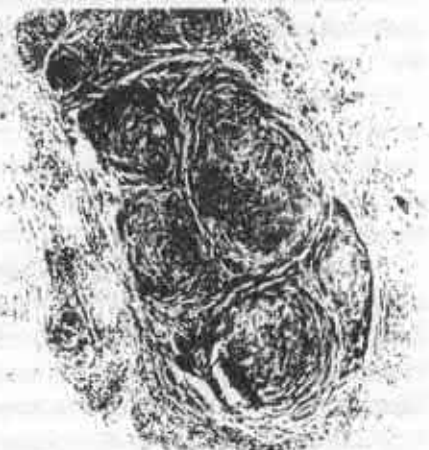


Fig. 7. Noduli silicotici.

în stadiile avansate să fie accentuată, prezentă și în repaus. Nu rareori dispneea este expresia emfizemului și bronșitei asociate, fiind însoțită de wheezing. Compresiunea traheii sau a bronhiilor mari prin mase silicotice sau adenopatii evoluează cu dispnee predominant inspiratorie, însoțită de cornaj. Spre deosebire de formele comune, care evoluează cu dispnee de repaus doar în stadiile conglomerative avansate, formele interstițiale sunt foarte dispneizante, iar aspectul radiologic, de multe ori necaracteristic, poate fi interpretat în mod eronat ca o fibroză idiopatică sau de altă natură.

Tusea este la început seacă, iritativă, frecvent matinală, cauzată de expunerea la praf și fumat. Când se asociază bronșita, tusea este productivă, sputa fiind de aspect mucos sau mucopurulent în episoadele de suprainfecție. Silicoticii tusec mai frecvent dimineața, la primul contact cu aerul rece și umed, prezentând concomitent senzația de presiune retrosternală. Tusea poate deveni supărătoare prin intensitatea și persistența ei, în cazul proceselor compresive, prin conglomerate sau aderențe care mențin o stare de iritație permanentă a receptorilor traheobronhici. În astfel de cazuri, expectorația este adesea prezentă și poate avea un caracter hemoptoic.

Durerile toracice sunt prezente în mod frecvent, avînd o intensitate suportabilă. Ele se manifestă uneori în inspir, sub formă de constricție, arsură sau apăsare, cel mai des cu localizare parasternal bilateral sau interscapular, mai rar – retrosternal sau bazal, fiind cauzate de prezența unor aderențe pleurale. Când intensitatea este mare și debutul – brutal, acestea atrag atenția asupra pneumotoraxului, accident relativ frecvent observat în pneumoconioze. La bolnavii cu obstrucție semnificativă sau placarde extinse cu îngustări de pat vascular, durerile retrosternale pot fi sugestive pentru o hipertensiune în circulația pulmonară.

Factorul psihic este un element important în coloratura simptomelor clinice: unii bolnavi prezintă acuze subiective după depistarea silicozei, fără ca înainte de stabilirea diagnosticului să fi acuzat anumite simptome. Dintre semnele generale, astenia și transpirațiile abundente cu ocazia efortului fizic sunt mai frecvent semnalate.

Starea generală este dependentă de gradul evoluției fibrozei și de gradul de complicare a maladii.

Examenul obiectiv evidențiază adesea o stare de nutriție bună. O slăbire marcată în greutate atrage mai des atenția asupra unei complicații tuberculoase, dar există și silicoze pure cu evoluție rapidă, cu o stare generală precoce și profund alterată. La începutul acestui secol, formele cașectizante erau întâlnite cu frecvență mare, afectînd subiecții tineri expuși concentrațiilor mari de pulberi cu conținut înalt de silice. Ele se mai întîlnesc și azi la sablatori și la minierii ex-

puși în cursul unor operații de prospecțiuni pentru care nu au fost instituite măsuri de securitate eficiente.

Exceptând cazurile cu sindrom obstructiv sever, **cianoza** nu este o manifestare obișnuită. Aspectul toracelui este, de obicei, nemodificat, iar amplitățile sunt normale pînă în stările avansate. În funcție de severitatea fibrozei și instalarea emfizemului, pot fi denivelate spațiile supra- și intraclaviculare. În prezența cordului pulmonar, inspecția poate evidenția pulsații în epigastru. Pe măsura progresării procesului de fibroză (pneumofibrozei) la o parte din pacienți se pot depista schimbări trofice sub forma subțierii treptate a falangelor distale ale degetelor mîinii și picioarelor, în asociere cu schimbarea formei unghiilor (formă de „sticlă de ceas” (fig. 8).

Modificările percutorii apar în funcție de stadiul de afectare a pulmonilor. De regulă, în stadiile inițiale ale maladiei, zgomotul percutor al pulmonilor este clar pulmonar.

În stadiul II al maladiei, zgomotul percutor are nuanță de cutie și corespunde regiunilor în care s-a dezvoltat emfizemul pulmonar.

În stadiul III al maladiei, în cazul unei fibroze mai pronunțate și mai ales în cazul formării nodulilor mari de fibroză, zgomotul percutor poate fi submat.

În mod obișnuit, nu se constată modificări ale matității cordului. La auscultație, modificările sunt dependente de stadiul de afectare a țesutului pulmonar.

În stadiile inițiale murmurul vezicular este normal sau diminuat în zonele corespunzătoare îngroșărilor pleurale, iar la nivelul placardelor se percepe o respirație sufantă sau suflu tubar.

În stadiile II și III ale maladiei se depistează respirație aspră, care, în regiunea zonelor masive de fibroză, poate avea nuanță de bronșită. Deasupra regiunilor emfizematoase respirația este diminuată. Aproximativ la 1/3 din bolnavi se auscultă raluri uscate difuze.

În stadiul III se poate ausculta respirație șuierătoare cu expir prelungit (ca urmare a deformării căilor respiratorii în urma comprimării acestora de către nodulii limfatici sau cîmpurile de fibroză).

De obicei, silicoza se asociază cu instalarea insuficienței respiratorii, gradul dezvoltării căreia deseori nu corelează cu severitatea pneumofibrozei. Se pot întîlni pacienți cu silicoză în stadiile II, III fără modificări esențiale ale funcției respiratorii, pe cînd la alte persoane, dereglările respiratorii se manifestă din



Fig. 8. Unghiile în formă de „sticlă de ceas”.

stadiile incipiente ale maladii. Pot fi prezente și raluri crepitante, care, persistând în timp, sugerează prezența unor procese congestive, trenante perilezionale. Crăcamentele persistente în regiunea apicală sau subapicală sunt obișnuite în tuberculoza complicativă, dar se întâlnesc și în cursul dezagregării placardelor silicotice. Ralurile bronhice sunt prezente în cazurile în care se asociază bronșita. Accentuarea zgomotului II la focarul pulmonarei sau mai evident în jurul apendicelui xifoidian semnalează prezența hipertensiunii arteriale în pulmoni. Destul de des, auscultația în zonele interscapulovertebrale evidențiază sufluri arteriale care au ca substrat un proces obstructiv arterial al unor ramuri importante, înglobate într-un conglomerat silicotice. Tabloul clinic poate fi complex în cazurile cu stază, consecutiv decompensării cordului drept, când apar și alte manifestări ce relatează prezența factorilor precipitanți ai decompensării (infecție bronhică, pneumopatii acute etc.). În acest proces, un rol important îl poate avea și afectarea circulației coronariene.



Fig. 9. Silicoză (radiografie și macropreparat).

Evoluția silicozei

Odată apărută, afecțiunea progresează lent, cu tendință de progresare chiar după încetarea lucrului în condiții de praf ce conține SiO_2 .

Evoluția silicozei este net influențată de apariția unor complicații, mai ales de tuberculoză. În unele cazuri (la persoanele expuse la inhalarea masivă de silice pur), evoluția poate fi acută sau subacută și, timp de câțiva ani, duce la o fibroză difuză rapid invalidantă, cu insuficiență respiratorie gravă.

Factorul decisiv în evoluția silicozei este agresivitatea prafului (concentrația particulelor de praf este mai înaltă decât concentrația maximă admisibilă: $\sim 1\text{mg}/\text{m}^3$ aer), cu diametrul sub $3\ \mu\text{m}$, agresive (cu conținut ridicat în SiO_2), timp de expunere îndelungat (10-15 ani).

Dacă e să analizăm particularitățile evoluției silicozei în diferite grupe profesionale, atunci cea mai nefavorabilă evoluție (mai des nodulară) se întâlnește la muncitorii din minele de piatră, la persoanele care muncesc cu perforatorul etc.

Diagnosticul

1. În stabilirea diagnosticului de silicoză este prioritară **investigația radiologică** (A. Cocirlă, V. Botnaru).

Interpretarea radiologică trebuie efectuată în concordanță cu clasificarea internațională a pneumoconiozelor conform semnelor radiologice (1980), publicată de Organizația Internațională a Muncii.

Opacitățile din pulmoni, depistate de radiologie, sunt cauzate de reacția țesutului pulmonar, și nu de acțiunea directă a prafului. În stadiile inițiale, pe clișeu radiologic se observă accentuarea și deformarea desenului pulmonar, apariția unui desen reticular cu elemente micronodulare rare, îngroșarea pleurei interlobare; aceste modificări, de obicei, sunt simetrice.

Odată cu avansarea procesului, crește și deformarea desenului bronhic, apar multiple umbre de forme neregulate, printre care se localizează nodulii silicotici de formă rotundă, cu contururi regulate (imagine de pulmon „nins”) (fig. 10).

La trecerea procesului în stadiul III, umbrele fuzionează în conglomerate tumorale, cu formarea, în unele cazuri, de cavități, mai des în asociere cu tuberculoza. Sunt manifeste semnele de emfizem pulmonar.

2. Radiografia pulmonară standard poate să nu arate modificări în stadiile incipiente de fibroză. În aceasta situație, **tomografia computerizată (CT)** se dovedește utilă. CT este utilă și în identificarea nodulilor localizați de preferință în ariile posterioare ale lobilor superiori ai pulmonilor.

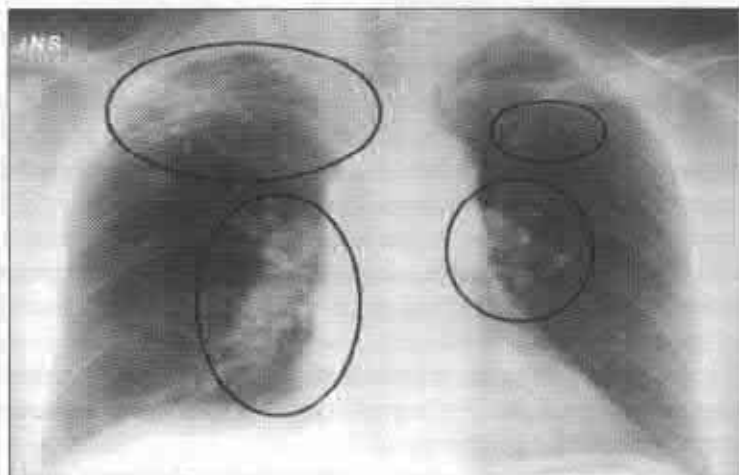


Fig. 10. Silicoză. Opacități nodulare mici (clișeu radiologic).

3. **Tomografia computerizată de înaltă rezoluție (HRCT)** este o metodă mai sensibilă decât tomografia computerizată convențională (CT), în diagnosticarea silicozei, a complicațiilor și a maladiilor asociate cu aceasta.

4. **Examenul funcțional respirator.** Spirometria, în formele inițiale ale maladiei, poate fi în normă sau poate evidenția modificări minime.

În formele mai avansate, spirometria determină tulburări ventilatorii de tip restrictiv: scăderea volumelor pulmonare: capacității vitale pulmonare (CV), volumului rezidual (VR), capacității pulmonare totale (CPT).

La asocierea bronșitei cronice/emfizemului pulmonar se determină prezența sindromului obstructiv (scăderea volumului expirator maxim pe secundă (VEMS) și a raportului VEMS/CV).

5. **Lavajul bronhoalveolar (BAL)** poate fi utilizat în stabilirea diagnosticului etiologic și ca element de apreciere a evoluției silicozei la pacienții cu modificări radiologice de tip interstițial. BAL poate arăta un nivel crescut de macrofage, IL1, fibronectină, imunoglobuline, particule de cuarț la lumina polarizată.

6. **Biopsia pulmonară.** Examenul histopatologic al fragmentelor de țesut recoltate prin biopsie (transbronhică, transtoracică, chirurgicală) se poate practica în stadiile incipiente ale maladiei, când datele imagistice și funcționale nu reușesc să stabilească diagnosticul. Caracteristică, din punct de vedere histopatologic, este prezența nodulilor silicotici localizați în vecinătatea bronhiolilor respiratorii.

7. **ECG:** hipertrofie ventriculară dreaptă.

8. **Markerii inflamației nespecifice:**

- accelerarea VSH;
- creșterea nivelului α 2-globulinelor;
- creșterea nivelului fibrinogenului;
- hipoalbuminemia;
- creșterea valorii hidroxiprolinei (valori normale – până la 30 mg/24 ore);
- creșterea concentrației proteinei C reactive.

În funcție de modificările ce au loc în sângele periferic și de rezultatele examenului biochimic, silicoza decurge sub două forme: necomplicată și progresivă.

• Silicoza necomplicată, de obicei, decurge fără febră și fără schimbări esențiale în sângele periferic.

• Silicozei progresive îi este caracteristică creșterea nivelului proteinei generale în sânge, în special al fracțiilor macrodisperse ale globulinei; poate crește și concentrația haptoglobinei, fibrinogenului.

Diagnosticul definitiv al persoanelor expuse prafului industrial se stabilește în baza datelor anamneziei (rutei profesionale), datelor obiective, examenelor de laborator și instrumentale.

Complicațiile silicozei:

- bronșita cronică obstructivă;
- pneumonia;
- emfizemul pulmonar;
- silicotuberculoza;
- pneumotoraxul spontan;
- astmul bronșic;
- bronșiectazia;
- cordul pulmonar cronic;
- pleurezia silicotică;
- alveolitele;
- cancerul pulmonar (complicație întâlnită destul de rar);
- silicoartrita.

Silicotuberculoza. În cazul asocierii silicozei cu tuberculoza, cea din urmă deține un rol bine demonstrat ca factor de amplificare pentru pneumoconioză.

Clinic, tuberculoza debutează, în cele mai multe cazuri, asimptomatic sau cu acuze discrete, care pot fi puse în seama silicozei. Tusea însoțită de expectorație verzuie, persistentă, trebuie să atragă atenția, cu atât mai mult când aceasta are și un caracter hemoptoic. Nici radiologic nu este ușor de elucidat în toate cazurile prezența și extinderea unei tuberculoze în silicoză. Modificările radiologice rapide, evidențiabile pe seria de filme, apariția cavităților sunt semne care cresc probabilitatea unei complicații bacilare. Evidențierea bacilului tuberculos în spută este criteriul de certitudine, dar foarte mulți autori remarcă faptul că sputa se pozitivează tardiv, silicotuberculozele fiind paucibacilare o îndelungată perioadă de timp.

În cazurile de BK negative, diagnosticul se stabilește cu greu. În astfel de situații, câteva criterii radiologice pot fi de un ajutor prețios:

- a) apariția în timp scurt a unor leziuni de aspect infiltrativ, localizate preferențial în treimea superioară a cîmpurilor pulmonare;
- b) coalescența nodulilor mai ales în regiunile subclaviculare;
- c) instalarea în timp scurt a unei stenoze sau obliterări bronhice;
- d) apariția unor revărsate pleurale sau pericardice;
- e) apariția unor opacități masive unilaterale retractile, care în timp scurt nu manifestă tendință de migrare spre hil, fiind aderente la peretele toracic;
- f) formarea unor cavități neregulate, anfractuoză, în interiorul opacităților conglomerative.

Cu toate acestea, în cazurile de BK negative, cel mai adesea, singurul criteriu diagnostic rămîne proba terapeutică: o imagine radiologică regresivă sub tratament tuberculostatic este un argument hotărîtor pentru o tuberculoză complicată.

AFECȚIUNILE NESPECIFICE

Bronșita cronică afectează, de regulă, silicoticii, fiind favorizată de obiceiul de a fuma, efectele iritative ale pulberilor inhalate și deformațiile bronhiilor cauzate de silicoză. BPCO poate constitui un factor de reducere a performanței funcționale mai important decât silicoza.

Emfizemul se întâlnește adesea, fie sub forma de cicatrice, regulat, dispus în jurul nodurilor, fie de aspect bulos în jurul placardelor silicotice. El nu constituie parte integrantă a silicozei, cum este cazul celui din pneumoconioza minerului la cărbune. Tipurile centrolobular și panlobular pot fi prezente în silicoză fără a fi implicate într-o relație patogenetică cu aceasta.

Cordul pulmonar cronic apare în unele cazuri de silicoză avansată, de aspect conglomerativ, dar contrar unor păreri larg răspândite, insuficiența ventriculară dreaptă survine doar la un număr redus de bolnavi. Dacă avem în vedere asocierea bronșitei și emfizemului, șansele de apariție a cordului pulmonar cresc considerabil, cele două condiții, izolate sau în asociere, contribuind mai mult decât silicoza în realizarea hipertensiunii arteriale pulmonare.

Pneumotoraxul spontan este o complicație nu prea rară, cauzată de spargerea unei bule de emfizem. Adesea, poate fi localizat datorită simfizelor pleurale care și limitează extinderea. În asemenea cazuri, expresia clinică este mai puțin zgomotoasă, depistându-se uneori întâmplător. Când este total, evoluția poate fi gravă, cu letalitate crescută.

Pleurezia silicotică este o eventualitate extrem de dificil de confirmat, motiv pentru care ea presupune un diagnostic diferențial de finețe.

Complicațiile neurologice, ca paralizia corzilor vocale, sunt rare și au ca substrat prinderea recurentului stâng într-o masă ganglionară silicotică.

Compresiunea esofagului (disfagie) poate surveni în urma înglobării, dislocării sau formării unor aderențe periesofagiene retractile prin adenopatii sau mase de fibroză.

Diagnosticul diferențial trebuie făcut, în primul rând, cu alte pneumoconioze. În unele cazuri, se face cu o serie de afecțiuni ale aparatului respirator sau cu manifestările pulmonare secundare unor boli generale, sistemice, dismetabolice etc., care pot simula cadrul clinico-radiologic al unei silicoze.

Antracoza. În forma sa pură, se întâlnește mai rar, în anumite circumstanțe bine definite (la muncitorii de la negru de fum, de la fabricile de cauciuc, grafit sintetic, la încărcătorii de cărbuni etc.). Diagnosticul este dificil, uneori chiar imposibil, la minierii din minele de cărbuni, cu leziuni adesea intricate sub forma

antracosilicozei. Este, practic, imposibil de diferențiat leziunile de fibroză masivă progresivă de masele silicotice pure.

Berilioza este mai puțin răspândită, dar tabloul radiologic poate prezenta multă asemănare cu silicoza. Condițiile de muncă diferite, testarea sensibilității la beriliu, biopsia Daniels etc. sunt utile în scop diagnostic.

Reticulomicronodulația din **alveolitele alergice extrinseci** poate stimula și ea silicoza, dar anamneza profesională, cadrul clinico-funcțional și dozarea precipitelor serice sunt criterii diagnostice utile și adesea decisive.

Dintre afecțiunile neprofesionale, **plămînuț de stază** poate fi confundat cu silicoza, atunci cînd subiectul are și o expunere la pulberi. Modificările stetoacustice, configurația inimii, proba terapeutică cu tonicardiac și diuretice devin foarte utile în interpretarea cazului, soluționînd substratul manifestărilor radiologice.

Bronhopneumonia, cu deosebire de forma miliară, astăzi foarte rară, se localizează, contrar silicozei, în cîmpurile pulmonare inferioare.

Pneumonia complicată nu se diferențiază întotdeauna ușor de silicoză, dacă episodul pneumonic de debut este necunoscut. Există cazuri cînd numai examenul anatomopatologic tranșează diagnosticul între cele două boli.

Sarcoidoza, în forma sa miliară, prezintă opacități dense, cu localizare predominant medială, care descresc spre periferie, fuluri tumorale cu contur poliliclic, reacție tuberculinică frecvent negativă, test Kweim pozitiv și o stare generală bună, în contrast cu aspectul radiologic. Tomografia computerizată de rezoluție înaltă este recomandabilă în asemenea cazuri.

Cancerul poate simula, uneori, o silicoză, cînd anamneza profesională decelează expunerea la pulberi. Eventualitatea cancerului trebuie luată în considerare într-un context radiografic sugestiv, iar cauza ar putea fi expunerea minerilor la hematită, la radiații ionizante (în minele de uraniu) sau la unele metale, prezente în minereuri. În cazul particular al minerilor din Rhodezia, rata crescută a cancerului pulmonar este determinată de concentrația ridicată a arsenului în minereul aurifer. Aspectele radiologice ale neoplasmului nu sunt întotdeauna ușor de diferențiat de opacitățile silicotice, pseudotumorale, fiind necesare investigații complementare (vezi: *Cancerul bronhopulmonar profesional*). Leziunile metastazice de aspect miliar se pot confunda cu silicozele nodulare, miliara tuberculoasă, iar metastazele voluminoase pot imita masele silicotice sau conglomeratele mixte. Starea generală alterată și evoluția rapidă orientează diagnosticul spre cancer.

Cînd diagnosticul nu poate fi afirmat cu certitudine, dispensarizarea cazului și controlul clinico-radiologic la intervale scurte de timp, testul terapeutic adecvat alternativei în discuție constituie argumente prețioase, într-un sens sau altul.

Alte maladii cu care se efectuează diagnosticul diferențial:

- alveolitele alergice;
- alveolitele idiopatice;
- artrita reumatoidă și alte maladii sistemice;
- pneumonia eozinofilică ș.a.

Tratamentul

La apariția primelor semne de silicoză, pacientul trebuie neapărat de înlăturat de la munca legată de acțiunea prafului, reprofilat la altă muncă și luat sub supraveghere medicală permanentă.

Pacienților li se indică:

- respectarea regimului de muncă și odihnă;
- respectarea regimului alimentar;
- tratament medicamentos.

Preparate mucolitice:

- ACC – 200 mg, comprimate efervescente – 200 mg de 2-3 ori pe zi.
- Bromhexină – 8 mg, comprimate – 8 mg de 3 ori pe zi.
- Ambroxol – 30 mg, câte 1 comprimat de 3 ori pe zi, după mese, cu mult lichid (lichidul crește eficacitatea ambroxolului).

Bronhodilatatoare:

- Eufilină, teofilină, capsule retard – 300 mg, sol. inj. 2,4%, 5 ml N10: p.o.: doza de atac – 5-6 mg/kg, de întreținere fumători – 4 mg/kg, nefumători – 3 mg/kg; perfuzie i.v.: doza de atac – 5 mg/kg, administrată timp de 20 min, doza de întreținere, fumători – 0,7 mg/kg/oră, nefumători – 0,43 mg/kg/oră.
- Inhalajii cu preparate bronhodilatatoare și mucolitice.

Antitusive (în tuse iritativă):

- Ultracod – 500 mg/30 mg, comprimate (combinații paracetamol+codein): 1-2 comprimate, până la 4 ori pe zi (la nevoie); intervalul dintre dozele individuale trebuie să fie cuprins între 4 și 8 ore. Doza zilnică maximă este de 8 comprimate. Comprimatele trebuie înghițite întregi cu o cantitate suficientă de lichid.
- Tusuprex, comprimate filmate – 20 mg N 30, câte 20 mg de 3-4 ori pe zi.

Preparate reologice:

- Warfarină (anticoagulant antagonist al vitaminei K), comprimate – 5 mg, câte 5-7,5 mg/zi, în conformitate cu indicele protrombinic și INR.

AINS:

- Diclofenac (ibuprofen, indometacină, ketoprofen, piroxicam) (AINS, inhibitori ai COX₁ și COX₂); comprimate filmate – 50 mg N 20, câte 75-100 mg/zi în 2 prize.

- Nimesulidum (AINS, inhibitori ai COX₂); granule – 100 mg N 30 plicuri, câte 100 mg de 2 ori pe zi după mese, granulele din plic se dizolvă în 1/2 pahar de apă.

Antibioticoterapia:

- Ceftriaxon (cefalosporină de generația III), pulbere parenterală – 500 mg și 1000 mg în flacoane N 1: 1-2 g o dată pe zi, 7-10 zile.
- Rotacef (cefalosporină de generația III), pulbere parenterală – 1 g în flacoane N 1: 1-2 g o dată pe zi, 7-10 zile.
- Prepenem (carbapeneme), pulb./sol. inj. 1 g N 10, câte 1-2 g divizate în 3-4 perfuzii, 7-10 zile.

Vitaminoterapia: B, C, PP (staționar), centrum, poligen (ambulatoriu).

Coctailuri cu oxigen.

Gimnastică respiratorie.

Tratament simptomatic individual, la instalarea cordului pulmonar:

- Vasodilatatoare, verapamil (antagoniști de Ca, din grupa fenil-amilaminelor), comprimate – 40 mg N 100, câte 160-480 mg/zi divizate în 3-4 prize.
- Glicozide cardiace: strofantină fiole a 1 ml soluție apoasă conținând strofantină – 0,25 mg (cutie cu 10 fiole), fiole a 2 ml soluție apoasă conținând strofantina G – 0,125 mg (cutie cu 10 fiole); doza: intravenos lent, cu prudență – 0,25-0,50 mg diluate în 10 ml apă distilată; în caz de edem pulmonar acut – 0,125-0,25 mg de 1-2 ori/zi, pentru digitalizare de urgență.
- β-adrenoblocante: propranolol, comprimate – 40 mg N 50, câte 20-40 mg de 2 ori pe zi.
- Diuretice: spironolactonă, capsule – 50 mg N 30, câte 50-100 mg/zi.

Tratament sanatorial: Carlov-Vary (Cehia), Kislovodsk (Ucraina), Nisipurile de Aur (Bulgaria), Litoralul de sud al Crimeii etc.

Profilaxia cuprinde un ansamblu de măsuri de igienă industrială și medicale.

Măsurile tehnico-organizatorice la locul de muncă:

- eliminarea din procesele tehnologice a pulberilor cu concentrație înaltă de SiO₂, automatizarea și/sau mecanizarea unor procese tehnologice;
- monitorizarea sistematică a prafului la locul de muncă și a concentrației de SiO₂.
- utilizarea metodelor umede (perforaj umed);
- ventilație locală adecvată;
- în cazul defectării mijloacelor tehnice obișnuite, destinate pentru înlăturarea prafului și situații extreme, muncitorii trebuie să folosească măști, respira-toare sau alte mijloace de protecție;

- informarea și educarea muncitorilor expuși riscului silicogen;
- interzicerea fumatului în timpul lucrului în mediul cu risc silicogen etc.

Măsurile medicale de profilaxie:

- excluderea de la încadrarea în muncă, în condițiile cu risc, a persoanelor cu afecțiuni respiratorii cronice, precum și a persoanelor care au o anamneză profesională cu expunere îndelungată la noxe profesionale respiratorii;

- controlul medical periodic riguros al persoanelor supuse riscului silicogen;
- investigațiile medicale:

1) examinarea primară: anamneza, investigațiile clinice, cu o atenție deosebită asupra aparatului respirator; investigarea radiologică a cutiei toracice – pentru diagnosticul diferențial;

2) controlul medical periodic – în funcție de poluarea atmosferei. Dacă normele igienice ale atmosferei sunt satisfăcătoare, controlul medical trebuie repetat peste 3 ani. Scopul controlului medical – preîntâmpinarea apariției maladiei pe parcursul activității profesionale.

Expertiza capacității de muncă și reabilitarea

Silicoza reprezintă o maladie profesională ce duce la scăderea capacității de muncă.

În silicoză sunt contraindicate:

- continuarea activității de muncă în condiții de praf și substanțe iritante;
- activitatea de muncă grea;
- desfășurarea lucrului în condiții meteorologice nefavorabile.

Criteriile de apreciere a gradului de invaliditate:

- stadiul evolutiv al silicozei;
- forma;
- gradul de insuficiență respiratorie;
- gradul de insuficiența cardiacă.

În primul stadiu al silicozei, pacientului i se stabilește gradul III de invaliditate și este transferat la alt loc de muncă, unde nu are contact cu noxele profesionale.

În stadiul II, cu o stare satisfăcătoare și absența progresării fibrozei, cu IR de gradele I și II, pacientului îi este permisă o activitate de muncă ușoară, în condiții favorabile: fără pulberi și substanțe toxice, într-un mediu prielnic.

În stadiile II și III, cu progresarea fibrozei și IR de gradele II și III, IC, capacitatea de muncă este pierdută. Pacientului i se stabilește gradul II de invaliditate. Pacienților cu IC decompensată sau cu alte complicații grave li se stabilește gradul I de invaliditate, cauzat de boala profesională. Posibilitatea de reabilitare medicală completă a pacienților afectați de silicoza este foarte limitată.

În stadiile II și III, cu stare generală satisfăcătoare, IR de gradele I și II, pacienților le este permisă o activitate de muncă ușoară, fără contact cu pulberi și substanțe toxice.

Intervalele de timp la care trebuie efectuate examenele clinic și paraclinic se stabilesc conform „Regulamentului privind ordinea efectuării dispensarizării bolnavilor cu boli profesionale” (anexă la Ordinul nr. 132 al MS RM din 17.06.1996): cel puțin de 2 ori pe an.

Prognosticul

De obicei, maladia progresează lent. Chiar și după încetarea acțiunii prafului, maladia continuă să progreseze, ducând, uneori, la insuficiență respiratorie și insuficiență cardiacă, care se dezvoltă de două ori mai repede decât instalarea simptomelor precoce ale silicozei.

Cauzele nemijlocite ale decesului sunt infecțiile intercurrente ale organelor respiratorii și insuficiențele cardiacă și respiratorie.

SILICATOZELE

Silicatozele sunt pneumoconioze provocate de inhalarea compușilor acidului silicic cu oxizi ai metalelor (Mg, Ca, Al). Pot fi metale naturale (azbest, talc, caolină) și compuși sintetici (ciment etc.).

Silicatele se folosesc pe larg în industrie ca materiale de construcție, ca izolatori termici, electrice și anticorozivi rezistenți la acizi și baze. Mai des se dezvoltă fibroza interstițială.

Azbestoza

Azbestoza este o pneumoconioză colagenă severă, provocată de fibrele de azbest. Se caracterizează prin fibroză interstițială difuză și progresivă. Timpul de expunere profesională pînă la apariția primelor semne radiologice poate fi de la 5 pînă la 10 ani.

Locurile de muncă cu risc mai înalt sunt:

- industria fibrelor asbestoase;
- în construcții;
- fabricarea echipamentelor de protecție (pentru izolare termică);
- industria materialelor plastice;
- fabricarea plăcuțelor de frînă și a materialelor de etanșare;
- minieritul și măcinatul minereurilor de azbest;
- transportarea și depozitarea azbestului;
- fabricarea materialelor din azbest sau ce conțin azbest: asbociment, mate-

riale pentru izolare electrică și pentru costume de protecție, filtre pentru industria chimică, plăci din ceramică sau din materiale plastice ce conțin azbest etc.;

– procesele de izolare din construcțiile civile, vapoarelor și avioanelor.

Locurile de muncă și procesele tehnologice sunt numeroase. În prezent sunt cunoscute peste 1000 de întrebuințări ale azbestului în peste 3000 produse industriale. Fibrele de azbest se utilizează pe larg, deoarece sunt rezistente la căldură, la acizi și baze, nu ard și sunt bune izolatoare de căldură și electricitate.

Etiologie

Factorul etiologic este reprezentat de fibrele de azbest (*fig. 11*) cu diametrul $< 3 \mu\text{m}$ și lungimea $> 5 \mu\text{m}$, concentrația în aerul locului de muncă > 1 fibră/ cm^3 , cu compoziția chimică agresivă (de ex., crocidolitul este considerat foarte periculos) și timpul de expunere profesională în medie de 15 ani (poate varia de la 1-3 pînă la ≥ 20 ani).

Unele leziuni pleurale (benigne sau maligne) pot apărea și după o expunere foarte scurtă (cîteva luni) la concentrații mari de fibre de azbest, dar cu timp de reținere foarte lung (15-20 ani). Azbestul este un mineral constituit din silicați naturali, hidrați de magneziu, fier, mai rar de sodiu, calciu sau aluminiu. Fibrele de azbest reprezintă particule al căror raport între lungime și lățime (diametru) este $\geq 3:1$.

Etiopatogenie

Fibrele de azbest pătrund în organism pe cale respiratorie. O parte din fibrele mici se rețin în bronșiole și alveole și pot provoca alveolite și bronșiolite – leziuni precoce după expunerea la azbest. Altă parte pătrund în spațiul inter-

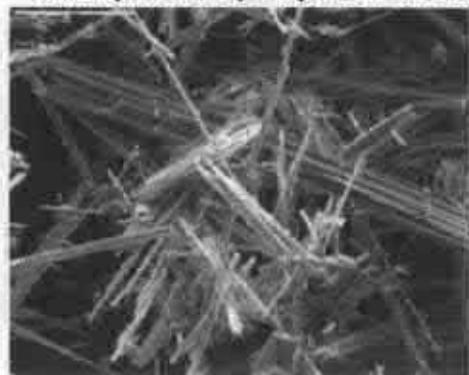


Fig. 11. Fibre de azbest.

stițial și produc o reacție fibroasă. Fibrele mai lungi ajung în interstițiu și, înconjurându-se cu un aglomerat celular, formează corpi azbestozici, care reprezintă fibre de azbest învelite într-o manta proteică ce conține fier. Mantaua proteică este formată din mucopolizaharide acide de tipul acidului hialuronic și din feritină.

Modificarea morfologică obligatorie în azbestoză este prezența fibrozei și a corpurilor azbestozici.

Fibroza pulmonară interstiția-

lă difuză se instalează predominant în cîmpurile inferioare. Ea este liniară, și nu nodulară ca în silicoză, și determină o îngroșare a septurilor interalveolare și interlobulare. Fibroza din peretele alveolar duce la micșorarea volumelor pulmonare și la deteriorarea difuziunii alveolo-capilare a gazelor. La fibroză se asociază, de obicei, leziunile de emfizem de tip focal. În majoritatea cazurilor se dezvoltă îngroșări fibrohiale subpleurale.

Expunerea de durată la azbest poate produce și modificări patologice pleurale (plăci pleurale, revărsat pleural), fiind implicată în carcinogeneza pulmonară și pleurală (mezoteliom).

Odată cu inhalarea pulberilor de azbest, în ductele alveolare, unde are loc captarea fibrelor de către celulele epiteliale de tip I și penetrarea lor prin membrana alveolară spre interstițiul pulmonar, apar leziuni. În 48 de ore se acumulează un număr mare de macrofage alveolare activate, fapt urmat de creșterea semnificativă a numărului fibroblastelor. Cu timpul, se dezvoltă o alveolită fibrozantă peribronșiolară, urmată de fibroza cicatricială difuză.

Particularitățile fibrozei:

- Fibroza este liniară, și nu nodulară, cu îngroșarea septurilor interalveolare și interlobulare.
- Fibroza pulmonară interstițială devine, cu timpul, difuză, predominant în cîmpurile inferioare.
- Emfizemul este de tip local, bilateral.
- Leziunile fibroase se asociază cu îngroșarea pleurei.
- La debutul bolii apar semne de laringită, de rinofaringită subatrocă. Apar complexe de simptome caracteristice bronșitei cronice, emfizemului pulmonar, pneumosclerozei.

Tabloul clinic

Vîrsta predominantă a pacienților >40 ani. Bărbații se îmbolnăvesc mai des decît femeile (în funcție de activitatea profesională).

Manifestările clinice ale azbestozei sunt necaracteristice și pot preceda schimbările radiologice. Ele constau din debut insidios, lent, cu simptome nespecifice și tuse uscată – fie seacă, iritativă, fie cu expectorație mucoasă sau mucopurulentă.

Examenul microscopic al sputei pune în evidență prezența fibrelor de azbest sau a corpusculilor azbestozici.

Principalele simptome clinice ale azbestozei:

- dispnee progresivă și diminuarea toleranței la efort fizic; cu caracter progresiv, ajungînd în fazele tardive la dispnee permanentă, cu ortopnee; cu timpul, devin dificile inspirația profundă și căscatul;

- pierdere ponderală (simptom tardiv);
- disfuncție sexuală;
- semne de cord pulmonar (simptom relativ tardiv).

În cazul formelor avansate, examenul obiectiv evidențiază cianoză și degete hipocratice.

Examenul aparatului respirator pune în evidență:

Palpator: mișcări respiratorii de amplitudine redusă.

Auscultativ:

- raluri uscate și umede de diverse calibre, bilateral, pe întreaga arie pulmonară, precum și frotație pleurală;
- crepitații (cracmente) inspiratorii cu sediu bazal (se pot extinde și spre cîmpurile medii);
- raluri bronhice în caz de bronșită cronică asociată;
- în unele cazuri – semne clinice de revărsat pleural, afebril, eventual asociat unui sindrom biologic inflamator, cu evoluție îndelungată (cîteva luni), conducînd la constituirea plăcilor pleurale sau, mai rar, la fibrotorax.

Diagnosticul

Diagnosticul se bazează pe o anamneză profesională, o simptomatologie compatibilă cu azbestoza și cu eventualele ei complicații, pe examenul paraclinic.

Examenul de laborator pune în evidență creșterea moderată a valorilor VSH, prezența factorului reumatoid sau a anticorpilor antinucleari (Ig A, Ig G, Ig M), dar cea mai caracteristică este prezența corpișorilor azbestozici în spută.

Explorarea funcțională ventilatorie arată prezența tulburărilor de difuziune încă în fazele incipiente ale bolii, prezența sindromului restrictiv, cu scăderea CV și a CPT, dar fără o alterare precoce a parametrilor obstrucției. Sindromul obstructiv, cu scăderea VEMS, are loc mai tîrziu, în fibrozele avansate cu compresiuni, deformări ale căilor aerifere.

Examenul radiologic. Modificările radiologice apar tardiv. Ele sunt predominant pulmonare, dar și pleurale. În formele de debut, desenul pulmonar apare accentuat din fibroza difuză bilaterală. Pleura se prezintă îngroșată, iar hilurile – deformate. Ulterior, apar opacități reticulonodulare de dimensiuni diferite, dispuse la bazele plămînilor, în treimea inferioară (*fig. 12*).

Evoluția în timp duce la aspectul caracteristic de „fagure de miere”, cu distorsiuni severe ale structurilor pulmonare, mai evidente în zonele bazale (Harrison,

ediția 14, vol. 2.). Se asociază și semnele de hipertensiune pulmonară și de cord pulmonar cronic.

În stadiile avansate apare fibroza pronunțată. Sunt caracteristice umbrele micro- și macronodulare.

Explorarea funcțională respiratorie

Modificările funcționale pot să le precedă pe cele radiologice și se caracterizează prin disfuncție restrictivă (volumul pulmonare se reduc, cu excepția volumului rezidual, care tinde să crească), scăderea capacității de difuziune alveolo-capilară a gazelor și hipoxemie.



Fig. 12. Azbestoză (clișeu radiologic).

Examenul de spută poate evidenția corpi azbestozici de culoare gălbuie, cu extremități dilatate în „haltere”.

Examenul lichidului pleural (în caz de revărsat pleural) evidențiază un exsudat cu citologie mixtă (pleurezii serofibrinoase, rareori serohemoragice). De obicei, în lichidul pleural nu se detectează fibre de azbest.

Biopsia pulmonară

Diagnosticul poate fi confirmat prin biopsie pulmonară transbronșică, prin puncție sau toracotomie (de regulă, nu este obligatorie în practica cotidiană).

Diagnosticul pozitiv se stabilește în baza criteriilor majore și minore:

Criteriile majore:

- a) anamneza (ruta profesională);
- b) radiografia toracică standard;
- c) histopatologia pulmonară cu fibroză interstițială și corpi azbestozici.

Criteriile minore:

- a) dispneea progresivă de efort;
- b) ralurile crepitante la bazele pulmonilor, cu caracter persistent (cîteva luni);
- c) sindromul restrictiv la explorarea funcțională a ventilației (pneumotahometria, spirometria cu probă farmacologică, veloergometria);
- d) degetele hipocratice.

Diagnosticul diferențial se efectuează cu:

- alte pneumoconioze;
- fibrozele interstițiale difuze idiopatice sau de cauză cunoscută, cu sarcoidoza;
- alveolitele alergice extrinseci etc.

Complicații:

- cord pulmonar cronic;
- bronșectazii;
- pleurezii serofibrinoase;
- cancer pulmonar;
- cancer de laringe;
- mezoteliom malign.

Incidența cancerului este de 15-20% din cazuri.

Evoluția este foarte variabilă, în general lent progresivă, ireversibilă. De obicei, progresează și după întreruperea expunerii, conducând la instalarea insuficienței respiratorii, hipertensiunii pulmonare și cordului pulmonar. Severitatea bolii depinde de durata expunerii la pulberi.

Tratamentul

Nu există un tratament specific, eficient în bolile cauzate de azbest. Rezultatele obținute prin corticoterapie nu sunt satisfăcătoare, iar imunosupresoarele s-au dovedit a fi stimulante ale procesului de fibroză. Este posibil ca în viitorul apropiat, rezultate mult mai încurajatoare să aducă terapia antifibrozantă.

Profilaxia cuprinde un ansamblu de măsuri de igienă industrială și medicale.

Măsurile tehnico-organizatorice la locul de muncă:

- protecția mediului ambiant (prin captarea azbestului la gurile de eliminare a aerului ventilat);
- protecția individuală (prin purtarea unui echipament adecvat);
- înlocuirea azbestului cu alte materiale, care au proprietăți asemănătoare, dar lipsite de nocivitate;
- informarea și educarea personalului muncitor expus riscului azbestogen;
- interzicerea fumatului în timpul lucrului într-un mediu cu risc azbestogen etc.

Măsurile medicale de profilaxie:

- excluderea de la încadrarea în muncă, în condiții cu risc, a persoanelor cu afecțiuni respiratorii cronice, precum și a persoanelor care au o anamneză profesională cu expunere îndelungată la noxe profesionale respiratorii;

– controlul medical regulat al grupelor de populație cu risc de azbestoză.

Intervalele de timp la care trebuie efectuate examenele clinic și paraclinic se stabilesc conform „Regulamentului privind ordinea efectuării dispensarizării bolnavilor cu boli profesionale” (anexă la Ordinul nr. 132 al MS RM din 17.06.1996): minimum de 2 ori/an.

Prognosticul – rezervat, îndeosebi în stadiile avansate.

PNEUMOCONIOZA LA CĂRBUNE ȘI LA ALTE MATERIALE CARBONACEE

Cadru nosologic, definiție

Carboconoiza este o entitate patologică rezultată din depunerea în plămâni a prafului de cărbune, care generează reacții ale țesutului pulmonar cu alveolită macrofagică și depunerea fibrelor de reticulină, dezvoltarea emfizemului focal (de formă simplă) sau a fibrozei masive progresive (de formă complicată).

Pneumoconioza cauzată de inhalarea prafului de cărbune este o variantă etiologică descrisă morfologic încă în 1831 ca „plămîn negru de miner”.

Pneumoconioza minerului la cărbune/carbon (PMC) este o entitate patologică distinctă, ce rezultă din depunerea în plămâni a prafului de cărbune sau a altor materiale carbonacee, care generează reacții ale țesutului pulmonar de tipul maculei la cărbune și emfizemului focal (de formă simplă) sau fibrozei masive progresive (de formă complicată). În literatura de specialitate acest cadru nosologic este tratat ca pneumoconioza muncitorului la cărbune (*coal workers' pneumoconiosis*), făcându-se însă mențiuni asupra pluralității etiologice.

Minerii la cărbune pot contracta silicoză atunci când zăcămintul de exploatat este intercalat între straturi bogate în cuarț și cuarțit. Cu alte cuvinte, pneumoconiozele contractate de către mineri la exploatarea cărbunelui pot fi diferite: pneumoconioza la cărbune, silicoza sau o pneumoconioză mixtă (antraco-silicoză sau silico-antracoză).

Etiologie

Principalul risc ocupațional este exploatarea cărbunelui, fie din zăcăminte subterane, fie de suprafață. În ultimii 20 de ani, în SUA și în Europa Occidentală, efectivele de expuși s-au redus considerabil prin restrângerea activităților de minerit și modernizarea echipamentelor tehnice.

Frecvența și potențialul evolutiv al pneumoconiozei la cărbune sunt influențate de: concentrația pulberilor formate la locul de muncă, gradul lor de dispersie, calitatea cărbunelui exploatat și procesat, eventualele substanțe chimice adsorbite pe particule și, în mod deosebit, de asocierea altor prafuri agresive,

cum este cel de SiO_2 . Unele metale conținute în pulberi, cum este fierul, dețin un rol important în apariția leziunilor celulare induse de pulberile de cărbune.

Riscul pneumoconigen este neglijabil, dacă în decursul vieții profesionale expunerea s-a situat la un nivel de prăfuire sub 2 mg/m. Valoarea-limită admisă în cadrul expunerii la praf de cărbune pentru un schimb de 8 ore este de 2 mg/m³.

Alte materiale carbonacee care determină un tip asemănător de pneumoconioză sunt grafitul și carbonul industrial dispers (negru de fum). Grafitul poate fi natural (plumbagina) sau sintetic. Diferențele dintre cele două forme sunt importante în ce privește agresivitatea lor: cel natural este exploatat din zăcăminte silicoase care pot conține cantități variabile de SiO_2 cristalin, în timp ce grafitul sintetic conține doar urme de silice, exceptând varianta pirolitică, în care conținutul de cuarț și cristobalit poate fi important. Expunerea ocupațională la grafit natural are loc în cursul operațiunilor din minerit și la măcinarea minereului în fabricile de carbon. Utilizările grafitului sunt variate și oferă prilejul expunerii la risc în industria ceramică, a produselor refractare, în turnătorii, în topitorii la fabricarea creuzetelor, în industria lubrifianților, a pieselor articulate, în reactoarele atomice ca moderator de neutroni, în galvanoplastie și în industria electrozilor.

Patogenic

Mecanismele puse în joc consecutiv depunerii prafului de cărbune sau de alte materiale carbonacee în plămâni sunt puțin cunoscute. Spre deosebire de particulele de cuarț, cele de cărbune sunt biologic inerte, cu slabe proprietăți fibrogene, acționând nu prin citotoxicitate, ci prin supraaglomerare. Adesea, cantitatea totală de pulberi constatată în plămâni afectate de pneumoconioza la cărbune depășește 40 g, în timp ce conținutul de cuarț este de aproximativ 1 g. În contrast, la bolnavii cu silicoză, cantitatea totală de praf este de aproximativ 5 g, iar conținutul de cuarț – de 3 g.

Macula la cărbune și ulterior nodulul pneumoconiotic sunt expresia acumulării unor cantități mari de pulberi inerte. Ele determină o alveolită macrofagică responsabilă de o stimulare fibroblastică cu formarea unor fibre de reticulină mai puțin și inconstant colagene. O a doua consecință a procesului alveolitic este constituirea emfizemului focal, parte integrantă a tabloului morfologic caracteristic pneumoconiozei la cărbune. Celulele mobilizate în procesul de alveolită, macrofagele, dar și cele activate eliberează cantități excesive de radicali liberi, care vor determina leziuni ale epiteliului alveolar. Concomitent, eliberarea proteazelor și mai ales a elastazei de către aceleași celule activate creează premise biochimice și enzimatică de apariție a emfizemului focal. Excesul de radicali liberi antrenează un consum sporit de antioxidanți. Nadif și colabora-

torii săi au constatat la minerii activi din minele de cărbune, spre deosebire de cei retrași din activitate, un nivel scăzut al seleniului și al glutatinoxidazei în sânge, componentele de bază ale sistemului antioxidant fiind „consumate” în țesutul pulmonar pentru neutralizarea speciilor reactive de oxigen.

Morfopatologie

Substratul morfologic este reprezentat de maculă. Macula, descrisă pentru prima dată de Heppleston, apare pe secțiune ca o arie de 1-5 mm în diametru. Cele de dimensiuni mai mici sunt rotunde, iar cele mai mari au contur neregulat sau stelat. Ele sunt distribuite predominant în lobi superiori, dar se observă adesea și în lobi inferiori. În jurul lor, spațiile aeriene apar lărgite, realizând emfizemul focal. Acest cuplu lezional – emfizem focal și macule – este considerat ca o expresie morfologică patognomonică pentru PMC.

Cu timpul, macula crește în dimensiuni și se transformă în nodul – leziune palpabilă, în care microscopic se observă, pe lângă fibrele reticuline, și o fibroză reticulică. Pe parcursul evoluției se produce următorul fenomen: dispariția fibrelor elastice din căile aerifere și creșterea rigidității pereților alveolari. Alterarea fibrelor elastice determină dilatarea spațiilor alveolare și ruptura pereților alveolari, instalându-se un emfizem centrilobular. Extinderea emfizemului este un fenomen corelabil cu cantitatea de praf depus.

Alte aspecte morfologice notabile includ depozite de pulberi situate subpleural și creșterea dimensiunii ganglionilor hilari și mediastinali.

Masele pneumoconiotice pot fi unice sau multiple, de culoare neagră, adesea sunt neregulate, dar bine delimitate, cu consistență elastică. În unele cazuri, ele prezintă cavități care apar printr-un mecanism de necroză ischemică, consecutivă obliterării unui ram arterial de calibru mai mare.

Tabloul clinic al PMC este determinat de două forme: simplă și complicată.

Forma simplă: deseori asimptomatică sau simptomatică nespecifică, tuse cu expectorație negricioasă și dispnee de efort.

Forma complicată: dispnee accentuată; tusea este frecventă, cu expectorație în cantitate variabilă, uneori abundentă, zile în șir, cu nuanță neagră; toracalgii.

De cele mai multe ori, forma simplă de pneumoconioză este clinic asimptomatică.

Uneori, bolnavii se plâng de tuse cu expectorație negricioasă și dispnee de efort, prezența acestor simptome nefiind caracteristică pneumoconiozei, deoarece se întâlnesc și la minerii fără modificări radiologice pulmonare. Dacă intensitatea acestor acuze este supărătoare, prezența bronșitei și/sau emfizemului este

o eventualitate probabilă. În stadiul de pneumoconioză complicată, dispneea poate fi accentuată, tusea este frecventă, cu expectorație în cantitate variabilă, uneori chiar abundentă, zile în șir, cu aspect negricios, sugerînd aspectul clasic descris de melanoftizie. Aceasta are drept cauză deschiderea în lumenul bronhiilor a unei mase pneumoconiotice dezagregate prin necroză aseptică. Adesea, durerile toracice sunt localizate subscapular sau în regiunea parasternală.

De regulă, semnele obiective lipsesc în forma simplă de PMC, prezența lor sugerînd coparticiparea altor condiții patologice.

În forma complicată a FMP se percep, adesea, matitate sau submatitate și diminuarea murmurului vezicular pe regiunile toracice corespunzătoare proiectării formațiunilor conglomerative, nivelului regiunilor cu fibroză. Adesea, suflurile arteriale sunt perceptibile pe zonele de matitate, audibile cu mai multă claritate dacă pacientul este invitat la o apnee voluntară de scurtă durată. În cazul asocierii bronșitei, simptomatologia obiectivă poate fi dominată de prezența ralurilor bronhice. Formele avansate, cu hipertensiune în circulația pulmonară, pot antrena tabloul clasic al insuficienței ventriculare drepte cu fenomene de stază.

Diagnosticul

Aspectele radiologice la debut sunt necaracteristice. Primele modificări radiologice constau într-o creștere a umbrei hilare, însoțită de accentuarea desenului bronhovascular. Ulterior sau concomitent, se pot observa opacități mici regulate, care se deosebesc, într-o oarecare măsură, de cele silicotice prin faptul că sunt mai slab delimitate, de intensitate mai redusă și de dimensiuni mai mici, de 1-2 mm în diametru. Aceste caractere morfologice sunt mai bine evidențiable pe radiografia prin mărire directă. Opacitățile mici regulate sunt localizate, de obicei, în cîmpurile pulmonare mijlocii și predominant la dreapta, pentru ca ulterior să afecteze în măsură aproape egală și plămînul stîng.

Opacitățile – fie rotunde, fie neregulate – devin, cu timpul, mai dense, dacă expunerea la praf continuă. În caz contrar, ele rareori progresează în extindere și mărime.

Ca și în cazul silicozei, opacitățile mari se caracterizează prin dimensiuni superioare limitei de 1 cm, debutează obișnuit în lobul superior pe dreapta sau bilateral, avînd la început intensitate mai mică, ce crește progresiv, cu extinderea lor pînă la dimensiuni mari.

Tomografia computerizată de rezoluție înaltă (HRCT) evidențiază prezența nodulilor înainte ca aceștia să fie identificați prin radiografie toracică standard.

Examenul funcțional

În forma simplă se evidențiază, la examinarea spirografică, tendința de creștere a VR și CPT, în paralel cu avansarea leziunilor pneumoconiotice.

În formele nodulare se constată, spirografic, un sindrom obstructiv, ce se caracterizează prin scăderea raportului VEMS/CV sub 70%.

Pneumoconioza complicată se asociază frecvent cu tulburări ventilatorii, care se manifestă prin scăderea marcată a CV și VEMS, hiperinflație și creșterea rezistenței bronhiilor.

În forma simplă, dereglările perfuziei lipsesc: ele apar în forma complicată, pe fondul unei îngustări a patului vascular. Sunt detectate la scintigrafie.

Măsurătorile de gaze în sîngele arterial evidențiază, în formele simple de PMC, relații normale. Tulburarea funcțional-respiratorie progresează în corelație cu evoluția opacităților mari atît în domeniul ventilației, cît și în cel al difuziunii.

Mecanica ventilației poate fi afectată în funcție de gravitatea bolii. Complianța statică este normală în pneumoconioza simplă adesea scăzută în FMP, cînd se constată și scăderea complianței dinamice la frecvențe ventilatorii mici.

Examinările de laborator sunt mai puțin importante decît în silicoză. Sedimentarea eritrocitelor este, de obicei, normală în pneumoconioza simplă și crește în FMP. Electroforeza proteinelor serice evidențiază hipoalbuminemie, cu creșterea alfa-2- și gamaglobulinelor. În multe cazuri apar reacții pozitive pentru factorul reumatoid și anticorpii antinucleari, iar nivelul proteinei C reactive poate fi crescut, cele mai ridicate valori observîndu-se în cazurile asociate cu tuberculoza activă. Suspiciunea procesului bacilar pretinde o investigație bacteriologică persistentă, în timp ce DR la tuberculină are o valoare practic limitată în zonele geografice cu endemie tuberculoasă insuficient controlată.

Diagnosticul diferențial

Diagnosticul diferențial se face în mod obișnuit, cu aceleași afecțiuni menționate la silicoză. În practică, cel mai greu se diferențiază leziunile tuberculoase, fiindcă, în cazul plămînilor care au retenționat pulberi, ele prezintă particularități de imagistică și de evoluție. Deoarece cancerul, în opinia unor practicieni, poate avea o incidență mai mare la pacienții cu PMC, prezența unui tuberculum în cadrul radiologic al pneumoconiozei poate crea confuzii, fiind luat drept tumoră malignă.

Complicații

Complicațiile infecțioase dau întîietate tuberculozei, deși în prezent asocierea celor două entități are o prevalență inferioară celei din trecut. Frecvența

infecției bacilare în pneumoconioza simplă este relativ redusă, dar la cei cu FMP incidența este apreciabilă, atingând chiar 10-15%.

Bronșita cronică se asociază mai des cu PMC, mai ales cu FMP. Frecvența ei crește în funcție de vechimea expunerii la praf și de vîrstă, incidente mai mari semnalîndu-se la fumători.

Emfizemul pulmonar este localizat perinodular în pneumoconioza simplă, constituind parte integrantă a acesteia, sau apare în forma generalizată, mai des în cursul FMP, în contextul unor importante modificări de structură postretractile. Sub ambele forme el poate afecta peste 80% din cazuri, forma generalizată figurînd cu o incidență neobișnuit de mare. El poate avea un aspect bulos, cauzat de prezența unor conglomerate retractile, migratoare, complicîndu-se, în unele cazuri, cu pneumotorace.

Cordul pulmonar cronic este o altă complicație, relativ frecventă. Forma simplă de pneumoconioză presupune o rară apariție a hipertensiunii arteriale pulmonare, și atunci în legătură cu prezența bronșitei și a emfizemului care domină tabloul funcțional.

Tratamentul este individual pentru fiecare caz, luînd în considerare simptomatica și afecțiunile generale.

Evoluția pneumoconiozei simple este probabilă pentru un număr mare de cazuri, dacă expunerea la risc continuă. Depistată precoce, are tendință de stabilizare. Dacă expunerea încetează, leziunile manifestă adesea chiar o regresivitate parțială. În cazul în care există concomitent și leziuni silicotice combinate, sub formă de silicoantracoză sau antracosilicoză, tabloul radiologic, pe seria de filme, are o evidentă tendință de evoluare.

Pneumoconioza simplă are un prognostic bun doar dacă expunerea la praf încetează, spre deosebire de FMP, care scurtează durata de supraviețuire și înrăutățește prognosticul *quo ad laborem*.

TALCOZA

Talcoza este o pneumoconioză necolagenă. Talcul este un silicat de magneziu, care se întrebuițează în industria textilă, de hîrtie, ceramică, parfumerie etc.

Talcoza apare după o expunere îndelungată la pulberile de talc (15-20 ani), avînd la bază leziuni cu aspectul granulomului de corp străin.

Etiopatogenia are la bază leziuni cu aspectul granulomului de corp străin.

Prezența în compoziția talcului a unor cantități mai mari de cuarț determină fibroză. În această situație se consideră că mecanismele patogenetice implică citokine proinflamatoare și profibrinogene, cu formarea granulomului de corp străin.

Morfologic, se dezvoltă un proces de scleroză difuză, localizat în septurile alveolare, peribronhial și perivascular.

Tabloul clinic:

- debut asimptomatic;
- dispnee de efort;
- tuse productivă.

Examenul obiectiv

În stadiul tardiv, murmurul vezicular este diminuat la auscultație, iar percusia decelează matitate sau submatitate.

Investigațiile funcționale efectuate în stadiile inițiale sunt, de obicei, normale, pentru ca mai târziu să apară tulburări restrictive cu scăderea complianței pulmonare, dereglări ale raportului ventilație: perfuzie și ale schimbului de gaze.

Examenul radiologic

• Opacitățile pneumoconiotice pot fi de diferite tipuri: nodulare, cu diametrul de 3-5 mm, similare celor din silicoză, cu localizare în zonele pulmonare mijlocii, dar pot afecta întreaga arie pulmonară.

• Alteori, aspectul radiologic combină opacitățile nodulare cu cele de fibroză interstițială.

Evoluție și prognostic

Afecțiunea evoluează lent, iar prognosticul este în general bun. Când leziunile sunt confluențe sau când fibroza interstițială difuză este extensivă, prognosticul este agravat de hipertensiunea pulmonară și cordul pulmonar cronic, subiectul decedând cu fenomene de insuficiență cardiacă congestivă.

Tendința de progresare a procesului este mai puțin exprimată.

Talcoza provocată de pudră evoluează mai grav.

Tratament

Tratament specific nu există. Asocierile și complicațiile, precum bronșita cronică și cordul pulmonar cronic, beneficiază de tratament simptomatic.

În cazul fibrozei interstițiale difuze – corticoterapia, D-penicilamina și interferonul.

Metaloconiozele

- Pulberile de metale pot provoca fibroza pulmonară difuză.
- Metaloconiozele cu acumularea în plămâni a pulberilor de Fe, Pb, Ba evoluează mai favorabil, cu dezvoltarea moderată a fibrozei.

Berilioza

La locul de muncă, muncitorii pot fi supuși acțiunii compușilor solubili și insolubili de beriliu.

- Compușii solubili pot provoca intoxicație acută (pneumonită, bronșiolită difuză, dermatită de contact, conjunctivită, rinită).
- Compușii insolubili pot produce berilioză cronică (fibroză interstițială, granulomatoză).

Aluminoza

Aluminoza se dezvoltă în urma inhalării pulberilor de aluminiu.

- Morfologic, se dezvoltă scleroza interstițială, perivasculară și peribronhi-ală, fibroza septurilor alveolare.
- În unele metaloconioze predomină acțiunea toxică și alergică, cu dezvoltarea fibrozei secundare (Be, Co) și o evoluție progresivă severă.



Fig. 13. Antracoza (radiografie).

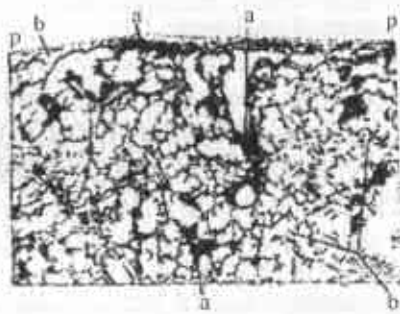


Fig. 14. Silicoantracoza (macropreparat).

Sideroza

Sideroza este produsă prin inhalarea pulberilor de oxid de fier.

- Este asimptomatică.
- Radiologic, prezintă opacități mici cu reacție fibroasă slab pronunțată.
- Are prognostic favorabil și nu progresează.
- Este posibilă însănătoșirea completă – procesul regresează cu autoepurarea plămânilor.

Antracoza

Antracoza apare după un contact profesional îndelungat (mai mult de 10-15

ani) și este o pneumoconioză necolagenă, clinic asimptomatică. Muncitorii mai expuși sunt: minerii, cei care lucrează la transportarea și măcinarea cărbunilor, în coxerii.

Contactul de lungă durată cu pulberile de cărbune provoacă modificări reticulare, cu formarea fibrelor de colagen și a nodulilor.

Silicoantracoza

Silicoantracoza apare la minerii care lucrează în minele în roci cu steril. Evoluează ca și pneumoconioza colagenă.

Clinic, se manifestă prin dispnee, tuse cu spută mucoasă. Dispneea devine progresivă. În final se dezvoltă cordul pulmonar.

Pneumoconiozele provocate prin inhalarea pulberilor organice

Aceste pneumoconioze pot fi considerate facultative, dat fiind faptul că deseori nu se dezvoltă pneumofibroza. Mai des se dezvoltă bronșita cu component alergic, fiind caracteristic pentru bisinoză, care apare prin inhalarea pulberilor și fibrelor organice (de bumbac). Prin inhalarea pulberilor de făină, cereale, trestie de zahăr, masă plastică se dezvoltă dereglări difuze fibrotice în plămâni, cu caracter alergic și inflamator.

Hidrocarburile aromatice

1. BENZENUL

Proprietățile fizice

Benzenul este un solvent organic descoperit de Faraday în 1825 în reziduurile depuse din gazul de iluminat. În 1834, Mitscherlich l-a obținut prin decarboxilarea acidului benzoic (C_6H_5-COOH), ce fusese izolat din rășina unui arbore, și l-a numit *benzol* sau *smirnă* (de aici provine denumirea de benzen).

Din punct de vedere chimic, benzenul face parte din categoria hidrocarburilor aromatice; are 6 atomi de carbon legați într-o structură plană, hexagonală (C_6H_6) cu fiecare atom de carbon atașat de hidrogen (structură cunoscută sub denumirea de nucleu benzenic).

Este un lichid incolor, extrem de inflamabil și volatil, avînd un indice de refracție de 1,50. Viscositatea sa este mai slabă decît cea a apei. Benzenul se solidifică la $5,5^\circ C$, temperatura de fierbere fiind de $80,1^\circ C$. La $20^\circ C$ are o densitate de $0,88 \text{ kg/L}$ și o presiune de vapori de 110 Pa . Este foarte solubil în solvenți organici polari, iar în apă se solubilizează mai greu. Coeficientul de expansiune termică al benzenului la $20^\circ C$ este de $0,001187 \text{ K}^{-1}$. Are un miros caracteristic, cu un prag de detectare de $1,5 \text{ la } 900 \text{ mg/m}^3$ de aer. Amestecul format din vapori de benzen și aer este foarte inflamabil, compusul aprinzîndu-se la $11^\circ C$. Zona de sablare se situează între 1,2 procente de volum (39 g/m^3) ca limita inferioară de explozie și 8,6 procente de volum (280 g/m^3) ca limită superioară de explozie. Energia minimă de aprindere este de $0,2 \text{ mJ}$, iar temperatura de combustie este de $555^\circ C$. Benzenul arde cu o flacără galbenă, formînd apă și dioxid de carbon, și fumegă, indicînd astfel conținutul înalt de carbon. Puterea calorică a compusului este de 40580 kJ/kg , entalpia molară fiind de $3257,6 \text{ kJ/mol}$ pentru starea lichidă și 3301 kJ/mol pentru cea gazoasă.

Punctul de topire și cel de solidificare a benzenului este de $5,5^\circ C$. Prin urmare, acesta poate fi depozitat și transportat pe timp de iarnă doar dacă rezervoarele sau vagoanele-cisternă sunt prevăzute cu instalații de încălzire.

Sursele de expunere

Benzenul este ubicuitar în natură. A fost identificat în aerul atmosferic, în apă

și în sol și provine fie din surse naturale, fie din surse artificiale. Surse naturale sunt considerate uleiurile volatile din plante, uleiurile nerafinate, fumul de țigară, precum și gazele rezultate din arderea lemnului și a cărbunelui. Sursele artificiale sunt cele mai numeroase și cele mai importante. Majoritatea emisiilor de benzen (88%) se produc în atmosferă și au drept surse principale vaporii de benzină, gazele de eșapament, gazele industriale provenite din industriile chimică, de automobile, petrochimică, uzinele de tratare a apelor reziduale, fumalele turnătoriilor de oțel etc.

Populația generală este expusă într-un grad înalt la benzenul din fumul de țigară; de altfel, fumatul (atât fumatul activ, cât și cel pasiv) a fost identificat drept cea mai importantă sursă de expunere de origine antropogenică. Fumătorii prezintă niveluri ale benzenului de 10 ori mai înalte în aerul expirat și de 6-10 ori mai înalte în sânge, comparativ cu nefumătorii.

Altă cale de contact cu benzenul este inhalarea aerului contaminat din zonele cu trafic auto intens, precum și din zonele învecinate cu stațiile de alimentare cu combustibil.

Cu toate că în stratosferă se eliberează cantități mari de benzen, el persistă doar câteva ore, maximum câteva zile după emisie. Reducerea nivelurilor la scurt timp de la momentul la care au fost generate se datorează proceselor de degradare chimică, cea mai importantă fiind reacția cu radicalii hidroxil. Persistența benzenului este la fel de scurtă și la nivelul solului, și în apă, datorită proceselor de volatilizare, fotooxidare și biodegradare.

International Agency for Research on Cancer (IARC) a identificat că sursele principale de expunere profesională la benzen sunt: producerea benzenului prin distilarea gudronului de huiță sau distilarea petrolului; producerea substanțelor chimice din benzen; producerea, depozitarea, transportarea, comercializarea și utilizarea benzinei; utilizarea benzenului pur ca solvent.

Expunere intensă au lucrătorii care efectuează operațiuni de încărcare/descărcare a cisternelor sau a navelor maritime și fluviale (expunere cronică la benzen lichid sau la vaporii de benzen) și cei din rafinării (unitățile de extracție sau de cracare a petrolului și instalațiile unde se realizează extracția benzenului plecând de la gudroanele de huiță).

Industria chimică și petrochimică constituie o importantă sursă de expunere, inclusiv unitățile din industria chimică și petrochimică care utilizează benzenul ca materie primă pentru fabricarea a numeroși intermediari de sinteză. Acești intermediari de sinteză sunt necesari pentru obținerea maselor plastice, fibrelor textile, coloranților, detergenților, produselor farmaceutice etc.

În contrast cu locurile de muncă descrise, există și altele, în sistem „deschis”, unde există posibilitatea de evaporare a benzenului și, prin urmare, expu-

nerea masivă a lucrătorilor: industria de încălțăminte și marochinărie, industria pielăriei, industria cauciucului, industria de vopsele, industria constructoare de mașini ș.a. Aceste sectoare continuă să furnizeze un număr mare de boli profesionale provocate de benzen: hemopatii, neuropatii ș.a. La muncitorii din industria de încălțăminte și marochinărie pătrunderea benzenului în organism se realizează pe cale inhalatorie și cutanată, cea mai frecventă sursă de expunere fiind substanțele de lipit, de cele mai multe ori aplicate manual.

Industria cauciucului a fost una dintre primele industrii care a utilizat benzenul ca solvent. Și astăzi, acest tip de industrie furnizează numeroase cazuri de îmbolnăvire profesională, deși utilizarea benzenului în procesele de producție s-a restrâns considerabil. În industria cosmetică, benzenul este utilizat ca agent de extracție în tehnologia parfumurilor. Expuneri importante pot fi prilejuite și de producția și utilizarea lacurilor și vopselelor pe bază de solvenți organici. În aceste sectoare se realizează expuneri importante pentru operatorii chimiști, vopsitori, zugravi etc. În fabricile de oțeluri, sunt expuși la benzen muncitorii care manipulează benzolul (produs comercial care conține, în afară de benzen, toluen și xilen) și lucrătorii de la cuptoarele de topire, iar în industria metalurgică și în cea constructoare de mașini, benzenul este utilizat ca degresant al pieselor metalice. Există laboratoare industriale și de cercetare în care personalul de cercetare și personalul de întreținere sunt expuse profesional la benzen.

O importantă sursă de expunere este legată de transportarea, distribuirea și utilizarea carburanților pentru automobile. Se știe că benzina conține benzen în proporție de 2% și chiar mai mult și poate emana vapori de benzen la temperaturi obișnuite (25° C). Aceste sectoare de activitate sunt recunoscute ca cele mai importante surse de pacienți cu suferințe generate de expunerea la benzen. Cei mai mulți pacienți provin de la stațiile de combustibili (mecanicii și operatorii de la pompe, cei care încarcă, transportă și descarcă cisterne), garaje/service-uri auto (muncitorii sunt expuși mai mult la gazele de eșapament), service-uri pentru întreținerea utilajelor agricole. Altă categorie de expuși profesional este constituită de personalul din domeniul sanitar: asistente, infirmiere, tehnicieni, terapeuți, farmaciști, îngrijitoare.

Toxicocinetica

Fiind un produs chimic simplu, benzenul este absorbit pe trei căi: respiratorie, cutanată și digestivă. Datorită volatilității sale înalte, inhalarea reprezintă cea mai importantă cale de pătrundere în organism. Astfel, populația generală absoarbe pe cale respiratorie 99% din cantitatea zilnică totală de benzen, 0,05% se absoarbă cutanat ca vapori de benzen și 0,2% ca benzen lichid.

Calea digestivă reprezintă o cale de pătrundere cu totul secundară, apa sau alimentele contaminate cu benzen devenind surse de intoxicație.

În mediul profesional, benzenul este absorbit în cea mai mare proporție pe cale respiratorie și într-o proporție semnificativă – prin piele.

După pătrunderea în organism, benzenul este transportat legat de lipoproteinele din sânge și distribuit rapid în tot organismul, dar mai ales în țesuturile bogate în lipide. Prin urmare, concentrații importante se înregistrează în țesutul adipos, creier, sânge, ficat, măduva osoasă, rinichi, glandele mamare – organe cu o bogată încărcătură lipidică. Benzenul are capacitatea de a traversa și bariera placentară.

Timpul de înjumătățire a benzenului în organism este de aproximativ 9-24 ore. În particular, la nivelul țesutului adipos, timpul de înjumătățire poate să se prelungească pînă la 90 ore. Metabolizarea se realizează la nivelul ficatului, care este considerat principala stație de transformare a benzenului. Metaboliții rezultați sunt fenolii (aproximativ 51-87%), catecolul (aproximativ 6%) și hidrochinona (2%).

Metaboliții neconjugați ai benzenului, cu excepția fenolului, au acțiune mielotoxică, fiind responsabili de efectele hematotoxice și leucemogene ale benzenului. Combinarea fenolului cu hidrochinona sau a fenolului cu metaboliții de tip catecol cauzează o hematotoxicitate mai mare decît a fiecărui metabolit în parte. Metaboliții neconjugați formează la om legături covalente cu acizii nucleici și cu proteinele din sânge, moment de reper în mutagenză și carcinogenză (vezi: *Toxicologia reproducerii umane*).

În situația expunerii cronice la benzen prin inhalare, ingestie sau pătrundere cutanată, acesta se elimină fie ca atare (nemetabolizat), fie sub formă de metaboliți. Benzenul nemetabolizat se elimină prin aerul expirat și prin urină. O proporție mare (10-50%) din cantitatea de benzen inhalată se elimină pe cale respiratorie, 1% – prin urină, acesta constituind, se pare, un marker de expunere important, care corelează cu expunerile <1 ppm.

Eliminarea prin urină a fenolilor conjugați este bifazică: faza rapidă – în primele 2-3 zile de la încetarea expunerii; faza lentă – pentru o proporție redusă de metaboliți care persistă mai mult timp în țesuturi. Acest fenomen justifică oportunitatea recoltării fenolilor urinari în timpul desfășurării activității sau cît mai repede după întreruperea expunerii. Nu există date despre eliminarea benzenului sau a metaboliților lui prin laptele matern.

Pentru benzenul inhalat, ruta majoră de eliminare este eliminarea nemetabolizată prin expirație și doar în proporție mică prin urină, restul eliminându-se sub formă de metaboliți urinari.

În cazul pătrunderii benzenului pe cale orală sau percutanată, eliminarea este exclusiv urinară, sub formă nemetabolizată sau ca metaboliți.

Indicatorii de expunere internă

Markerii de expunere (indicatori biologici de expunere – BEI) sunt definiți ca substanță toxică, metaboliții ei sau produșii care rezultă din interacțiunea substanței toxice sau a metaboliților ei cu anumite ținte din organism, fie ele moleculare sau celulare. Markerii de expunere pot fi identificați în fluidele sau excrețiile organismului.

Cea mai fiabilă metodă de evaluare a expunerii la benzen este determinarea cantității metaboliților urinari ai benzenului: fenolii totali măsurați la sfârșitul schimbului de lucru (valorile de referință pentru lucrătorii cu expunere profesională – sub 50 mg/1g creatinină; conform ACGIH). Valorile crescute ale fenolilor totali corelează cu scăderea valorii raportului sulf anorganic/sulf total, raport cunoscut ca sulfat index (valoare normală la sfârșitul schimbului de lucru > 0,8). Valoarea acestui raport scade ca urmare a creșterii excreției metaboliților sulfoconjugați ai benzenului.

În anul 2004, *American Conference of Governmental Industrial Hygienist* (ACGIH) a stabilit că alți doi metaboliți – acidul S-fenilmercapturic și respectiv acidul trans, trans-muconic – sunt BEI extrem de importanți pentru expunerea profesională. În 2005, Farmer și colaboratorii săi au demonstrat că determinarea acidului S-fenilmercapturic este un test cu sensibilitate și specificitate mai mari decât ale acidului trans, trans-muconic, în special pentru niveluri de benzen aeropurtat <1 ppm pentru o expunere de 8 ore. Expunerea la 1 ppm timp de 8 ore a arătat la sfârșitul schimbului de lucru o valoare a acidului S-fenilmercapturic de 47 μg/1g creatinină. Valorile de referință pentru expușii profesionali ai acidului S-fenilmercapturic – 25 μg/1 g creatinină (conform ACGIH); pentru expușii ai acidului trans, trans-muconic – 500 pg/1 g creatinină (ACGIH).

Valoarea diagnostică a metaboliților urinari ai benzenului este influențată negativ de faptul că ingestia unor vegetale, a etanolului, fumatul sau expunerea la alți compuși aromatici cresc nivelul fenolilor urinari, iar ingestia de acid ascorbic sau de alimente tratate cu conservanți crește valorile acidului trans, trans-muconic.

Toxicodinamica

Mecanismele acțiunii benzenului asupra organismului sunt multiple și insuficient cunoscute. Pe primul plan se situează efectele asupra măduvei hematoformatoare. Aceste afectări sunt mediate mai ales de produșii de metabolizare ai benzenului. Mecanismul responsabil pentru toxicitatea benzenului se leagă de formarea metaboliților acestuia (fenol, hidrochinonă, benzochinonă și catecol). Cele mai multe studii au relevat faptul că hidrochinona și derivatul ei,

benzochinona, au cea mai mare mielotoxicitate. Studii *in vitro* au sugerat că hidrochinona exercită o acțiune foarte selectivă asupra macrofagelor din măduvă. Efectele hematologice au la bază instalarea unor dereglări enzimatică în cursul mitozei celulelor tinere cu potențial înalt de diviziune, determinând importante anomalii ale nucleilor celulari. Ca urmare a afectării toxice a mitozei, devin posibile proliferările disproporționale ale elementelor seriei albe (cel mai adesea) sau/și roșii, cu lansarea în periferie a elementelor imature (reacții leucemoide). Primele cazuri de leucemie au fost descrise simultan la muncitorii din industria încălțăminte, în Italia și Turcia, în 1985.

Efectele hematologice pot fi favorizate de anumite condiții, și anume: sexul feminin este mai susceptibil la toxicitatea benzenului, iar graviditatea presupune un spor de susceptibilitate. Deficiențele alimentare și dieta săracă în hidrocarburați sporesc efectele hematotoxice. Afecțiunile hematologice preexistente sunt agravate prin acțiunea benzenului.

Potențialul carcinogenetic al benzenului a fost mult investigat și doar parțial elucidat. Acțiunea carcinogenă a benzenului, dovedită la animale, nu a fost confirmată la om.

Studiile *in vivo* și *in vitro* au indicat că benzenul, ca atare, sau metaboliții săi au acțiune genotoxică, markerul biologic care monitorizează acest efect fiind aberațiile cromozomiale limfocitare din sângele periferic și/sau măduva osoasă (Eastmond et al., 1994). Rezultatele experimentale pozitive s-au obținut în condițiile utilizării unor sisteme auxiliare de activare metabolică a benzenului, ceea ce semnifică implicarea, ca și în cazul acțiunii mielotoxice, a metaboliților, și nu a benzenului nativ.

Studiile privind expunerile la concentrații mici/moderate de benzen în aerul atmosferic (<15 ppm) nu au condus la concluzii foarte clare. La concentrații mari de benzen au fost evidente aberațiile cromozomiale în limfocitele din sângele periferic sau din măduva osoasă.

Cel mai agresiv metabolit este hidrochinona. Catecolul are efect sinergic cu hidrochinona în acțiunea genotoxică asupra limfocitelor. Căile cele mai importante de pătrundere în organism a efectelor genotoxice sunt inhalarea și expunerea dermică.

Cercetările privind efectele benzenului asupra reproducerii nu au furnizat concluzii definitive. Experimental, s-au obținut leziuni testiculare de tip degenerativ, hipospermic și creșterea procentajului de anomalii morfologice spermatozoidale. Studiile epidemiologice privind fertilitatea feminină sunt contradictorii. Unele au demonstrat că expunerea profesională la benzen poate induce tulburări menstruale, cel mai adesea hemoragice (care pot fi corelate și cu alterările he-

matologice), și avorturi spontane. Deși transferul transplacentar al benzenului e demonstrat, toxicitatea letală nu este suficient de bine cunoscută.

Alte mecanisme prin care benzenul acționează asupra organismului sunt cel iritativ (tegumente, mucoase, conjunctivă), narcotic și imunosupresiv: celular (scăderea limfocitelor B și T) și umoral (scăderea anticorpilor).

Există unele substanțe chimice care pot interfera metabolismul benzenului, împiedicând activitatea de dezintoxicare a organismului. Toluenu, etanolul și acetona alterează metabolizarea și cresc, prin urmare, toxicitatea benzenului. Interacțiunea dintre etanol și benzen a fost dovedită la consumatorii de alcool expuși profesional la benzen – creșterea efectelor hematotoxice și exacerbară efectului toxic asupra sistemului nervos central (depresii accentuate, tulburări de comportament). Lipsa alimentației și alimentația săracă în hidrocarburați cresc efectele hematotoxice ale benzenului.

Manifestările clinice

Tabloul clinic depinde de intensitatea expunerii, de calea de pătrundere în organism și de tipul expunerii – acută sau cronică. Expunerea acută presupune o perioadă de 14 zile sau mai mică, expunerea între 15 și 364 zile este considerată intermediară, iar expunerea de peste 365 zile – cronică. De asemenea, este importantă nu doar cantitatea absorbită, ci și calea de pătrundere.

Expunerile acute. Pătrunderea prin inhalare a benzenului determină în special manifestări neurologice de tip central, intensitatea cărora este proporțională cu doza absorbită. În expunerile reduse (la doze de 50-100 ppm) pentru intervale mici de timp, manifestările sunt, inițial, de tip excitație nervoasă, urmată de depresie, tulburări de vorbire, cefalee, vertij. La doze de 500 ppm apar narcoza și convulsiile. Simptomele consecutive expunerilor acute, la doze subletale, sunt reversibile dacă se oprește expunerea. La concentrații de 3000 ppm, considerate doze letale, moartea survine în 30-60 minute, iar la 20.000 ppm – în 5-15 min.

Expunerea acută la vapori de benzen care depășesc pragul iritativ poate să determine manifestări respiratorii: tuse seacă sau cu expectorație, hemoptizie, disfonie, dispnee de efort, simptome generate de una din următoarele anomalii: leziuni de traheită granulomatoasă, laringită, bronșită, hemoragie pulmonară masivă sau tablou clinic de edem pulmonar acut.

Pătrunderea pe cale digestivă este însoțită de tulburări digestive: dureri abdominale, greață, vărsături. În contextul unor leziuni de gastrită toxică hemoragică sau stenoza pilorică, apar tulburări neurologice: stare de narcoză, somnolență, convulsii, comă, iar la doze înalte – decesul. Dozele letale pentru pătrunderea pe cale orală au fost estimate la 10 ml sau 125 mg/kg corp.

Contactul benzenului cu pielea sau cu mucoasele provoacă iritații, arsuri la nivelul pielii și/sau ochilor. Leziunile sunt tranzitorii și puțin importante.

Datele privind efectele asupra sistemului hematologic la om, consecutive inhalării acute de benzen, sunt insuficiente. Au fost semnalate cazuri de leucopenie, anemie, trombocitopenie, dar numai după mai mult de 2 zile de expunere profesională la mai mult de 60 ppm benzen.

Nu există studii privind efectele endocrine, metabolice sau asupra greutateii corporale, după expunerea acută la benzen, și nici date privind efectele cardiovasculare la oameni după inhalarea acută de benzen, deși fibrilația ventriculară a fost sugerată ca fiind cauza decesului în intoxicația acută cu benzen.

Expunerile cronice

La persoanele cu expunere cronică, benzenul pătrunde cel mai adesea prin aparatul respirator și mai puțin prin piele. Pătrunderea pe cale digestivă este excepțională. Manifestările care apar după expunerea cronică sunt specifice acțiunii toxice a benzenului.

• Afecțiunile hematologice. Rolul benzenului în apariția hemopatiilor non-maligne este evidențiat de numeroase studii individuale sau cu caracter epidemiologic, care au demonstrat că efectele hematologice apar la expuneri medii de 10 ppm, riscul și gravitatea manifestărilor crescând proporțional cu doza, și că toate tipurile de celule din sânge sunt influențate. Trombocitopenia este semnul cel mai precoce și cel mai frecvent în expunerea cronică, dar cu aceeași valoare diagnostică pot fi evidențiate leucopenia sau leucocitoza, anemia sau poliglobulinemia. Anomaliile evoluează, în mare parte, spre regresie după oprirea expunerii și în rare cazuri, ele pot fi prelușul unei hemopatii severe. Continuarea expunerii conduce la anemie aplastică, care are un prognostic sever, cu rata mortalității situată între 10 și 50%, și poate progresa către leucemie mieloidă acută. Aplazia medulară benzenică se poate instala după un timp de expunere de luni sau ani la doze ce depășesc 40-50 ppm. Ea este precedată, de regulă, de o hipoplazie pe o singură linie (linia albă sau linia trombocitară).

Ca urmare a alterărilor hematologice, tabloul simptomatic este dominat de astenie, fatigabilitate, cefalee, vertij și anorexie. Trombocitopenia antrenează manifestări hemoragice (purpură, gingivoragii, epistaxis, menoragii, hemoragii cerebrale), iar granulocitopenia favorizează dezvoltarea infecțiilor cu localizări diverse și cu manifestări clinice specifice.

• În afecțiunile neurologice, la expunerea cronică la benzen, manifestările clinice depind de gradul afectării unui segment al sistemului nervos.

În afecțiunea sistemului nervos central, benzenul provoacă aceleași dere-

glări psihice ca și alți solvenți organici, numite *sindrom psihoorganic*: depresie, iritabilitate, diminuarea capacității de atenție și de memorare, tulburări de somn, cefalee, vertij, dereglarea echilibrului, tremor, convulsii tonico-clonice, astenie fizică, scăderea mirosului sau percepția de mirosuri ciudate. Afectarea sistemului nervos periferic și/sau a nervilor spinali determină apariția paresteziilor la nivelul membrelor superioare și inferioare, neuropatii senzitivo-motorii ale membrelor superioare și/sau inferioare, însoțite, uneori, de atrofii la nivelul membrelor inferioare, tulburări neuromusculare. Manifestărilor clinice li se asociază modificări electromiografice de tipul încetirii vitezei de conducere motorie, tulburări de conducere de tip axonal. Aceste modificări au fost evidențiate, mai frecvent, la lucrătorii din industria de marochinărie, care utilizează adezivi ce conțin și benzen.

Studiile efectuate pînă în prezent sugerează că în expunerile acute la doze mari, efectul benzenuului se exprimă prin afectarea prioritară a sistemului nervos central, iar în expunerea profesională cronică la doze mici sau moderate, sistemul nervos periferic pare să fie ținta acțiunii benzenuului.

- Pentru afecțiunile hepatice nu există date concludente, deși în literatura de specialitate sunt citate cazuri de hepatomegalie la muncitorii expuși cronic la vapori de benzen.

- Afecțiunile aparatului respirator apar exclusiv după pătrunderea inhalatorie a benzenuului: tuse seacă, disfonie, dureri retrosternale.

- Afectarea sistemului muscular. Au fost semnalate mialgii la muncitorii din oțelării, dar nu există date satisfăcătoare privind acțiunea toxică a benzenuului la nivelul mușchilor.

- Afecțiunile endocrine. Există studii restrinse efectuate pe grupe de femei expuse cronic la un amestec de solvenți (benzen, toluen, xilen) cu concentrații de benzen de 8,8 ppm, care au evidențiat modificări ale TSH și ale metaboliților estrogenici, sugerînd o acțiune a acestor solvenți pe axa hipotalamo-hipofizară, fără să se poată preciza responsabilitatea fiecăruia dintre solvenți.

- Afecțiunea oculară este de tip iritativ și a fost observată numai în expunerile **cronice** (>1an) la concentrații cuprinse între 33 și 59 ppm. Mecanismul este contactul ochilor cu vaporii de benzen.

- Afecțiunile sistemului imunitar. În expunerea profesională cronică, benzenul afectează atît imunitatea umorală, cît și imunitatea celulară, ca urmare a scăderii numărului de limfocite B și T, produse în măduva osoasă, splină și timus. Anomaliile răspunsului imunitar mediat umoral sau celular sunt cauzate de afectarea celulelor-stem limfoide, precursori ai limfocitelor B și T. În primul moment este alterată imunitatea umorală, benzenul scăzînd formarea limfocitelor B, consecutiv reducîndu-se și nivelurile anticorpilor.

- Afecțiunile hematologice maligne. Cea mai frecventă formă de leucemie produsă de benzen, citată în literatură, este leucemia mielocitară. Responsabil de toxicitatea benzenului este mecanismul de formare a metaboliților săi – fenolul, hidrochinona, benzochinona și catecolul.

Monitorizarea biologică

Cei mai utilizați indicatori biologici în care evidențierea efectelor toxice ale benzenului în organism sunt legați de acțiunea lui hematotoxică, care se manifestă prin alterări simultane sau succesive, izolate sau globale asupra seriilor leucocitară, trombocitară sau/și eritocitară, modificări ce se pot produce brusc sau insidios. În stadiile precoce apare, de regulă, trombocitopenia, apoi leucopenia cu neutropenie și limfocitoză și abia într-o etapă ulterioară se înregistrează și interesarea liniei roșii. În sângele periferic, scăderea numărului de leucocite corelează cel mai bine cu intensitatea expunerii la benzen.

Alte modificări hematologice, care se instalează precoce și semnalează activitatea toxică a benzenului, sunt macrocitoza, reducerea duratei de viață sau modificarea fragilității osmotice a hematiilor, anomaliile morfologice și funcționale ale neutrofilelor, cu scăderea puterii lor fagocitare, alterările morfologice și/sau funcționale ale liniei trombocitare – date extrem de valoroase pentru evaluarea efectului produs de benzen. În cazul acestor anomalii se impune întreruperea imediată a expunerii, în urma căreia poate fi observată o recuperare totală a funcției hematoformatoare a măduvei. În caz contrar, modificările inițiale pot evolua spre afectarea severă, ireversibilă, a măduvei hematoformatoare, care se traduce în periferie – fie prin anemie ce evoluează spre anemie aplastică, fie prin granulocitopenie ce evoluează spre agranulocitoză, fie prin trombocitopenie ce poate evolua spre reducerea drastică a numărului de trombocite sau spre o situație foarte severă de pancitopenie secundară aplaziei medulare. Riscul apariției aplaziei medulare apare atunci când expunerea este cronică, la doze ce depășesc 40-50 ppm.

Un marker valoros este activitatea fosfatazei alcaline leucocitare (LAP). Creșterea activității LAP indică mielofibroză și corelează cu scăderea numărului de elemente în sânge, cu scăderea activității măduvei hematogene și cu concentrația de benzen. Creșterea activității LAP a fost remarcată la muncitorii expuși cronic la o concentrație de benzen de peste 30 ppm. Ca atare, orice anomalie a tabloului hematologic periferic în sensul scăderii sau creșterii numărului de celule trebuie interpretată ca un marker de hematotoxicitate. În scopul detectării precoce a leziunilor preleucemice, trebuie efectuată mielograma. Toate concluziile studiilor efectuate pînă în prezent susțin că hematotoxicitatea benzenului este remarcabilă la niveluri de expunere > 1 ppm.

Tratament și profilaxie

Intervenția în situația expunerii **acute** accidentale la benzen are unele particularități, în funcție de poarta de intrare a substanței toxice în organism. Când poarta de pătrundere este pielea, se îndepărtează hainele, se spală tegumentele expuse cu apă și săpun. Cel puțin 15 minute, subiectul este supravegheat, pentru a surprinde eventualele leziuni care pot să apară: arsuri și iritații ale pielii.

În cazul pătrunderii pe cale digestivă, se administrează cărbune activat și/sau se practică aspirație gastrică. Este agreată și administrarea substanțelor cu acțiune purgativă (ser fiziologic, sulfat de magneziu, sorbitol). Este strict contraindicată provocarea vărsăturilor la pacienții inconștienți, la care există riscul pneumoniei de aspirație.

Recomandările generale pentru reducerea absorbției benzenului în condițiile expunerii inhalatorii la doze crescute sunt: scoaterea subiectului din mediu, administrarea oxigenului umidificat, ventilația asistată (la necesitate). În funcție de starea victimei, măsurile acordate în continuare presupun monitorizarea parametrilor funcțiilor vitale, respirația artificială, cateterizarea unei vene, administrarea de fenitoin sau diazepam, pentru a controla tulburările psihice, transportarea la spital în condiții de siguranță maximă. Supravegherea continuă până la dispariția tulburărilor.

În condiții de expunere **cronică** nu există metode de tratament bine definite privind eliminarea benzenului din depozite, dar există premise ca utilizarea N-acetil-cisteinei să aibă rol în creșterea depozitelor de glutatone, favorizând astfel conjugarea metaboliților benzenului. Pentru corectarea rezervelor de sulf suprasolicitate în procesele de sulfoconjugare se utilizează și hiposulfitul de sodiu, cisteina, metionina.

Studiile pe animale au dovedit importanța administrării medicației antiinflamatoare nesteroidiene în blocarea mielotoxicității benzenului. Autorii au sugerat rolul prostaglandin-sintetazei în inducerea mielotoxicității și genotoxicității benzenului.

Tratamentul anemiei presupune transfuzii de masă eritrocitară până când nivelul hemoglobinei atinge 90 g/l; tratamentul trombocitopeniei impune transfuzii de masă trombocitară dacă trombopenia are manifestări clinice. Aplaziile medulare impun transplantul de măduvă.

Ținând seama de toxicitatea benzenului și de proprietățile lui cancerigene, se impun măsuri severe de prevenire în cazul expunerii profesionale. Prin urmare, cu cât expunerea e mai mică, cu atât și riscurile sunt mai mici. În scopul protejării lucrătorilor expuși profesional, s-a stabilit o valoare-limită de expunere profesională. La nivelul Uniunii Europene, ea este de 1 ppm pentru 8 ore de muncă.

În ultimul timp, în domeniul profilaxiei tehnice, s-au făcut progrese importante în limitarea expunerii la benzen – fie prin înlocuirea benzenului din procesele de producție cu substituenți mai puțin toxici, fie prin utilizarea lui în instalații industriale cu circuit închis.

Stocarea trebuie să fie făcută în recipiente închise, etichetate corespunzător (cu mențiunea: toxic, cancerigen, inflamabil), în locuri special amenajate, răcoroase, bine ventilate, protejate de căldură și de radiațiile solare, echipate cu sisteme de detectare a scăpărilor accidentale și prevăzute cu sisteme de alarmă. Pentru a preveni contaminarea cu vapori de benzen a atmosferei din zona de lucru, toate operațiile industriale care utilizează benzen trebuie efectuate în spații închise, prevăzute cu sisteme de aspirație a vaporilor la sursa de emisie și cu sisteme de ventilație generală.

Echipamentul de protecție trebuie să conțină obligatoriu salopetă, încălțăminte, ochelari de securitate, mănuși și mască respiratorie. Pentru intervenții de urgență (de scurtă durată), trebuie să existe sisteme speciale de protecție respiratorie. Echipamentul se curăță după fiecare întrebuințare.

Este necesară prezența vestiarelor, a dușurilor și a fîntinilor pentru spălături oculare la locul de muncă. Sunt interzise fumatul, băutul și luarea mesei la locul de muncă; este obligatoriu spălutul pe mâini după manipularea benzenului. În caz de deversări accidentale, personalul se evacuează, iar produsul se recuperează imediat. Toate intervențiile sunt făcute doar de către operatori instruiți, cu echipament de protecție adecvat. Apele cu conținut de benzen nu trebuie deversate în mediu.

Profilaxia medicală se bazează pe recomandările privind supravegherea medicală (controlul medical la angajare, periodic) și se efectuează de către medicul specialist în medicina muncii tuturor lucrătorilor de la locurile de muncă cu expunere la benzen.

Protocolul acestor examinări și periodicitatea lor:

- Examenul medical la angajare, în urma căruia trebuie să se stabilească aptitudinea lucrătorilor pentru care se solicită angajarea la un post de muncă cu expunere profesională la benzen și să se trieze eventualele contraindicații.

Examenul clinic va fi efectuat complet, pe aparate și sisteme, cu mare atenție, pentru a surprinde eventualele semne de fragilitate vasculară. Examinările de laborator cuprind: *hemograma*, timpul de sîngerare, timpul de coagulare, GGTP, examenul psihologic sau psihiatric (la indicație).

Se exclud de la angajare persoanele cu afecțiuni hematologice, hepatice, neurologice, endocrine, lucrătorii cu stomac operat, tinerii sub 18 ani, femeile gravide și cele care alăptează.

•Examenul medical periodic se efectuează semestrial și cuprinde: examenul clinic general, indicatorii de efect biologic (hemoleucograma completă, timpul de sîngerare, timpul de coagulare), indicatorii de expunere (fenoli urinari liberi și totali, sulfat index și acidul S-fenilmercapturic urinar) din probele recoltate la sfîrșitul schimbului de lucru, examenul psihologic sau psihiatric (la indicație).

Este necesară îndepărtarea din mediu a oricărui expus la benzen, dacă se constată scăderea nivelului hematiilor sub 3 000 000 elemente/dl sînge la femei și sub 3 500 000 elemente/dl sînge la bărbați, scăderea nivelului leucocitelor sub 3 500 elemente/dl sînge sau scăderea nivelului trombocitelor sub 150 000 elemente/dl sînge.

2. TOLUENUL

Proprietățile fizice

Toluenul este o hidrocarbură aromatică cu formula moleculară C_7H_8 , cunoscută și sub denumirile *metilbenzen*, *fenilmetan*, *toluol*.

Toluenul este un lichid incolor, inflamabil, necoroziv, cu un miros aromatic, înepător, de două ori mai puțin volatil decît benzenul. Are greutatea moleculară de 92,13, densitatea de 0,8669 g/ml la 20°C, cu punct de fierbere la 111°C și punct de înghețare la -94,5°C. Este aproape insolubil în apă, miscibil cu alcool, cloroform, eter, hexan, acetonă și acid acetic glacial. Rata de evaporare este de 2,24.

Este important de știut că toluenul poate ataca anumite haine și obiecte de plastic și cauciuc. De aceea, trebuie acordată o importanță deosebită naturii echipamentelor de protecție.

Sursele de expunere

Toluenul – component natural al uleiurilor nerafinate – se obține din două surse principale: prin conversie catalitică din petrol și substanțe aromatice sau ca produs secundar în industria cocsului.

Toluenul este cea mai răspîndită hidrocarbură în troposferă. Împreună cu alți poluanți, ia parte la producerea smogului.

Afît pentru populația generală, cît și pentru expușii profesional, calea principală de expunere la toluen este cea inhalatorie. Evaporarea benzinei și gazele de eșapament sunt cea mai mare sursă de toluen din mediul înconjurător, iar a doua sursă ca importanță o reprezintă industriile care folosesc toluenul ca solvent. În mod obișnuit, toluenul se găsește și în locuințe, datorită produselor de curățare, care îl pot conține într-o concentrație de pînă la 12%, și în fumul de țigară.

Fumătorii absorb între 80 și 100 micrograme toluen per țigaretă. Pentru că este volatil și biodegradabil, toluenul din mediu nu se acumulează.

Toluenul este utilizat ca solvent pentru vopsele, adezivi și cerneluri, ca agent de curățare, anticoroziv și dezinfectant, în metrologie pentru obținerea lichidului din termometre și la prepararea suspensiilor pentru instrumentele de navigație, la tăbăcirea pielii, în producția polimerilor pentru obținerea nylonului, ambalajelor de plastic și poliuretan; în industria farmaceutică, a cosmeticelor, în industria coloranților și a lacurilor, la sinteza substanțelor organice.

Toluenul industrial poate conține pînă la 15% de benzen.

Toxicocinetica

Toluenul este ușor absorbit în tractul gastrointestinal. Prin pielea intactă, în cazul contactului cu soluții, se absoarbe în cantitate mult mai mică. Absorbția cutanată reprezintă aproximativ 1% din cea pulmonară, în cazul vaporilor de toluen, și ceva mai mult dacă toluenul este în stare lichidă. Se poate absorbi și pe cale digestivă, după expuneri accidentale.

Experimental, toluenul inhalat de animalele de laborator a fost distribuit în cantități importante în țesutul adipos, piele, rinichi, ficat, plămîni și creier. La șoareci, toluenul inhalat s-a distribuit și la nivelul embrionilor.

La om, ca urmare a absorbției, toluenul este distribuit în tot organismul, cu acumulare în țesutul adipos și în alte țesuturi cu conținut mare de grăsimi. Toluenul străbate bariera placentară și ajunge la fetus. Ficatul, pancreasul, creierul, inima, sîngele, țesutul adipos și lichidul cefalorahidian conțin cantități mari de toluen.

Calea principală de metabolizare a toluenului, atât în organismul uman, cît și la animale, implică oxidarea, din care rezultă acidul hipuric – principalul metabolit. Un alt metabolit specific expunerii la toluen este S-benzil-N-acetil-L-cisteina.

Cea mai mare cantitate de toluen inhalată sau ingerată este eliminată prin urină în timp de 12 ore după expunere, sub forma metabolitului său – acidul hipuric (aproximativ 60-75% din toluenul absorbit). Excreția acidului hipuric este completă după 24 de ore de la expunere.

Într-o proporție de 10-20%, toluenul absorbit este eliminat nemetabolizat în aerul expirat. Mai puțin de 2% din toluenul total metabolizat este excretat prin bilă. Eliminarea prin urină diferă de la un individ la altul.

Timpul de înjumătățire în sînge este de aproximativ 0,5-1 oră în țesutul gras, în timp ce timpul de înjumătățire a acidului hipuric în urină este estimat la 1,5 ore. Totuși, timpul de înjumătățire a toluenului poate ajunge pînă la 90 de ore, datorită sechestrării în grăsimi.

Indicatorii de expunere internă

Acidul hipuric – principalul metabolit al toluenului – este considerat de mult timp markerul biologic de expunere. Acidul hipuric urinar este un constituent normal al urinei și poate rezulta și din metabolizarea altor substanțe chimice, inclusiv din aditivii alimentari. Deoarece majoritatea determinărilor de acid hipuric se fac din spot de urină, se recomandă ca exprimarea rezultatelor să fie raportată la un gram de creatinină (pentru detalii vezi: *Monitorizarea biologică*). În primele 4 ore de expunere, excreția acidului hipuric crește de 3–4 ori față de valorile de bază, apoi descrește rapid după aproximativ 6 ore de la începutul expunerii. Creșterea nivelului acidului hipuric în sânge argumentează expunerea la toluen.

Cel mai sensibil predictor pentru expunere este determinarea toluenului în sângele venos, dar trebuie să avem în vedere că nivelurile de toluen pot fi influențate de fumat, efort, consumul de alcool și sex.

În mod normal, concentrația toluenului în sângele indivizilor neexpuși profesional este de 0,47 mg/L la nefumători și de 1,14 mg/L la fumători. Toluenu este detectabil în sângele arterial după 10 secunde de la inhalare. Tot așa poate fi determinat și în urină – calea principală de eliminare.

Toxicodinamica

Expunerea ocupațională pe termen lung la concentrații semnificative de toluen sau utilizarea lui ca agent de drogare determină efecte asupra sistemului mezocorticolimbic, implicând receptorii dopaminergici, colinergici, ai acidului γ -aminobutiric și serotoninergici. Interceptarea transmiterii dopaminergice are drept consecințe manifestări psihice, iar a celei colinergice determină tulburări cognitive. Encefalopatia și sindromul cerebelos sunt alterări la nivelul receptorilor acidului γ -aminobutiric.

În domeniul reproducerii există studii care susțin existența unui risc crescut pentru anomaliile sistemului nervos central, microcefalie și dereglările de dezvoltare caracterizate prin retardare, consecutiv expunerilor mamei în timpul gravidității.

Avortul spontan poate fi consecința expunerii directe a gravidei, dar și a partenerului, care, consecutiv inhalării de toluen, dobândește alterații ale materialului genetic prezent în spermatozoizi (vezi: *Toxicologia reproducerii umane*). Aberațiile cromozomiale sunt frecvente, incidența lor față de cea din populația neexpusă crescând și după 2 ani de la întreruperea expunerii.

Manifestările clinice

Sistemul nervos central este primul organ-țintă pentru toluen atât în expune-

rea acută, cât și în cea cronică, la om și la animale. Efectele sunt reversibile, însă depind de concentrație și durata expunerii. La concentrații mari, toluenul induce fenomene anestezice și narcotice.

Intoxicația acută

Expunerea acută la toluen este, în majoritatea cazurilor, neprofesională, fiind rezultatul inhalării intenționate de lacuri, vopsele sau vapori de solvenți.

Expunerea la concentrații mari este posibilă și la muncitorii care lucrează în spații închise. În termen scurt și la concentrații mari (ex. 600 ppm), toluenul poate produce fatigabilitate, amețeli, dureri de cap, somnolență, spasme musculare, pierderea coordonării, greață și stupoare; concentrația de 10 000 ppm poate cauza decesul prin insuficiență respiratorie.

Expunerea acută la concentrații mici și medii de toluen poate determina fatigabilitate, insomnie, greață, dureri de cap scăderea acuității vizuale și a percepției culorilor și scăderea dexterității manuale, cu efecte excitante – euforie și manifestări delirante, care pot fi urmate de narcoză și efecte neuromusculare.

Cîteva studii care au evaluat expunerea acută la vapori de toluen au relatat afectarea predominantă a cerebelului și a funcției integrative a sistemului nervos central. Simptomele asociate cu ataxia cerebelară includ: instabilitate la mers, tremorul mâinilor, posibile disfuncții ale tractului piramidal și cordoanelor posterioare. Pot fi afectați neuronii motori sau nervii periferici, uneori pot apărea atrofia optică și retinita pigmentară, paralizia mușchilor oculari (oftalmoplegia), nervilor auditivi sau deteriorare mentală.

Ingestia acută poate produce greață, vărsături, posibil hematemeză, arsuri la nivelul orofaringelui și epigastrului. Aspirația poate produce disfonie, tuse și pneumonie chimică. Dacă este suspectată ingestia unei cantități mari de toluen sau apare insuficiența respiratorie, se recomandă internarea în spital pentru efectuarea examenului radiografic pulmonar, a spirometriei, determinarea presiunii gazelor arteriale și monitorizarea semnelor vitale.

Ingestia unor cantități mari de toluen este urmată de decesul persoanei, ca urmare a depresiei severe a sistemului nervos central. Alte efecte ale ingestiei sunt: constricția și necroza fibrelor miocardice, edemul ficatului, congestia și hemoragiile pulmonare, necroza tubilor renali. La nivel cutanat poate produce iritația pielii, iar cînd contactul cu toluenul este de lungă durată și pe zone întinse, este posibilă absorbția sistemică.

La nivelul ochilor, toluenul lichid poate cauza arsuri corneene.

Intoxicația cronică

- Afectarea sistemului nervos. Studiile făcute pe muncitorii expuși la toluen au relevat în prim-plan afectarea sistemului nervos central. Simptomele depresiei sistemului nervos central includ: somnolență, ataxie, tremor, atrofie cerebrală, nistagmus, tulburări de vorbire, de auz, de percepție cromatică. Muncitorii expuși profesional suferă dereglări de comportament, au rezultate mai slabe la testele psihologice decât cei neexpuși. Expunerea cronică la toluen poate modifica performanțele psihomotorii, motorii și musculare. Unele persoane pot prezenta modificări de structură ale sistemului nervos central. RMN pune în evidență scăderea raportului dintre substanța albă și cea cenușie, atrofia cerebrală și cea cerebeloasă. Potențialele auditive evocate sunt considerate cel mai precoce indicator în afectarea sistemului nervos central la utilizatorii cronici de toluen.

Expunerea pe termen lung la toluen poate produce polineuropatii periferice prin modificări axonale.

Inhalarea cronică de toluen determină la om iritația căilor aeriene superioare și a ochilor, senzație de disconfort faringian și amețeli, fenomene ce se estompează după întreruperea expunerii, tulburări de somn, astenie, fenomene digestive.

S-a constatat că expunerea cronică la toluen afectează metabolismul osos, prin resorbția osului și inhibarea osteogenezei.

- Afecțiuni la nivelul rinichilor și ficatului. În general, expunerea la toluen nu se asociază cu toxicitate hepatică, observându-se rareori un aspect de steatoză hepatică după expunere pe termen lung. Mai rar se determină o creștere a valorilor transaminazelor serice (alanin-aminotransferaza și aspartat-aminotransferaza) și ale fosfatazei alcaline.

La indivizii care abuzează de toluen, o manifestare comună este acidoza tubulară distală renală, la fel și la copiii născuți de mame dependente care s-au drogat cu toluen (inhalare voluntară). Simptomele includ slăbiciune musculară, greață, vărsături, determinate de dezechilibrul electrolitic produs de acidoza renală. Sunt posibile nefropatia interstițială și necroza tubulară.

Monitorizarea biologică

Monitorizarea biologică se bazează pe teste de expunere internă, prezentate în subcapitolul de toxicocinetică și pe markeri biologici (indicatori de efect biologic), care vor fi prezentați în continuare.

- Evaluarea funcției renale constă, inițial, în determinarea nivelului creatininei în ser, al ureei în sînge și al proteinelor în urină. Rezultatele pot arăta o eventuală afectare renală în stadiile precoce, care recomandă încetarea expunerii, pentru a preveni insuficiența renală.

- Evaluarea funcției hepatice se face prin determinarea nivelului transaminazelor. Expunerea la toluen determină creșterea concentrației aspartat-aminotransferazei (AST), alanin-aminotransferazei (ALT) și fosfatazei alcaline.

- Evaluarea funcției pulmonare se face prin probe funcționale respiratorii, utilizându-se spirometria și curbele expiratorii flux-volum, prin determinarea volumelor pulmonare și a capacității de difuziune a monoxidului de carbon, prin teste bronhomotorii, PEF (*peak expiratory flow*) și teste de efort.

- Evaluarea neurologică. Deoarece sistemul nervos central este principala țintă de acțiune a toluenului, sunt necesare investigații neurologice și psihologice. Evaluarea neuropatiei periferice se face prin determinarea vitezei de conducere nervoasă, electromiogramă, testare senzorială cantitativă, termografie. Efectele asupra sistemului nervos central sunt evaluate prin electroencefalogramă, potențiale evocate auditive și vizuale, teste psihologice. Testele psihologice includ testarea memoriei și atenției, percepția cromatică, spațială, memoria vizuală. Evaluarea neuropatiei craniene se bazează pe probe vestibulare, testarea mirosului și acuității vizuale, pe audiometrie.

Tratament și profilaxie

Nu există niciun antidot pentru intoxicația cu toluen. În cazul expunerii acute, tratamentul constă în întreruperea expunerii și aplicarea măsurilor de susținere a funcțiilor vitale (reechilibrarea cardiorespiratorie).

Pacienților cu expunere pe cale inhalatorie li se administrează oxigen (în concentrație de $\approx 40\%$) și sunt hidratați. În cazurile mai severe poate fi necesară ventilația asistată.

În cazul expunerii cutanate, tegumentele se spală cu apă și săpun, iar în cazul afectării ochilor se fac spălături cu apă, cel puțin 15 minute.

Dacă intoxicația s-a produs prin ingestie, inducerea vărsăturii este contraindicată, din cauza riscului de depresie a sistemului nervos central și a posibilității aspirației toxicului în plămâni. Dacă pacientul a ingerat o cantitate mai mare de 5 ml și este examinat în primele 30 de minute, se poate practica lavajul gastric, iar la o cantitate mai mică de 5 ml se poate administra oral cărbune activat. Deoarece poate declanșa vărsături, cărbunele trebuie administrat cu grijă.

În caz de intoxicații grave, este necesară monitorizarea electroliților, acidoza metabolică fiind însoțită adesea de hipokaliemie severă și hipocalcemie. La nevoie, se instituie tratament pentru insuficiența renală, inclusiv dializă.

Pentru expunerea cronică la toluen nu există tratament medicamentos specific. Este importantă identificarea sursei, pentru a evita expunerea și a administra vitamine.

Profilaxie

Măsurile tehnice de profilaxie, care controlează expunerea lucrătorilor la toluen, au la bază câteva principii: procedee etanșe de lucru, ventilație locală cu exhaustare, ventilație generală, echipament individual de protecție.

Toluenul trebuie păstrat în locuri bine ventilate, răcoroase, uscate, în containere închise, de preferat în afara locului de muncă.

Echipamentul individual de protecție trebuie să prevină orice posibilitate de contactare a pielii cu toluenul.

Sunt necesari ochelarii de protecție sau măștile în timpul operațiunilor în care toluenul poate veni în contact cu fața sau cu ochii.

Măsurile de igienă personală includ evitarea consumului de alimente, băuturi și fumatul în locurile unde toluenul sau soluțiile care îl conțin sunt manipulate, procesate sau depozitate.

În cazul contactului cu pielea, este necesară spălarea imediată cu apă și săpun. Hainele contaminate cu toluen trebuie îndepărtate imediat. Personalul care spală echipamentele de protecție are nevoie de informare asupra riscurilor expunerii la toluen, în special la nivelul tegumentelor.

Femeile însărcinate trebuie să evite expunerea la toluen.

Măsurile medicale se referă la supravegherea stării de sănătate a lucrătorilor expuși la toluen și aparțin medicului de medicina muncii. Ele constau în: informarea angajaților și angajatorilor despre riscurile expunerii la toluen, examene medicale la angajare, examene medicale periodice, examene medicale la reluarea activității.

Examenul medical la angajare va fi axat pe examenul clinic general, radiografia pulmonară, VDRL, hemogramă. Bolile hematologice și ale sistemului nervos central sunt contraindicații medicale de angajare.

Controlul medical periodic se face anual și include: examenul clinic general, determinarea nivelului acidului hipuric și/sau o-crezolului urinar, hemograma. Durata minimă de expunere la toluen, care impune efectuarea controlului medical periodic, este de 7 zile.

3. XILENUL

Proprietățile fizico-chimice

Primele informații despre xilen au apărut pe la mijlocul sec. XX, caracterizându-l ca fiind o hidrocarbură din seria benzenului.

Din punct de vedere al structurii chimice, xilenul este un dimetilbenzen cu

formula chimică C_8H_{10} , fiind cunoscut și sub denumirile *metiltoluen*, *benzen-dimetil*, *dimetil-benzen*.

Xilenul este un lichid incolor, inflamabil, cu miros dulceag înțepător, insolubil în apă. Punctul de fierbere la 760 torr este cuprins între 137 și 140°C. Punctul de topire este 25,2°C. Presiunea vaporilor la 25°C este de 6,6 torr.

În condiții normale de utilizare, xilenii sunt stabili.

Sursele de expunere

În natură, xilenii se găsesc în petrol și în zgura de mangal, iar în industrie ei se obțin din petrol. În aerul atmosferic, ajung xilenii care se formează prin arderea lemnului sau a produselor petroliere (gazele de eșapament). Acest fapt explică de ce concentrația hilenilor în atmosferă este mai înaltă în orașe, în special în zonele industriale. Xilenul rămîne în aer timp de mai multe zile și este inactivat de lumina soarelui.

Expunerea neprofesională

Expunerea populației generale la xilen se datorează, în special, utilizării lacurilor, vopselelor și combustibililor cu conținut de xileni.

Expunerea profesională la xileni survine la lucrătorii care își desfășoară activitatea în ramurile industriale care produc sau utilizează xileni.

Amestecul de xileni este folosit ca solvent pentru vopsele, cerneluri, coloranți, adezivi, cauciuc și detergenți.

În industria petrolieră, xilenii utilizați ca agenți antiexplozivi sunt constituenți ai benzinei. Prin urmare, trebuie luată în discuție prezența lor și în gazele de eșapament eliminate de motoare.

De regulă, lucrătorii din industria chimică sunt expuși la solvenți care conțin benzen și toluen pe lângă xilen. În contrast, există locuri de muncă cu expunere la concentrații foarte mari de xilen: fabricarea pesticidelor, unele ramuri ale industriei materialelor plastice, ale industriei textile și ale industriei de pielărie.

Alte locuri de muncă cu expunere la xileni sunt: industria farmaceutică, fabricile de mobilă, garajele, atelierelor de reparații auto.

Toxicocinetica

Principala cale de pătrundere a xilenului în organism este cea inhalatorie – prin ea pătrund 60-65% din cantitatea totală de xilen absorbit. Xilenul lichid pătrunde și prin piele, absorbția în aceste circumstanțe fiind estimată la aproximativ 1% la contactul pielii cu solventul și la 0,1-0,2% pentru vaporii de xilen din aerul atmosferic. Altă cale de pătrundere este cea digestivă, dacă sunt consumate alimente și băuturi cu conținut de xileni.

Imediat după pătrundere, xilenul ajunge în sânge, circulă legat de proteinele

plasmatică și este distribuit în tot corpul. În țesutul adipos, se distribuie lent, în câteva zile, ceea ce face ca xilenii să aibă curbe de absorbție și eliminare bifazice. Prima fază (faza rapidă) se regăsește în condițiile expunerii inhalatorii de scurtă durată (1-8 ore). Dacă expunerea inhalatorie durează mai mult timp, o cantitate mare din xilenii pătrunși în organism este stocată în țesutul adipos. Prin urmare, eliminarea lor din organism va fi lentă. Timpul de înjumătățire a xilenului este de aproximativ 20-30 de ore, dar, în funcție de reprezentarea țesutului adipos, el poate să se prelungească.

Compușii conjugați sunt excretați prin urină, aproximativ 90-95% din xilenii absorbiți fiind eliminați sub formă de acid metilhipuric. Determinarea acidului metilhipuric în urină este cel mai util marker de evidențiere a expunerii la xileni, deoarece concentrația xilenilor în sânge și în aerul expirat scade rapid după încetarea expunerii.

La lucrătorii cu expunere profesională, dozarea acidului metilhipuric se realizează din urina recoltată la sfârșitul schimbului de lucru (în primele 18 ore de la debutul expunerii). Acest indicator este specific pentru expunerea recentă, fără să poată stabili durata expunerii.

În concluzie, xilenul este bine absorbit prin inhalare și ingestie și mai puțin prin piele. După absorbție este distribuit în tot organismul. De regulă, xilenul este metabolizat în ficat și cea mai mare parte din cantitatea absorbită este excretată rapid în urină, în formă de produși ai metabolismului (compuși conjugați). În cantități mai mici, xilenul este eliminat nemodificat prin aerul expirat, cu un potențial redus de acumulare.

Toxicodinamica

Sistemul nervos central și rinichii sunt organele-țintă supuse acțiunii xilenilor în expunerea cronică. Privitor la afectările hepatice și renale există studii care au sugerat că aceste afectări apar în expunerea profesională de lungă durată la xilen, dar efectele nu pot fi atribuite exclusiv expunerii la xilen, deoarece, în general, există în același timp expunere și la alte substanțe chimice, în mod particular la alți solvenți, și nu există informații despre nivelurile de expunere și durata exactă a expunerii.

Concentrațiile foarte mari de xilen (10 000 ppm) provoacă dereglarea coordonării, pierderea cunoștinței, insuficiență respiratorie și deces. Oricum, aceste efecte se produc doar accidental, deoarece xilenul, fiind un iritant puternic, este identificat prin miros la concentrații mult mai mici.

Multe studii au sugerat ideea că expunerea repetată la doze mari de xilen, pentru un timp scurt, poate cauza efecte neurologice permanente. Nu există in-

formații pertinente privind efectele carcinogenetice ale xilenilor la om. Agenția Internațională pentru Cercetarea Cancerului (IARC) a conchis că există dovezi insuficiente în legătură cu carcinogeneza indusă la oameni de către xilen și nu pot fi trase concluzii nici din informația obținută prin studiile pe animale, care au avut rezultate contradictorii.

Modificările imunologice au fost cercetate în foarte puține studii care să implice măsurători specifice ale parametrilor imuni, iar rezultatele au fost neconcludente, pentru că subiecții au fost expuși la amestecuri de benzen, toluen și xileni.

Studiile pe animale au demonstrat totuși că, în concentrații foarte mari, xilenii provoacă depresie imunitară. Cu toate acestea, nu se poate spune că sistemul imunitar este o țintă pentru xileni.

Puținele informații disponibile, obținute în urma studiilor pe animale, sugerează că xilenul nu cauzează efecte asupra organelor de reproducere.

Expunerea la solvenții înrudiți cu xilenul – benzenul și toluenul – sau asocierea consumului de etanol sau de aspirină scade clearance-ul xilenului din organism, ceea ce favorizează efectele toxice. Studiile pe șoareci au relatat că expunerea la xilen în combinație cu alți solvenți are efect aditiv în legătură cu afectarea auzului. Alcoolul scade eliminarea acidului metilhipuric, iar în asociere cu xilenul are acțiune neurotoxică sinergică.

Manifestările clinice

Simptomatologia produsă de xilen depinde de intensitatea expunerii și calea de pătrundere. Există tablouri clinice caracteristice pentru expunerile acute și cronice.

Intoxicația acută. Pătrunderea pe cale inhalatorie este însoțită de dispnee, iritație la nivelul nasului, gâtului și ochilor, de manifestări gastrointestinale: greață, vărsături, alterarea tranzitului intestinal, de manifestări neurologice: afectarea de scurtă durată a memoriei, alterarea timpilor de reacție, scăderea performanțelor intelectuale (scade abilitatea de a număra), tulburări de echilibru.

La contactul cu pielea, xilenul produce iritație, eritem și senzație de căldură locală. Aceste efecte sunt reversibile după aproximativ o oră de la întreruperea contactului. Dermatitele, însoțite de uscăciunea pielii și leziuni de cheratinizare, apar după contacte scurte, repetate.

Pentru ochi, xilenul lichid este un iritant blând; expunerea la concentrații de 200 ppm produce fenomene de iritație oculară și vacuole corneene (pungi de lichid și aer la nivelul corneei), care dispar după 8-11 zile de la întreruperea expunerii.

Calea digestivă nu este o cale comună de pătrundere a xilenului la expusul profesional. Studiile efectuate pe voluntari au arătat că efectele esențiale ale xilenilor se exercită asupra SNC și sunt, de regulă, reversibile. Simptomele cele mai frecvente sunt: cefalee, amețea, greață, vărsături, stare de confuzie. A fost raportat un singur caz de edem pulmonar acut, afectare hepatică și comă în urma ingestiei alimentelor contaminate cu xileni. Pacientul s-a recuperat după aproximativ două ore de la tratament.

Intoxicația cronică. Calea respiratorie este principala cale de pătrundere a xilenului în condițiile de expunere profesională cronică. Expunerea de lungă durată la xileni poate afecta SNC, dar, deocamdată, nu există suficiente informații care să permită stabilirea unor concluzii solide. Simptome de tipul cefalee, iritabilitate, depresie, insomnie, agitație, astenie pînă la oboseală extremă, tremor, afectarea capacității de concentrare și afectarea memoriei au fost citate ca apărînd după expunerea profesională îndelungată la xileni și la alți solvenți organici. Aceste manifestări sunt încadrate într-un tablou clinic cunoscut – „sindromul solvenților organici”. Din păcate, există prea puține elemente disponibile care să stabilească dacă aceste efecte sunt produse de expunerea propriu-zisă la xileni sau de expunerea la alți solvenți organici cu care se găsesc, de regulă, în amestec xilenii.

Expunerea cronică pe perioade de ordinul anilor la xileni a fost asociată și cu efecte cardiovasculare și/sau gastrointestinale, pacienții descriind palpitații și dureri anginoase însoțite de modificări electrocardiografice de tip ischemic, precum și manifestări dispeptice digestive – greață, vărsături, disconfort gastric.

Contactul repetat al pielii cu xilenul provoacă dermatită (uscăciunea și fisurarea tegumentelor), din cauza acțiunii de degresare a solventului. Acțiunea iritantă a xilenului asupra pielii este mai accentuată decît a benzenului și toluenului.

Tratament și profilaxie

Intervenția medicală se referă, de fapt, la măsurile de urgență aplicabile în expunerile acute, care sunt diferențiate în funcție de poarta de intrare a toxicului și care au drept scop reducerea nivelului de xilen absorbit.

În cazul contactului cu pielea, hainele și încălțămîntea se îndepărtează, iar pielea se spală cu apă din abundență și săpun neabraziv timp de 15-20 minute. Hainele vor fi reutilizate doar după decontaminare.

În cazul pătrunderii în ochi, aceștia se spală imediat, abundant cu apă, timp de 10-15 minute, cu pleoapele ținute deschise. Dacă apare durere sau înroșirea ochilor, este obligatoriu examenul oftalmologic efectuat de specialist.

În caz de ingestie, prima regulă este „nu induce vărsătura”. Victimei i se administrează 300-400 ml apă. Dacă varsă spontan, victima trebuie înclinată înainte, pentru a reduce riscul aspirației. Dacă este conștientă, i se administrează cărbune medicinal activat.

În cazul inhalării masive, victima este scoasă din mediu, i se administrează oxigen (dacă respirația este dificilă) și este transportată într-un serviciu de urgență specializat.

Pentru expunerea cronică nu exista metode de tratament care să crească eliminarea toxicelor din depozite. Terapia are drept scop ameliorarea efectelor produse de toxic, fără a exista un tratament patogenic.

Ținând seama de toxicitatea xilenului, în cazul expunerii profesionale se impun măsuri de profilaxie. În scopul protejării lucrătorilor, s-a stabilit o valoare-limită de expunere profesională. La nivelul Uniunii Europene ea este de 50 ppm (221 mg/m³) pentru 8 ore de muncă și de 100 ppm (442 mg/m³) pentru expunerile de scurtă durată (<15 minute). Factorul de conversie: 1 ppm = 4,34 mg/m³.

Profilaxia medicală se bazează pe recomandările privind supravegherea medicală (controlul medical la angajare/adaptare/ periodic) și se efectuează de către medicul specialist de medicina muncii pentru toți lucrătorii expuși la xilen. Protocolul acestor examinări și periodicitatea desfășurării:

- Examenul medical la angajare în urma căruia trebuie să se stabilească aptitudinea lucrătorilor pentru care se solicită angajarea într-un post de muncă cu expunere profesională la xilen și să se trieze eventualele contraindicații.

Examenul clinic va fi complet, efectuat pe aparate și sisteme. Ca examen specific se recomandă hemograma.

Se exclud de la angajare persoanele cu afecțiuni hematologice și boli cronice ale sistemului nervos central.

- Examenul medical periodic se efectuează anual și cuprinde examenul clinic general (cu atenție, pentru a surprinde eventualele manifestări de tip neuropsihic) și indicatorii de expunere: dozarea acidului metilhipuric urinar din probele recoltate la sfârșitul schimbului de lucru, considerat cel mai fiabil indicator de expunere. Dacă medicul de medicina muncii consideră necesar, poate realiza explorarea funcției renale.

4. STIRENUL

Proprietățile fizice și chimice

Stirenul este cunoscut și sub denumirile *vinil-benzen*, *fenil-etilen*, *stiren monomer* și *cinamen*. Din punctul de vedere al structurii chimice, gruparea vinil înlocuiește un atom de hidrogen din nucleul benzenic ($C_6H_5-CH=CH_2$). Se prezintă sub formă de lichid incolor sau gălbui, cu miros iritant, este insolubil în apă, se evaporă la temperatura camerei. Mirosul dulceag pe care îl emană la concentrații mici trebuie luat în considerare, având rol de avertizare.

Sursele de expunere

Principalele surse de expunere sunt legate de tehnologia de obținere a stirenului prin procedeul de dehidrogenare a etil-benzenuului, producerea cauciucului sintetic, obținerea polistirenului și a sticlei securizate, utilizată la construirea navelor, containerelor, căzilor de baie și copertinelor pentru camioane. În cursul procesului tehnologic are loc uscarea materialelor, cu evaporarea în încăperile de lucru a unor cantități mari de stiren. Degajări intempestive de stiren se pot produce și în cursul operațiilor de curățare, încărcare, întreținere și transportare a vaselor cu conținut de stiren lichid.

Toxicocinetica

Principala cale de pătrundere a stirenului în organism este cea inhalatorie, aproximativ 60% din cantitatea inhalată fiind reținută în plămâni. Absorbția prin piele, deși este posibilă, este nesemnificativă. În aproximativ 40 de minute, stirenul inhalat continuu este distribuit în organism. În urma unor procese succesive de oxidare și hidratare, stirenul se transformă în acid mandelic (transformat ulterior în acid fenildioxilic) și în acid benzoic (transformat ulterior în acid hipuric). Un alt metabolit cu efect toxic puternic este stiren-oxidul.

Metaboliții stirenului regăsiți în urină sunt acidul mandelic și acidul fenildioxilic. Evidențierea acestora face posibilă aprecierea nivelului expunerii și monitorizarea biologică.

Stirenul este excretat prin urină, fie în stare nemodificată (aproximativ 3% din cantitatea absorbită), fie sub formă de metaboliți (acidul mandelic, acidul fenildioxilic).

Toxicodinamica

Stirenul produce efecte iritative asupra căilor respiratorii superioare, tegumentelor și ochilor. În condiții experimentale au fost descrise efecte asupra sis-

temului dopaminergic, efecte toxice asupra hepatocitelor, efecte embriotoxice, neconcludente la om, modificări hematologice (leucopenie, limfocitoză), efecte asupra vederii cromatice. IARC declară stirenul ca substanță posibil cancerigenă pentru om.

Indicatorii de expunere și de răspuns biologic sunt:

a) determinarea stirenului în sângele integral; în condiții normale (la persoane neexpuse) stirenul nu se regăsește în sânge și urină;

b) determinarea nivelului acidului mandelic sau al acidului fenilglioilic în urină. Se preferă determinarea acidului mandelic, acesta fiind mai stabil din punct de vedere chimic. Nivelul normal al acidului mandelic în urină este sub 300 mg/g creatinină.

Tabloul clinic

Intoxicația acută se manifestă prin:

- semne iritative la nivelul ochilor, căilor respiratorii superioare și pielii;
- dereglări ale sistemului nervos central: sindrom ebrio-narcotic (apatie, tulburări de echilibru, dificultăți de concentrare, modificarea timpului de reacție). În cazurile grave pot rămâne sechele – encefalopatie, hepatită toxică.

Intoxicația cronică poate apărea după expuneri de lungă durată la concentrații ce depășesc limita admisă. Se manifestă prin semne iritative la nivelul căilor respiratorii superioare, dereglarea sistemului nervos central (stare de slăbiciune, cefalee, scăderea memoriei, amețeli, scăderea vitezei de conducere senzitivă, modificări EEG), tulburări vizuale caracterizate prin afectarea simțului contrastului și a simțului cromatic, efecte hepatotoxice (creșterea GGT) și tulburări hematologice (leucopenie, limfocitoză). Se menționează ca posibilă, dar nu certă, creșterea riscului de leucemie. Tulburările renale constituie o eventualitate posibilă.

Tratament și profilaxie

Hainele îmbibate cu stiren vor fi îndepărtate cât mai repede. Se spală rapid și cu multă apă tegumentele expuse. Contaminarea ochilor se tratează în primă instanță prin spălături cu jet de apă timp de 15 minute. Nu există antidot pentru intoxicația cu stiren. În forma cronică, tratamentul este simptomatic.

Profilaxia tehnică. Se recomandă: ermetizarea procesului tehnologic de fabricare și utilizare a stirenului, ventilație locală și generală. Dacă expunerea nu poate fi controlată prin măsuri de igienă colectivă, se utilizează echipament de protecție individuală, care constă din: îmbrăcăminte protectoare, mască, mănuși, cizme, șorțuri, scuturi faciale cu vizor, măști ce acoperă întreaga față.

Profilaxia medicală. Examenul medical la angajarea în muncă are ca scop decelarea contraindicațiilor expunerii la stiren: afecțiunile neurologice cronice, dermatologice cronice și hematologice.

Examenul medical periodic impune, pe lângă examenul clinic anual direcționat spre evidențierea eventualelor semne neurologice, respiratorii și cutanate, determinarea concentrației acidului mandelic în urină (LBT=300 mg/g creatinină) sau a acidului fenoxiglicolic (LBT=240 mg/g creatinină).

Hidrocarburile aromatice halogenate

NOȚIUNI GENERALE

Din substituția unui atom de hidrogen din inelul benzenic cu un atom de halogen rezultă un grup de substanțe chimice reunite sub denumirea *derivați halogenați (clorurați) benzenici*. Reprezentanții de bază sunt: clorbenzenul (MCB), ortodiclorbenzenul (DCB), paradichlorbenzenul, trichlorbenzenul, hexaclorbenzenul, clornaftalenele, pentaclorfenolul (PCF).

Proprietățile toxicologice ale hidrocarburilor aromatice halogenate diferă substanțial de cele ale benzenului prin absența efectelor hematotoxice și leucemogene. Utilizările sunt industriale și domestice (publice) – ele sunt prezente în deodorante și dezinfectante, în materiale fumigante și insecticide, în lacuri și vopsele, în agenții pentru tratarea semințelor etc.

Efectele toxice generale ale hidrocarburilor aromatice clorurate

În funcție de intensitatea expunerii și calea de administrare, au fost descrise intoxicații acute induse de clorbenzen și orto- sau paradichlorbenzen la diferite specii de animale (șoareci, șobolani, cobai). Efectele observate: hiperemia mucoaselor, hipersalivație, lăcrimare, excitație nervoasă urmată de adinamie, ataxie, parapareze, paraplegii, dispnee. Mortalitatea este crescută într-un interval de până la 3 zile, prin paralizie respiratorie.

Morfopatologic (examinări macroscopice post-mortem), au fost descrise hipertrofie și necroză hepatică, hemoragii submucoase gastrice. Microscopic, s-au evidențiat edem cerebral, necroză centrolobulară hepatică și în tubii contorți renali, necroza epitelului bronhic.

Efectele cancerigene. Studiile experimentale pe animale au relevat cancerogenitatea potențială a derivaților clorurați benzenici. Hexaclorbenzenul (HCB) pare să inducă tumori în mai multe organe și la mai multe specii de animale.

Genotoxicitatea derivaților clorbenzenici. Monoclorbenzenul (MCB) și orto-DCB fac parte din aceeași clasă, cu mare probabilitate de a induce efecte genotoxice. Para-DCB și HCB induc, la șobolanii masculi, formarea proteinelor specifice, care măresc turnoverul celulelor renale, și necroza cu formarea tumorilor renale la distanță. Astfel de „proteine inductoare de activitate” sunt specifice și altor derivați clorbenzenici, punând serioase probleme pentru protecția mediului.

Tratamentul intoxicațiilor cu hidrocarburi aromatice halogenate

În expunerile acute se vor institui măsuri de urgență corelate cu calea de pătrundere.

- Contactul pielii cu MCB, DCB sau PCF impune următoarele intervenții urgente: îndepărtarea hainelor contaminate și a încălțămintei, spălarea imediată a tegumentelor cu cantități mari de apă pe o durată de pînă la 15 minute. Instalarea unei iritații extinse/prelungite obligă la consultarea medicului de medicina muncii (și/sau a dermatologului).

- Contactul ochilor (stropirea) cu MCB, DCB, PCF impune spălarea imediată și abundentă cu apă pe o durată de pînă la 15 minute cu pleoapele bine îndepărtate. Dacă apar dureri oculare, roșeață sau jenă vizuală, consultăm oftalmologul.

- În cazul ingestiei de MCB nu se produc vomismente și nu se recomandă consumul de lichide (apă, lapte); victima își clătește gura cu apă și se spitalizează cît mai rapid, indiferent de simptomatologie.

- În inhalarea vaporilor de MCB, DCB, PCF se porcede la scoaterea victimei din mediul poluat (salvatori pregătiți, echipamente de protecție adecvate), decontaminarea pielii și ochilor și se administrează oxigen. Dacă victima este inconștientă – plasare în poziție de securitate, manevre de resuscitare respiratorie, evitînd respirația gură la gură, și transportare la spital (ambulanță cu dotări pentru primul ajutor).

- În spital, se va institui un tratament simptomatic și se va recurge la monitorizarea și menținerea funcțiilor SNC, hepatice, renale, hematologice, cardiovasculară, respiratorii în secții de terapie intensivă sau medicale. Tratamentul medicamentos al intoxicației sistemice cu PCF constă în hidratare pe calea intravenoasă, corectarea tulburărilor electrolitice cu atenție pentru hipocloremie. În cazurile cu vărsături abundente, intubarea și resuscitarea respiratorie sunt necesare. În toate cazurile cu tulburări ventilatorii, în iminență de edem pulmonar acut se impun măsuri de urgență. În eventualitatea acidozei metabolice sunt necesare corectările prin administrarea bicarbonatului de sodiu. Administrarea atropinei este contraindicată în intoxicația cu PCF.

Profilaxia intoxicațiilor cu hidrocarburi aromatice halogenate

Măsurile medicale. Examenul medical la încadrare în muncă este esențial pentru evitarea expunerii la MCB, DCB, PCB, PCI a persoanelor cu suferințe cutanate, pulmonare, renale sau hepatice cronice. Medicul de medicina muncii decide investigațiile complementare pentru studierea funcțiilor acestor organe (stabilirea contraindicațiilor pentru angajare). La controlul medical periodic se urmăresc efectele expunerii la nivelul organelor-țintă (tegumente, ochi, căile respiratorii superioare).

Monitorizarea toxico-biologică se bazează pe dozarea 4-clorocatecolului total și a 4-clorfenolului total în urină (sfârșitul schimbului de lucru cu MCB, DCB). Populația neexpusă poate avea un nivel sangvin de PCF de până la 0,1 mg/l.

Investigațiile pentru evaluarea neurotoxicității periferice includ: studierea vitezelor de conducere motorie și senzitivă, electromiografia și evaluarea sensibilității, termografia. Evaluarea intoxicației centrale se face prin examen clinic, chestionare standardizate (personalitate, memorie, inteligență), baterii de teste neuropsihologice vizând memoria și atenția, timpul și viteza de reacție motorie. Evaluarea neuropatiei nervilor cranieni apelează la testarea și identificarea pragului standard olfactiv, la teste standard pentru acuitatea vizuală, câmpul vizual, sensibilitatea la contraste și vederea culorilor, reflexul de clipire, la teste vestibulare, audiometrie cu evaluarea pierderilor auditive la frecvențe înalte, timpanogramă, electronistagmografie.

Măsurile tehnice. În profilaxia intoxicației cu hidrocarburi aromatice halogenate sunt foarte importante măsurile tehnice. Iată doar câteva dintre măsurile tehnico-organizatorice preventive:

- Stocajul produselor în aer liber sau în locuri răcoroase, prevăzute cu ventilație eficientă; îndepărtarea oricăror surse de căldură sau cu flacără deschisă, cât și a produșilor incompatibili (oxidanți).
- Interdicția fumatului în aria de lucru sau de depozitare.
- Etichetarea riguroasă (precisă și vizibilă) a recipientelor care vor fi menținute închise ermetic.
- Instruirea muncitorilor privind utilizarea produșilor (riscurile expunerii, precauții, măsuri de prim ajutor în cazul accidentelor).
- Evitarea inhalării vaporilor prin utilizarea tehnologiilor în sistem închis, asigurarea ventilației de absorbție a vaporilor de la nivelul sursei de emisie, ventilație generală.
- Monitorizarea sistematică a concentrațiilor de mono- și diclorbenzen PCB, PCF în atmosferă.
- Purtarea echipamentelor de protecție respiratorie în timpul intervențiilor de scurtă durată sau a celor de urgență.
- Respectarea igienei individuale: duș la sfârșitul schimbului de lucru, schimbarea zilnică a hainelor (esențială și obligatorie), în special la expunerea la clornaftalene.
- Aplicarea cremelor protectoare doar pe tegumentele curate, pentru a preveni leziunile locale și/sau sistemice.
- Evitarea contactului pielii și ochilor prin purtarea mănușilor și ochelarilor.

Hidrocarburile policiclice aromatice

Structura, proprietățile fizice

Hidrocarburile policiclice aromatice (HPA) sunt formate din trei sau mai multe nuclee aromatice ce conțin doar carbon și hidrogen. În acest capitol va fi prezentat și naftalenul, deși este constituit din două nuclee aromatice. Cu excepția antracenui, HPA nu au o utilizare directă, apărând doar în procesele de piroliză sau combustie incompletă a gudroanelor, cărbunelui, țițeiului, șisturilor bituminoase. În mediul de muncă și în cel extraprofesional există o multitudine de compuși policiclici aromatici (peste 100), în amestecuri complexe.

Natura compușilor rezultați depinde de combustibilul de bază, temperatură și timpul de piroliză. După producere, vaporii de HPA rezultați se condensează rapid și formează particule solide foarte fine. Cantitativ, predomină compuși cu 3 sau 4 nuclee aromatice. Cele mai obișnuite hidrocarburi policiclice rezultate sunt antracenui, benzantracenui, metilcolantrenul, dimetilbenzantracenui, benzofluorantrenul.

Produsele din care rezultă HPA sunt gudroanele de cărbune, creozotul, asfaltul (bitumul), gazul de furnal, huila, petrolul, gazele de eșapament emise de automobile, negrul de fum, parafinele semirafinate.

Sursele de expunere profesională

Gudroanele de cărbune se întâlnesc în industriile de fabricare și utilizare a negrului de fum, afumătoriile pentru produse alimentare, în procesul de obținere a cocsului, la prelucrarea aluminiului, în turnătoriile de metale (fier și oțeluri), în tehnologia de distilare a cărbunelui, în construcția acoperișurilor și pavimentarea șoselelor, vopsirea cu produse pe bază de gudron.

Bitumul are o consistență viscoasă sau lichidă și este obținut prin rafinarea petrolului; se utilizează la construcția șoselelor și acoperișurilor.

Funinginea este un amestec de gudroane și rășini, particule de cărbune. Rezultă în urma combustiei incomplete a materialelor organice. Funinginea se găsește în hornuri, potențialii expuși fiind hornarii, zidarii, personalul din centrale termice.

Negrul de fum este obținut prin combustia parțială a petrolului și a gazelor naturale. Negrul de fum apare în industria de fabricare a cauciucului, la prepararea cernelurilor tipografice, a vopselelor și hârtiei.

Sursele de expunere neocupațională. Arderea în orice împrejurare a cărbunelui în scopuri industriale sau domestice produce un complex de HPA care se degajă în atmosferă, iar de aici se depune pe sol, în apă și plante. HPA se conțin în produsele alimentare afumate și în cele preparate pe grătar. Alte surse de expunere neocupațională sunt fumul de țigară și gazele de eșapament provenite de la automobile. În atmosfera de muncă, HPA se determină prin gazocromatografie sau spectro-fluorometrie.

Toxicocinetica. HPA sunt absorbite pe trei căi: tegumentară, respiratorie și digestivă. Pe cale respiratorie pătrund odată cu particulele solide de care au fost adsorbite. Se elimină rapid prin fecale.

Toxicodinamica. Principala acțiune adversă a HPA este cancerogenitatea (vezi: *Cancerul profesional*).

S-a demonstrat experimental faptul că acțiunea cancerigenă a HPA este mult argumentată în condițiile în care expunerea a fost însoțită și de acțiunea unor iritanți respiratori (dioxid de sulf). În același context s-a dovedit că acțiunea cancerigenă a HPA conținute în fumul de țigară se datorează și inhalării concomitente a iritanților respiratori (unele aldehide și acroleina).

Manifestările clinice

Intoxicațiile clinice acute sunt, de obicei, locale și se manifestă prin eritem cutanat, arsuri, prurit cutanat, arsuri oculare și lăcrimare. Alte efecte, generale, pot fi severe, consecințe ale altor componente prezente în fumul de țigară (oxid de carbon, dioxid de sulf etc.).

Intoxicațiile clinice cronice. Cancerul cu variate localizări este manifestarea cea mai redutabilă a efectului HPA. Cancerul scrotal a fost descris la hornarii expuși la funingine și la muncitorii care lucrează în contact cu smoala, iar cancerul pulmonar – la muncitorii care lucrează la obținerea și prelucrarea cocsului, precum și în industria de prelucrare a aluminiului. Riscul de cancer cu localizare în prostată se constată în industria cocsului. Expunerea la creozot constituie un factor de risc pentru cancerul de piele. Persoanele expuse la negru de fum se îmbolnăvesc mai des de bronșită cronică și obstrucție bronhică, iar radiografia pulmonară evidențiază opacități pulmonare mici (vezi: *Pneumoconioza la negru de fum*).

O manifestare particulară este fenomenul de fotosensibilizare, care apare la muncitorii expuși la gudroane de cărbune și negru de fum.

Profilaxie

Măsurile tehnice vizează reducerea emanațiilor de HPA la cuptoarele de prelucrare a cocsului, în turnătorii și în cursul proceselor care presupun încălcarea gudroanelor de cărbune încălzite, precum și în locurile unde se produc vapori.

Expunerea pielii la gudroane, smoală, uleiuri cu conținut de HPA obligă purtarea mănușilor și îmbrăcămintei de protecție, care vor fi schimbate des, pentru a evita contactul pe o perioadă îndelungată cu țesătura impregnată.

Măsurile medicale sunt vizate de examenul medical la angajare, care include: examenul clinic general (cu atenție specială pentru starea tegumentelor, ochilor și a aparatului respirator), efectuarea probelor funcționale ventilatorii. Este contraindicată munca în condiții de risc de expunere la HPA a persoanelor cu dermatoze, bronhopneumopatii, astm bronșic și boli cronice ale căilor respiratorii superioare. Controlul medical periodic include examenul clinic general anual, radiografia pulmonară standard la 5 ani de la încadrare și apoi din 3 în 3 ani, probele funcționale ventilatorii, examenul citologic al sputei la 10 ani de la încadrare și apoi din 2 în 2 ani. A fost recomandată determinarea concentrației în urină a 1-hidroxipirenului la muncitorii de la cuptoarele de prelucrare a cocsului, fabricarea electrozilor de grafit și a negrului de fum, de la asfaltarea șoselilor. În continuarea expunerii la HPA sunt contraindicate: sindromul de iritație acută sau cronică a căilor respiratorii, dermatoza, fotosensibilitatea, leziunile neoplazice benigne și maligne ale tegumentelor și aparatului respirator, precum și citologia sputei de tip IV sau V.

Tratament

Tratamentul vizează modificările cutanate, oculare și respiratorii, evidențiate cu ocazia examenului medical clinic și paraclinic.

Intoxicația cu naftalină

Naftalina este un compus solid, cristalin, alcătuit din două nuclee benzenice. Se extrage din gudronul de cărbune. Se folosește pentru combaterea moliiilor și conservarea lemnului. Este absorbit pe cale respiratorie și se elimină prin urină, sub formă de conjugăți și de acid 1-D-naftilmercapturic.

Manifestările clinice

Intoxicația acută pe cale respiratorie poate provoca cefalee, greață, vărsături. Ingestia accidentală determină hemoliză cu anemie, scăderea nivelului hematocritului și hemoglobinei, methemoglobinemie, creșterea nivelului reticulocitelor.

Intoxicația cronică. Nu a fost dovedit efectul cancerigen. Contactul repetat cu tegumentele poate provoca eritem, dermatită. Este posibilă și acțiunea de sensibilizare. Expunerea cronică poate provoca apariția cataractei, hemoragiilor retinei și atrofia nervului optic. La copiii intoxicați au fost descrise efecte asupra parenchimului hepatic – icter, creșterea nivelului bilirubinei serice și al enzimelor hepatice.

Profilaxie

Măsurile tehnice sunt similare celor de la HPA.

Măsurile medicale includ examenul medical la angajare, care prevede efectuarea examenului clinic general și a hemogramei. Pentru munca în condiții de expunere la naftalină sunt contraindicate: bolile hematologice, bolile cronice ale sistemului nervos central și cataracta. Controlul medical periodic prevede efectuarea anuală a examenului clinic, hemogramei și examenului oftalmologic

Nitro- și aminoderivații hidrocarburilor aromatice

I. NOȚIUNI GENERALE

Nitro- și aminoderivații benzenului și omologii lor constituie un grup numeros de substanțe, cu largă utilizare industrială. Numeroși compuși cu acțiune methemoglobinizantă pătrund și prin piele, iar unii au acțiune cancerigenă.

Nitroderivații hidrocarburilor aromatice derivă din benzen. Cei mai utilizați nitroderivați sunt nitrobenzenul, dinitrobenzenul, trinitrobenzenul ș.a. Aminoderivații hidrocarburilor aromatice (aminele aromatice) au drept cap de serie anilina. Din acest grup mai fac parte: aminofenolul, toluidina, clortoluidina, naftilamina, benzidina, precum și derivații direcți ai anilinei (cloranilina, dicloranilina, dimetilanelina).

Expunerea ocupațională

Compușii aromatici nitrați sau aminați sunt utilizați în industria de sinteză a coloranților, industria farmaceutică (sinteza antipireticelor și analgezicelor), industria cauciucului, ca pesticide, în industria materialelor plastice, la fabricarea explozibilelor și a parfumurilor.

S-au semnalat și surse de intoxicație extraprofesionale. Au fost descrise cazuri mortale de intoxicație cu dinitrofenol, utilizat ca medicație în scăderea ponderală. Același produs a fost detectat în atmosfera generală, provenit din gazele de eșapament. Utilizarea unor coloranți de păr pe bază de diaminotoluen a condus la apariția unei anemii aplastice.

Toxicocinetica

Substanțele din aceste grupe pătrund în organism în primul rând pe cale tegumentară, dar și pe cale respiratorie, dacă se prezintă sub formă de vapori sau pulberi. Cu cât temperatura și umiditatea atmosferică sunt mai înalte, cu atât pătrunderea prin piele este mai intensă. Compușii aflați sub formă lichidă pot pătrunde pe cale digestivă doar accidental. Odată pătrunși în organism, aminoderivații se oxidează, iar nitroderivații sunt reduși, aceste reacții conducând la apariția aceluiași metaboliți – paraaminofenol, fenilhidroxilamină, nitrozoben-

zen. Aceștia sunt responsabili de principala acțiune toxică a compușilor amino- și nitro-, apariția în cantități crescute a methemoglobinei în sânge.

ANILINA (PARAAMINOFENOLUL)

Toxicodinamica

Formarea methemoglobinei. Compușii methemoglobinizanți își exercită acțiunea toxică la nivelul hemoglobinei prin transformarea fierului feros în fier seric. Methemoglobina astfel formată nu este capabilă să transporte oxigenul către țesuturi. Hipoxemia rezultată conduce la hipoxie tisulară.

În mod normal, circa 1% din conținutul total de hemoglobină se găsește sub formă de methemoglobină. Când concentrația MetHb depășește 10% din Hb totală, începe să apară cianoza, care devine net evidentă la 30% din Hb totală. În hematii apar corpii Heinz, constituiți din verdoglobină – compus de oxidare ireversibilă a Hb. În condiții normale numărul hematiilor cu corpi Heinz nu depășește nici 2% din numărul total al hematiilor. O parte din MetHb se transformă în sulfhemoglobină și e neconvertibilă. Nu toți amino- și nitroderivații hidrocarburilor aromatice sunt methemoglobinizanți. Astfel, nitrofenolul, nitrotoluenul, dinitrofenolul nu au această capacitate.

Acțiunea alergizantă a unor compuși se manifestă fie la nivelul tegumentelor (urticarie, eczemă de contact), fie la nivelul aparatului respirator (astm bronșic). Au efect alergizant: dinitroclorbenzenul, parafenilendiamina, paraaminofenolul.

Acțiune toxică hepatică produc: nitrobenzenul, dinitrobenzenul, 2,4-diaminotoluenul, trinitrotoluenul, paratoluidina, metilendianilina. Leziunea toxică hepatică poate ajunge pînă la distrofie galbenă acută.

Acțiune toxică renală, manifestată cu deosebire la nivel tubular, pot avea difenilamina, parafenilendiamina, paraaminofenolul, mono- și dicloranilina.

Decuplarea fosforilării oxidative cu stimularea metabolismului produc dinitrofenolul și dinitroortocrezolul (DNOC).

Anemie aplastică prin acțiune toxică directă asupra măduvei osoase produc: trinitrotoluenul, 2-metil-1,4-fenilendiamina, diaminotoluenul.

Acțiunea cancerigena. Principalii agenți cancerigeni sunt: P-naftilamina, benhidina, 4-aminodifenilul, auramina, magenta. Perioada de latență dintre debutul expunerii și apariția tumorii este de 15-20 de ani. Substanțele enumerate sunt cancerigene prin metabolizii lor activi, și nu în mod direct. Procesul de hidroxilare transformă o amină aromatică într-un compus cancerigen activ. Derivații nitrați ai benzenului (nitrobenzenul, dinitrobenzenul) nu au acțiune cancerigenă.

Acțiunea mutagenă. Fenilendiamina, diamino-anisolul, metilfenilendiamina, 2-nitroparafenilendiamina au fost etichetate ca avînd acțiune mutagenă, dar pînă în prezent datele epidemiologice nu sunt concludente.

Acțiunea teratogenă este posibilă doar în experimentele pe animale.

Acțiune asupra aparatului de reproducere la animale au: 2-6-dinitrotoluenul, 2,4-dinitrotoluenul, 2,4-diaminotoluenul, dinitrobenzenul, producînd la masculi atrofie testiculară și inhibiția spermatogenezei.

Efecte imunotoxice. S-a demonstrat că nitrobenzenul și nitrotoluenii au acțiune imunotoxică, îndeosebi asupra eritrocitelor, limfocitelor T și măduvei osoase. Dinitrotoluenul are efect imunosupresor, expunerea conducînd la supresia imunității umorale a activității NK și fagocitozei splenice.

Producerea cataractei s-a observat în expunerile îndelungate la trinitrotoluen și dinitrofenol.

Tabloul clinic

Intoxicația acută. Tabloul clinic este dominat de cantitatea de MetHb formată. Simptomul dominant este cianoza.

În caz de expunere acută unică, decesul survine rar, iar după întreruperea expunerii și aplicarea terapiei adecvate, reconvertirea MetHb se face în 24-48 de ore. Sulfhemoglobina dispare în 15 zile.

Timp de cîteva zile după intoxicația acută severă pot persista: astenia, amețelile, transpirațiile, hipotensiunea arterială, tremurăturile.

Cianoza poate avea nuanțe variate (violetă, ciocolăție, cenușie), în funcție de raportul concentrației dintre hemoglobină, methemoglobină și sulfhemoglobină.

Semnele de laborator

Determinarea repetată a MetHb este obligatorie pentru aprecierea gravității și evoluției afecțiunii. Anilina, nitrobenzenul și omologii acestora produc în mod cert corpi Heinz. Nu este însă bine precizat dacă metaboliții care produc corpi Heinz sunt aceiași care produc și methemoglobină. Pe de altă parte, nu toți compușii methemoglobinizați dau corpusculi Heinz. Număratoarea hematiilor poate arăta o creștere în primele ore datorită excitației hipoxice medulare. Urmează apoi o anemie moderată. În urină sunt prezenți metaboliții derivaților amino- și nitro-: paraaminofenolul, paranitrofenolul, fenilhidroxilamină, nitrobenzenul.

ECG pune în evidență modificări secundare hipoxemiei și/sau afectării toxice directe a miocardului: tulburări de conducere atrioventriculară și intraventriculară.

Intoxicația cronică se manifestă printr-un sindrom astenic (astenie, cefălee,

amețeli, fatigabilitate, paretezii în extremități, scăderea libidoului, dereglarea somnului, inapetență, scădere ponderală), palpitații, dispnee de efort, iritație oculară și nazală; tulburări digestive (hipersalivație, grețuri, vărsături, meteorism, diaree sau constipație), bradicardie, hipotensiune arterială.

Profilaxia intoxicațiilor cu amino- și nitroderivați ai hidrocarburilor aromatice

Măsurile tehnico-organizatorice:

- înlocuirea compușilor cancerigeni cu amine noncancerigene;
- etanșeizarea surselor, mecanizarea încărcării și descărcării produselor, ventilație adecvată, menținerea curățeniei în încăperile de lucru, prevenirea stropirii tegumentelor, îndepărtarea rapidă a picăturilor ajunse pe piele, duș la sfârșitul schimbului de lucru;

- utilizarea echipamentului individual de protecție (măști izolante de protecție, mănuși corespunzătoare);

- dulapuri separate pentru echipamentul de lucru.

Măsurile medicale:

- Educația sanitară a muncitorilor vizează cu precădere conștientizarea riscului de intoxicație și necesitatea îndepărtării imediate a hainelor în caz de contaminare.

- Examenul medical la angajarea în muncă va exclude persoanele cu afecțiuni hematologice, cardiopatii, afecțiuni hepatice și renale, insuficiență respiratorie, etilism cronic, dermatoze, boli alergice, cistite și infecții urinare. Examenul medical la angajare va include examenul clinic general, hemograma, urobilinogenul urinar, ECG, TGO, TGP, GGT. Pentru aminele aromatice cancerigene, reglementarea prevede și determinarea nivelului creatininei în sânge.

- Examenul medical periodic include: examenul clinic general, hemograma, methemoglobinemia la sfârșitul schimbului de lucru, urobilinogenul, TGO, TGP, yGT, nivelul creatininei în sânge. Pentru aminele aromatice cancerigene se prevede efectuarea examenului citologic al exfoliatului vezical după 10 ani de la angajare, apoi anual. Pentru trinitrotoluen și trinitrofenol se va efectua examenul oftalmologic (pentru cristalin) din 3 în 3 ani.

- Evidențierea substanțelor în cauză sau a metaboliților acestora în urină. Analiza se efectuează la sfârșitul unei zile de lucru, iar rezultatele pot confirma absorbția.

Următorii produși de metabolism sunt detectabili în urină și constituie metode de supraveghere biologică (teste de expunere):

- paranitrofenolul – pentru nitrobenzene;

- dinitroaminotoluenul – pentru trinitrotoluene;
- benzidina urinară – pentru benzidină;
- paraaminofenolul – pentru anilină;
- acidul 2-aminonitrobenzoic, acidul dinitrobenzoic – pentru dinitrotoluen.

Următoarele investigații constituie teste de răspuns biologic și, în același timp, pot sugera intensitatea expunerii:

- Methemoglobinemia aplicată în expunerile la anilină, nitrobenzen, dinitrobenzen. În condiții normale, la persoane neexpuse, concentrația de MetHb nu depășește 2% din cantitatea totală de Hb. Având în vedere reducerea rapidă a MetHb în eritrocite, analiza trebuie efectuată în cel mai scurt timp după recoltarea sîngelui. Limita biologică acceptată este de 5%.

- Sulfhemoglobina. Determinarea sulfhemoglobinei are avantajul că este mai stabilă în timp, dar valoarea testului nu a fost încă pe deplin evaluată.

2. ASPECTELE PARTICULARE

Intoxicația profesională cu anilină. Anilina este un lichid incolor, care, venind în contact cu aerul și lumina, se oxidează și devine galben-brun; are un miros neplăcut, este relativ volatilă, cu densitatea vaporilor de două ori mai mare decît a aerului. Este puțin solubilă în apă, solubilă în solvenți organici.

Poarta de intrare sunt tegumentele, aparatele respirator și digestiv (accidental). Determinarea concentrației paraaminofenolului în urină ca metabolit este unul din indicatorii expunerii și gradului de intoxicație. O concentrație de paraaminofenol mai mare de 50 mg este semnalul unei expuneri periculoase. Este în discuție efectul cancerigen al anilinei asupra splinei. Experimente au demonstrat că la doze mari de anilină se produce o supraîncărcare a splinei cu fier, ceea ce constituie un factor de stres oxidativ cronic. În aceste condiții, splina nu este locul direct al acțiunii cancerigene a anilinei, acest fenomen fiind considerat ca efect indirect al stresului oxidativ. Faptul că biotransformarea anilinei conduce la metaboliți comuni cu ai nitrobenzenului explică efectele toxice asemănătoare ale celor două substanțe. Pe lângă acțiunea methemoglobinizantă, anilina produce și o anemie care agravează hipoxia. Simptomul major al intoxicației este cianoza.

Anilina și metaboliții săi irită căile urinare, în special vezica urinară, provocînd micțiuni dureroase și hematurie. În cazurile severe pot apărea aritmii cardiace, tulburări de conducere, semne de insuficiență respiratorie, hemoglobinurie și methemoglobinurie, însoțite de oligurie și insuficiență renală acută.

În intoxicația cronică, considerată extrem de rară, în primul rînd apar simp-

tomele nervoase (cefalee, amețeli, astenie), dar pot apărea și cianoza tranzitorie, hemoliza cu anemie moderată. Cianoza poate apărea după consumul de alcool și băi fierbinți.

Expunerea cronică se poate însoți de o dermatită eczematiformă, de transpirația abundentă a mâinilor și edemațierea obrazilor. În condiții experimentale s-a obținut o creștere a incidenței sarcomului splenic.

Tratamentul

În intoxicația acută, expunerea se întrerupe de urgență. Dacă intoxicația s-a produs pe cale tegumentară, se îndepărtează îmbrăcămintea și se spală tegumentele, părul și unghiile cu apă caldă și săpun. Scoaterea îmbrăcămintei este obligatorie și în cazul intoxicației prin inhalare, pentru că hainele sunt îmbibate cu vapori de anilină. În intoxicația prin ingestie se practică spălătura gastrică cu soluție de permanganat de potasiu (1:10 000). Dacă semnele de intoxicație methemoglobinică sunt alarmante, se administrează albastru de metilen de 1% intravenos, apoi se administrează ser glucozat de 10% în perfuzie. Se tratează coma, convulsiile, aritmiile, șocul și insuficiența renală acută. În cazurile cu methemoglobinemie și anemie severă se recurge la transfuzie cu sânge total. În hepatita toxică se administrează hepatoprotectoare, pentru prevenirea atrofiei galbene acute. În intoxicația cronică se administrează vitamine din grupul B, vitamina C și se va corecta anemia. La necesitate, se cauterizează papiloamele vezicale.

Intoxicația profesională cu nitrobenzen

Nitrobenzenul este un lichid de culoare gălbuie, cu miros de migdale, volatil, foarte solubil în alcool etilic și benzen și foarte puțin solubil în apă. Se absoarbe pe trei căi: transcutanată, respiratorie și digestivă (accidental). Metaboliții ai nitrobenzenului sunt paraaminofenolul și paranitrofenolul, care se elimină prin urină. Concentrația normală a paranitrofenolului în urină este de 5 mg/g creatinină. Jumătate din cantitatea absorbită se elimină nemodificată prin respirație. Acțiunea methemoglobinizantă este mai intensă decât a anilinei. Datorită afinității sale pentru proteine, fenilhidroxilamina degradează ireversibil Hb prin desprinderea hemului și denaturarea globinei. Ca urmare, apar corpusculii Heinz.

Alte efecte toxice ale nitrobenzenului sunt:

- acțiunea neurotoxică ca urmare a efectului toxic direct asupra SNC și a hipoxiei tisulare determinată de methemoglobinemie;
- acțiunea cardiotoxică atât asupra fibrei miocardice, cât și asupra sistemului de conducere;
- acțiunea hepatotoxică explicată prin afinitatea metaboliților pentru proteine;

- acțiunea iritativă directă asupra tegumentelor, cu apariția dermatozei;
- acțiunea sensibilizantă asupra aparatului respirator și tegumentelor;
- leziuni la nivelul testiculelor;
- acțiunea genotoxică demonstrată prin testul micromicelilor.

În condiții de experiment pe animale, efectele asupra sistemului hematoformator, ficatului, rinichilor sunt în strânsă dependență de doză și specia de animale.

Intoxicația cu trinitrotoluen (TNT)

TNT se prezintă sub formă de cristale, are culoare galbenă și este foarte exploziv. Călea principală de pătrundere sunt tegumentele, dar sunt posibile și căile respiratorie și digestivă. Este un toxic methemoglobinizant, dar mai slab decât nitrobenzenul. Alte efecte toxice ale TNT sunt: necroza hepatică cu atrofie galbenă acută (tinerii sunt mai susceptibili la lezarea hepatică), leziunile renale, leziunile măduvei hematopoietice, cu anemie aplastică, eczemele veziculo-crustoase ale mâinilor, feței și zonelor de flexie a membrilor.

Expunerile cronice provoacă cianoză, dar fără forme clinice severe, pentru că TNT este un methemoglobinizant slab. Absorbția cronică de TNT conduce la colorarea galben-portocalie a tegumentelor și la o nuanță galben-roșiatică a părului. Expunerea pe timp îndelungat poate provoca cataractă.

Compusul ortonitrotoluen este cancerigen pentru animale, producind carcinoame intestinale mari la șoareci.

Intoxicația cu dinitrofenol și nitrofenol

În industrie, dinitrofenolul este mai puțin utilizat. Totuși, s-au semnalat cazuri de intoxicație acută letală. Are acțiune methemoglobinizantă, hepatotoxică și de decuplare a fosforilării oxidative, cu creșterea consumului de oxigen, febră de tip central, comă, convulsii, hiperventilație. Expunerea îndelungată conduce la cataractă.

Intoxicația cu naftilamină

Naftilamina este utilizată pe larg în industria cauciucului, industria textilă și a hârtiei.

Se absoarbe rapid prin piele. În organism este metabolizată prin defenilare și transformată în 2-naftilamină, cunoscută prin acțiunea sa cert cancerigenă. În practică însă, acțiunea cancerigenă a FNA este discutabilă, având în vedere că rata de transformare a FNA în 2-naftilamină este foarte scăzută (1%).

Intoxicația cu toluidină

Toluidina pătrunde în organism pe două căi: cutanată și respiratorie. Experimentele pe animale, cărora li s-a administrat 2-clor-4-toluidină, au demonstrat o importantă dependență de doză a intensității efectelor. Astfel, o concentrație

mare a provocat methemoglobinemie, reticulocitoză, apariția în exces a corpiilor Heinz, scăderea nivelului hemoglobinei și a numărului de hematii, hemosideroză în splină. La concentrații considerate medii, aceste modificări nu s-au observat, constatându-se doar o atrofie a mucoasei nazale.

Importanță toxicologică la om au orto- (lichizi) și paraizomerii (solizi). Simptomatologia clinică este similară cu cea provocată de anilină, cu precizarea că sunt frecvente cazurile de cistită hemoragică cu hematurie microscopică sau macroscopică.

Pesticidele

NOȚIUNI GENERALE

Pesticidele sunt substanțe cu acțiune toxică asupra dăunătorilor ce produc pagube însemnate în diferite sectoare ale activității omului. Unele dintre ele se foloseau în cele mai vechi timpuri, fiind chiar și produse naturale (sulf, piretru etc.). Ulterior, necesarul în continuă creștere de astfel de produse a condus la dezvoltarea unei industrii de sinteză, care produce o gamă extrem de variată de substanțe, denumite generic *pesticide*.

Pesticidele reprezintă o serie de substanțe chimice cu acțiune biologică deosebit de înaltă, destinate și utilizate în agricultură, silvicultură cu scopul prevenirii acțiunii și/sau combaterii unor forme de viață vegetală sau animală, care aduc pagube, directe și indirecte, culturilor agricole și animalelor. Termenul *pesticide* provine din limba latină: *pestis* – *pestă*, *ciumă* și *caedere* – *a ucide*. Termenul întreg are semnificația de a distruge sau a nimici insectele dăunătoare.

La ora actuală, în lume se cunosc mai multe definiții ale pesticidelor.

Având în vedere impactul major asupra mediului prin potențialul toxic crescut, chiar din primele momente ale utilizării lor pe scară largă, pe la mijlocul secolului trecut s-au impus îmbunătățirea formulelor chimice și creșterea selectivității lor. Astfel, la momentul actual, numărul compușilor utilizați pe plan mondial este foarte mare. Numai în SUA, *Environmental Protection Agency* (EPA) a înregistrat peste 40 000 de compuși. Peste 90% din pesticidele folosite în prezent (erbicide, insecticide, fungicide) sunt compuși organici obținuți prin sinteză chimică, iar impactul lor asupra mediului înconjurător și a calității vieții poate fi reprezentat schematic (fig. 15).

Pe parcursul câtorva zeci de ani de combatere a dăunătorilor cu substanțe chimice organice, în cea mai mare parte cu insecticide, prin sinteză au fost obținute trei generații de pesticide.

- *Prima generație* este dominată de compușii organici clorurați, lansați în anul 1939, când au fost descoperite proprietățile insecticide ale DDT.

- *Generația a doua* include insecticidele organofosforice și carbamații, introduși în practică după anul 1960.

• *Generația a treia* cuprinde mai multe grupe de insecticide: piretrinele, insecticidele hormonale, atractanții, repelenții, chemosterilizații, insecticidele vii.

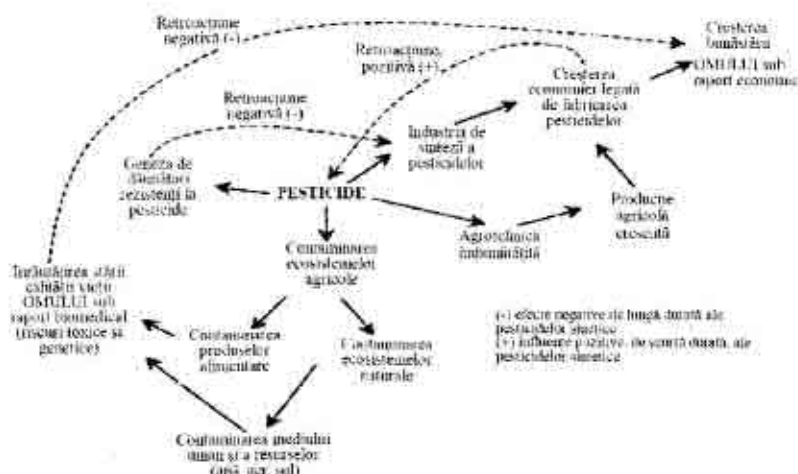


Fig. 15. Impactul pesticidelor asupra mediului ambiant.

Deși lista pesticidelor și a produselor biologice utilizate pentru protecția plantelor cultivate și a pădurilor, avizată de Ministerul Agriculturii și Industriei Alimentare, este foarte lungă, trebuie să se țină cont în primul rând ca substanța utilizată să fie selectivă, să nu distrugă planta pe care dorim să o protejăm și, în același timp, să prezinte un grad înalt de stabilitate, pentru a nu fi degradată.

Selectarea pesticidelor pentru aplicații practice implică respectarea următoarelor criterii de bază privind acțiunea asupra dăunătorilor și efectele toxice asupra omului și mediului înconjurător:

- 1) să aibă un impact cât mai redus asupra sănătății omului și o toxicitate foarte scăzută față de animale;
- 2) să prezinte o toxicitate inferioară altor forme, alternative, de combatere a dăunătorilor;
- 3) să prezinte efecte cât mai reduse asupra altor organisme din mediul înconjurător – albinelor, peștilor, păsărilor;
- 4) să prezinte un potențial cât mai scăzut de contaminare a apei din sol;
- 5) să necesite un număr cât mai redus de aplicații pe teren;
- 6) să determine un potențial cât mai scăzut de apariție a rezistenței dăunătorilor, eventual prin manifestarea unui nou mod de acțiune comparativ cu alți produși cunoscuți;

7) să prezinte o compatibilitate cât mai bună cu alte măsuri ce se iau în lupta împotriva dăunătorilor;

8) să aibă o eficiență cât mai înaltă.

Examinarea atentă a formulelor chimice ale pesticidelor conduce la formularea unor concluzii importante cu privire la proprietățile de bază ale compusului:

- solubilitatea în apă și în grăsimi;
- capacitatea de absorbție în sol;
- stabilitatea la oxidare, lumină UV, biotransformări;
- grupa de clasificare și mecanismul de acțiune;
- existența stereoisomerilor, prin prezența atomilor de carbon sau de fosfor asimetrici, structuri ce corelează cu acțiunea biologică;
- compoziția elementelor și posibilul caracter xenobiotic;
- elementele conținute în produs în afară de carbon și hidrogen (sulf, halogen, azot, metale, siliciu etc.).

Pesticidele se caracterizează printr-o serie de însușiri caracteristice, foarte importante pentru selecția acestora în aplicări practice (Mocanu A. M., 2009):

- 1) selectivitate și specificitate;
- 2) acțiune sistemică;
- 3) fitotoxicitate;
- 4) apariția fenomenului de rezistență a dăunătorilor;
- 5) toxicitate față de om și de animalele inofensive, poluarea mediului.

Selectivitate și specificitate. Prin acțiunea selectivă a pesticidelor se înțelege efectul exercitat asupra dăunătorilor, cu o influență cât mai redusă asupra altor factori biotici din mediul înconjurător. Noțiunea *selectivitate*, la rîndul său, este strîns legată de noțiunea *specificitate*, o bună selectivitate însemnînd limitarea acțiunii asupra unei specii sau a unui număr redus de specii, pentru care substanța folosită este specifică.

Acțiune sistemică. Pesticidele sistemice au proprietatea de a pătrunde, după aplicare, în circuitul de sevă al plantei, fiind apoi translocate în întregul organism vegetal, care devine toxic pentru dăunătorii acelei plante. După un anumit timp, substanța toxică este eliminată.

Fitotoxicitate. Această proprietate este determinată de vătămarea țesutului vegetal pe care a fost aplicat tratamentul cu pesticide, în stare lichidă sau solidă (pulberi). Pot fi astfel atacate frunzele, tulpina, florile, fructele sau ramurile plantelor. Efectul depinde și de modul de condiționare, de condițiile atmosferice și, de asemenea, de natura speciei vegetale tratată cu pesticide.

Fenomenul de rezistență a dăunătorilor. Prin folosirea repetată a aceluiași compus în tratamentul aceluiași culturi, poate să apară fenomenul de rezistență,

caracterizat prin scăderea dramatică, pînă la anulare, a acțiunii biologice dorite. Folosirea substanțelor active în doze moderate, fără depășirea celor prescrise de normativele în vigoare, precum și alternarea tratamentelor și rotația culturilor pe teren pot avea drept rezultat diminuarea efectelor negative.

Toxicitatea față de om și de animalele inofensive, poluarea mediului. Încă în secolul al XVI-lea, Paracelsus considera că puterea unei substanțe otrăvitoare este legată de mărirea dozei preluate de organism. Mai concret, afirmația lui Paracelsus sună astfel: *Toate substanțele sunt otrăvuri, niciuna nu este neotrăvitoare. Numai doza potrivită diferențiază o otrăvă de un remediu.* Viziunea lui Paracelsus se consideră corectă, fiindcă chiar și apa, aerul, zahărul pot deveni toxice, dacă sunt folosite în cantități prea mari pentru organism. Astăzi, pe baza cunoașterii teoriei moleculare, a legii acțiunii maselor și a naturii proceselor chimice din organisme vii, esența toxicologiei biochimice poate fi expusă în trei puncte:

1) moleculele toxice reacționează cu biomoleculele în concordanță cu legile de bază ale chimiei și fizicii, astfel încît procesele normale sunt perturbate;

2) odată cu creșterea concentrației toxicului la locul de desfășurare a reacției, simptomele devin tot mai severe;

3) concentrația toxicului crește odată cu mărirea dozei lui.

UTILIZAREA PESTICIDELOR

Combaterea organismelor dăunătoare din culturile agricole cu ajutorul pesticidelor sau al produselor microbiologice se realizează prin diferite metode: tratarea semințelor, aplicarea granulelor, stropire, prăfuire, gazare, tratarea solului, fumigare.

Aplicarea pesticidelor cuprinde mai multe operații. Prima operație este pregătirea substanței pentru folosire, prin prepararea soluțiilor, emulsiilor, a unor amestecuri cu materiale inerte. Această operație prezintă un risc înalt, deoarece se manipulează cu pesticide concentrate. Urmează aplicarea acestor substanțe de uz fitosanitar pe foliajul culturilor agricole, operație care se efectuează la sol sau cu ajutorul aviației utilitare. De asemenea, cu aceste produse se tratează și răsadnițele, solarile și serele. La sol, lucrările sunt mecanizate, folosindu-se tractoare și echipamente tehnice specifice.

Deoarece semințele sunt tratate în spații închise, concentrații mari de substanțe fitosanitare se răspîndesc în atmosfera de lucru. O altă operație care implică adesea un pericol de intoxicare este curățarea aparatelor și mașinilor utilizate pentru tratarea fitosanitară. Uneori, se produc astfel de intoxicații și la recoltarea produselor tratate cu pesticide sau chiar la ambalarea și transportarea acestora.

CLASIFICAREA PESTICIDELOR

La ora actuală, pe plan mondial, se cunosc mai multe clasificări ale pesticidelor în funcție de unele criterii. În continuare, vă prezentăm cele mai importante dintre ele.

I. În funcție de acțiunea lor asupra agenților fitopatogeni:

1. *Insecticide* (combaterea insectelor dăunătoare).
2. *Erbicide* (distrugerea buruienilor din culturi).
3. *Zoocide* (combaterea dăunătorilor animalii).
4. *Rodenticide/raticide* (combaterea rozătoarelor).
5. *Moluscocide* (combaterea moluștelor).
6. *Nematocide* (combaterea nematodelor).
7. *Larvicide* (combaterea larvelor).
8. *Acaricide* (combaterea acarienilor).
9. *Ovicide* (distrugerea ouălor de insecte și de acarieni).
10. *Algicide* (distrugerea algelor).
11. *Fungicide* (combaterea ciupercilor ce provoacă boli plantelor).
12. *Regulatori de creștere* (mijloace care inhibă sau stimulează procesul de creștere a plantelor):
 - a) *defoliante* – mijloace de defoliere a plantelor;
 - b) *desicante* – mijloace de uscare a plantelor înainte de recoltare;
 - c) *deflorante* – mijloace de înlăturare a cantității excesive de flori;
 - d) *atractante* – mijloace de ademenire a albinelor, bondarilor pentru polenizarea plantelor;
 - e) *repelente* – mijloace de respingere a insectelor dăunătoare.

II. În funcție de structura chimică:

1. *Pesticide clororganice.*
2. *Pesticide mercurorganice.*
3. *Pesticide fosfororganice.*
4. *Pesticide carbamice/tiocarbamice.*
5. *Pesticide nitrofenolice.*
6. *Preparate de sulf.*
7. *Preparate de cupru.*
8. *Preparate de arsen.*
9. *Alcaloizi etc.*

III. În funcție de mecanismul de acțiune:

- a) *toxice „de suprafață”* – acționează prin crearea unei bariere între plantă și agentul patogen (împiedică pătrunderea agentului în plantă);

b) toxice „sistemice” – perturbă (interferează) metabolismul plantei.

IV. În funcție de gradul toxicității:

Grupa I: substanțe extrem de toxice; induc intoxicații mortale (fulger), DL50 < 50 mg/kg. Sunt marcate cu etichete roșii.

Grupa II: substanțe cu efect toxic puternic, DL50: 50-200 mg/kg. Sunt marcate cu etichete verzi.

Grupa III: substanțe cu efect toxic moderat, DL50: 200-1000 mg/kg. Sunt marcate cu etichete albastre.

Grupa IV: substanțe cu efect toxic redus, DL50 > 1000 mg/kg. Sunt marcate cu etichete negre.

V. În funcție de calea de patrundere a toxicului în organism:

1. Calea respiratorie.

2. Calea cutanată.

3. Calea digestivă.

VI. În funcție de durata de acumulare a dozei ce produce simptome de intoxicare:

1. Doza acută – durata de acumulare a dozei toxice este mai scurtă de 24 ore.

2. Doza subacută – durata de acumulare a dozei toxice este cuprinsă între 24 ore și o lună.

3. Doza subcronică – durata de acumulare a dozei toxice este de 1-3 luni.

4. Doza cronică – durata de acumulare este mai mare de 3 luni.

Ținând cont de toxicitatea cronică a pesticidelor, prin reglementări specifice au fost stabilite limitele maxime admisibile (LMA) de reziduuri în produsele agroalimentare. Limitele maxime admisibile, exprimate în ppm sau mg substanță activă/kg produs alimentar, reprezintă concentrațiile lipsite de nocivitate și o măsură de profilaxie. Pentru încadrarea în aceste limite se impune respectarea cu rigurozitate a dozelor la hectar și a timpilor de pauză. Nivelul de toxicitate pentru un pesticid poate fi exprimat prin valoarea DL 50, definită ca doză care produce moartea a 50% din animalele de experiență. Uneori, se estimează și dozele ce distrug alte proporții din animalele testate; de exemplu, 90 sau 10% etc. Aceste doze se notează corespunzător: DL 90, DL 10.

În cazul utilizării unor pesticide sub formă de anestetec, încadrarea în grupa de toxicitate va ține cont de DL 50 corespunzătoare celei mai toxice dintre substanțe. Eticheta ambalajelor va conține obligatoriu denumirea comercială a produsului, formula chimică, modul de utilizare, gradul de toxicitate, măsuri de profilaxie și de prim ajutor. Aplicarea unor etichete colorate și utilizarea codurilor de culoare atrag atenția chiar de la început asupra gradului de toxicitate: roșu

– pentru grupa I, verde – pentru grupa II, albastru – pentru grupa III și negru – pentru grupa IV. Manipularea, mai ales a celor din grupele I și II, trebuie să se facă numai de un personal autorizat.

Toxicitate acută și toxicitate cronică sunt două noțiuni bine diferențiate prin manifestările și măsurile posibile de combatere a intoxicației instalate. Substanțele ce se acumulează în organism treptat, într-un timp mai îndelungat, pînă la atingerea unei doze suficient de mare pentru producerea simptomelor, determină intoxicații cronice. Aceste acumulări se pot produce în timpul manipulării, fabricării, transportării pesticidelor și prin integrarea unor produse alimentare provenite din culturile tratate. Toxicul acumulat poate afecta organele interne (ficatul, rinichii, pancreasul etc.) sau poate produce simptome neurotoxice. Depistarea intoxicațiilor cronice la indivizii expuși acțiunii pesticidelor este mult mai dificilă și din această cauză, ajutorul medical este acordat cu întârziere. Spre deosebire de intoxicațiile cronice, în intoxicațiile acute simptomele tipice sub acțiunea unui toxic pot fi depistate imediat, ceea ce permite aplicarea rapidă a măsurilor medicale.

Un rol important în intoxicațiile cu pesticide îl are calea de pătrundere a toxicului în organism, care este condiționată de starea fizică a substanței utilizate, de gradul solubilității și de vehiculul utilizat.

Calea respiratorie. Pesticidele sub formă de praf, vapori, aerosoli, fumișanți vor fi inhalate și retenționate în plămîni în funcție de mărimea particulelor, densitatea lor, capacitatea higroscopică și intensitatea efortului fizic. Substanțele cu grad înalt de volatilitate vor influența semnificativ absorbția.

Calea cutanată este cea mai importantă cale de pătrundere. Un număr semnificativ de pesticide este absorbit prin piele, rata de absorbție fiind determinată de particularitățile fizico-chimice ale substanței, de temperatură și gradul umidității din mediul extern, precum și de starea tegumentului (integritatea pielii). Spălatul repetat cu solvenți și cu alte substanțe chimice sau prezența unor leziuni determinate de alte cauze vor crea zone de discontinuitate, adevărate porți de intrare la nivel tegumentar, crescînd în felul acesta gradul de risc profesional. Pesticidele solubile atît în apă, cît și în lipide reprezintă grupa cu cea mai înaltă rată de absorbție.

Studiile de monitorizare a absorbției pesticidelor, aplicate pe tegument în diferite zone ale corpului, au relevat diferențe regionale în absorbția percutanată. Cel mai înalt grad de absorbție a fost înregistrat în regiunea scrotală, urmată de axilă, scalp, regiunea dorsală a mîinilor, palme și antebrațe. Efectele asupra tegumentului sunt multiple. Unele studii consemnează urticaria de contact, acnea clorică, porfiria cutanată, iar altele subliniază efectul iritant, sensibilizant. De

exemplu, fungicidele pe bază de sulf produc dermatită iritantă, în timp ce ditiocarbamații și ftalimidele sunt atât iritante, cât și alergice. Diagnosticul diferențial între dermatita iritantă și dermatita alergică este foarte important în instituirea unui tratament.

Calea digestivă de pătrundere a pesticidelor în organism poate fi accidentală sau voluntară (de regulă, cu scop de suicid).

După cum am menționat anterior, intoxicațiile cu pesticide se clasifică conform structurii chimice a pesticidelor.

Intoxicația profesională cu pesticide organofosforice

„Probabil, nu există niciun produs de sinteză care să fi salvat mai multe vieți omenеști decît a salvat DDT-ul și al cărui efect secundar să fi fost atât de riguros studiat”. Aceste cuvinte îi aparțin unui specialist de marcă, prof. dr. Jorgen Stenersen de la Institutul de Biologie al Universității din Oslo. Afirmarea exprimă un mare adevăr, esența cea mai pură și mai concentrată a însușirilor pesticidelor, care au provocat, pe parcursul anilor, multe dispute și aprige controverse pe marginea unor posibile efecte nocive și a oportunității folosirii lor împotriva dăunătorilor.

Pesticidele organofosforice reprezintă o clasă deosebit de eficientă în combaterea insectelor ce produc pagube în sectoarele agricol, igienico-sanitar și zootehnic și se remarcă prin avantaje importante:

- a) au un spectru larg de acțiune;
- b) sunt folosite în doze mici și au o eficacitate înaltă;
- c) se descompun rapid în plante și în organismul animal, rezultînd produși cu toxicitate redusă.

Compușii organofosforici se clasifică în funcție de structura chimică.

Tabelul 3

Clasificarea pesticidelor organofosforice în funcție de structura chimică

Structura chimică	Compuși organofosforici
Fosfați amidohalogenati	Izoptex, izopestox
Ortofosfați	Paraoxon
Ortiosulfati	Parathion
Ditiosulfati	Malation
Fosfonați	Dipterex
Tiofosfonați	EPM
Ditionopirofosfați	Sulfatep
Piofosforamide	OMPA
Pirofosfați	TEPP

DATE GENERALE

Combi-națiile organice ale fosforului încep să fie cercetate sistematic, începînd cu anul 1874, de către A. Michaelis, la Școala Tehnică Superioară din Karlsruhe, Germania.

Compușii organofosforici au fost sintetizați în anul 1800 de către Lassaigne prin reacția dintre alcool și acidul fosforic. La începutul secolului XIX au fost recunoscute efectele toxice ale acestei substanțe și a fost propusă ca substanță toxică de luptă. Intoxicațiile cu organofosforice sunt asociate cu o toxicitate sistemică.

Pesticidele organofosforice sunt substanțe chimice folosite în agricultură și în gospodărie. Lista pesticidelor avizate în țările europene conține peste 500 de produse. Incidența intoxicațiilor cu pesticide a scăzut mult în ultimii ani, în urma folosirii carbamaților. Dar, manifestările clinice deosebit de grave și letalitatea înaltă pun în fața clinicianului probleme majore în vederea scăderii invalidității și mortalității. Halena cu miros urît, care se intensifică după spălătura gastrică, este un semn specific pentru acest gen de intoxicații. Frecvența intoxicațiilor cu pesticide organofosforice se datorează atât folosirii lor pe scară largă, cît și păs-trării necorespunzătoare (în recipient de apă, bere, uleiuri ș.a.).

Deși erau cunoscute de peste 150 de ani, pesticidele organofosforice au fost puse în aplicare pe scară largă ca insecticide, acaricide, fungicide sau erbicide doar în anii 30 ai sec. XX. Primul organofosforic utilizat ca insecticid a fost tetraetilpirofosfatul (TEPP). Deoarece era extrem de toxic pentru toate formele de viață, el a fost înlocuit cu DDT. Înlocuirea DDT-ului cu paration a provocat intoxicații letale și simptome foarte diferite de cele cunoscute în intoxicația cu insecticide organoclorurate. Odată cu extinderea folosirii lor în ultimele 4 decenii, a crescut și numărul de intoxicații. Anual, OMS înregistrează peste 500 000 cazuri în întreaga lume. În SUA, între anii 1994 și 1996, monitorizarea cazurilor de intoxicații a evidențiat că pesticidele au fost implicate în proporție de 31%.

Pesticidele organofosforice își exercită efectul toxic prin esterii acidului fosforic și acidului fosfonic, precum și prin derivații acizilor pirofosforic, ditionosforic și trifosforic. Aceștia au drept țintă colinesteraza. Reprezentantul clasei, „cap de serie”, considerat cel mai puternic inactivator al colinesterazei, este parationul, comercializat sub diferite denumiri: E 605, paration 50 EC, thiofos, paration A-46, wofatox 50, fosdrin, mipafos, ecatox, dipterex .

Proprietățile fizico-chimice

Produsul tehnic este un lichid uleios, galben-brun, cu miros puternic de usturoi. Este greu solubil în apă, dar ușor solubil în solvenți organici. În comerț se

găsește afit sub formă de praf, cît și sub formă de lichid emulsionabil diluat cu apă în proporție de 0,25-0,50%. Se utilizează ca insecticid sau acaricid în agricultură, pomicultură, viticultură și silvicultură, avînd efecte intense la doze mici.

Toxicocinetica

Parationul se absoarbe pe cale respiratorie, la nivelul mucoaselor conjunctive și bucale, la nivelul tractului digestiv, prin nerespectarea regulilor de igienă (alimente depozitate în condiții necorespunzătoare, fumat, miini murdare). Calea transcutanată rămîne însă cea mai periculoasă. Deoarece nu este un produs iritant, absorbția la acest nivel, chiar și în cantități foarte mici, dar îndelungată, poate duce la deces.

Metabolizarea (biotransformarea) se realizează, în cea mai mare parte, la nivelul ficatului. În mod obișnuit, din procesul de biotransformare rezultă metaboliți mai puțin toxici. În cazul parationului însă, din reacțiile de oxidare (înlocuirea atomului de sulf cu un atom de oxigen) rezultă paraoxon, compus cu potențial toxic mult mai înalt decît al produsului original (sinteză letală). O altă parte a parationului suferă o reacție de fosforilare, rezultînd ionul de fosfoniu, care se combină cu centrul activ al enzimei-țintă, colinesteraza, pe care îl blochează într-un complex ireversibil. O altă cale de metabolizare a parationului este hidroliza enzimatică, cu generarea *paranitrofenolului*, care este redus ulterior la *paraaminofenol* și eliminat cu urina.

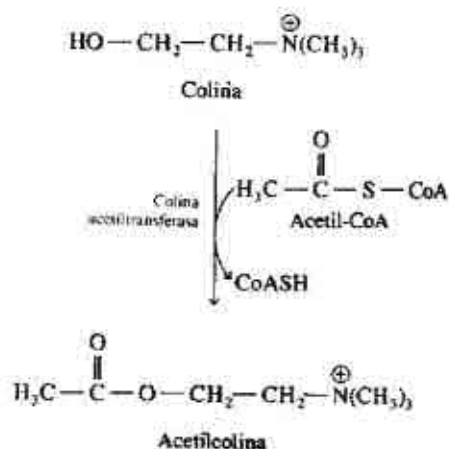


Fig. 16. Structura chimică a acetilcolinei.

Mecanismul de acțiune

Acțiunea biologică manifestată de compușii organici ai fosforului se exercită printr-un mecanism de inhibare enzimatică, în special prin fosforilarea diferitor proteine ale organismului, îndeosebi a colinesterazei.

Acetilcolina (ACh), mediator al excitației nervoase, se sintetizează în celulele nervoase, din *colină* și *acid acetic*, cu participarea colinesterazei și a acetilcoenzimei. Acetilcolinesteraza descompune acetilcolina în acid acetic și colină.

Pesticidele organofosforice se aseamănă, după structura chimică, cu substratul natural *colinesterază-acetilcolină*. Astfel, unindu-se cu oxigrupa serinei ce intră în componența acetilcolinesterazei (AChE), ele înlocuiesc acetilcolina. Unii reprezentanți ai acestei grupe de pesticide – dipterexul, metafosul – pot fi considerați analogi incompleți ai acetilcolinei, fiind capabili să reacționeze cu acetilcolinesteraza conform centrului esterazic.

La interacțiunea acetilcolinesterazei cu pesticidele organofosforice, la hidroliză, se formează o enzimă fosforilată, stabilă, incapabilă să reacționeze cu moleculele acetilcolinei. Drept rezultat, are loc acumularea acetilcolinei în organismul uman, ceea ce duce la intoxicație.

Țimp de 24 de ore sau mai mult, colinesteraza fosforilată hidrolizează și activitatea colinesterazei se restabilește. În afară de mecanismul de acțiune colinergic, pesticidele organofosforice au și capacitatea de a reacționa cu enzimele care nu se referă la colinesteraze, cu structurile biologice care nu reprezintă receptori colinergici. Mecanismul necolinergic joacă un rol important în activitatea pesticidelor organofosforice mai puțin toxice. Caracterul acestei activități este determinat de specificitatea structurii preparatului și a produselor hidrolizei enzimelor.

Pesticidele organofosforice în structura cărora este prezentă gruparea p-nitrofenilică (tiofos, metafos, metilnitrofos) schimbă aspectul singelui periferic, pe când pesticidele care conțin în catena laterală atomi de carbon clorurați (dipterex, diclofos) acționează toxic asupra ficatului.

Se presupune că apariția acestor efecte nu depinde de efectele anti-colinesterazice, ci de structura părții de moleculă, care se formează în urma biotransformării ei în organism.

Compușii organofosforici inhibă colinesteraza plasmatică (pseudocolinesteraza [PChE] prezentă în plasmă și ficat) și colinesteraza membranară (acetilcolinesteraza [AChE] prezentă în hematii și în celulele nervoase). Rezultatul va fi acumularea acetilcolinei la nivelul receptorilor colinergici centrali și periferici (muscarinici și nicotinici).

Acumularea acetilcolinei la nivelurile menționate va avea ca rezultat inițial hiperactivitatea, apoi paralizia transmiterii la nivelul sinapselor colinergice, care includ:

- terminațiile nervoase parasimpatice și câteva terminații nervoase simpatice (cum ar fi cele din glandele sudoripare [efecte muscarinice]);
- terminațiile nervoase somatice și din ganglionii sistemului nervos vegetativ (efecte nicotinic);
- sinapsele de la nivelul SNC.

Stimularea parasimpatică are drept rezultat: mioză, hipersecreție a glande-

lor exocrine (salivare, lacrimale, bronhice și pancreatice), bradicardie, bronhoconstricție, hiperactivitate a musculaturii netede a tractului digestiv (efecte muscarinice).

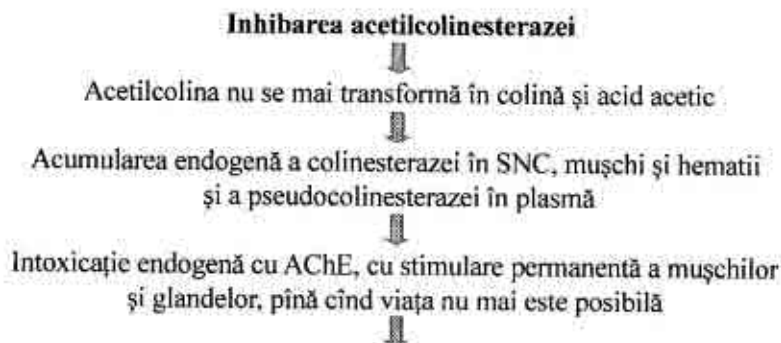
Stimularea ganglionilor vegetativi are efecte simpaticomimetice: tahicardie și midriază. Astfel, pacienții intoxicați cu pesticide oragnofosforice vor prezenta fie bradicardie, dacă predomină stimularea parasimpatică, fie tahicardie, dacă predomină stimularea simpatică. Din practică s-a constatat că, deși frecvența cardiacă variază, mioza este un semn constant în această intoxicație. Atît organofosfații, cît și carbamații produc sindromul colinergic prin inhibiția colinesterazei.

Fenomenul de îmbătrînire (aging) cu inhibarea ireversibilă a colinesterazei

Inițial, inhibiția colinesterazei se produce prin legare ionică monovalentă, dar progresivă. Apoi se va produce fosforilarea prin legare covalentă, care va deveni permanentă după 72 de ore (în opina unor autori, după 24-48 de ore, în funcție de produs). Acest proces se produce în intervalul de 72 de ore – **interval critic**, în care reactivarea colinesterazelor este posibilă prin administrarea oximelor.

În momentul în care fenomenul de îmbătrînire este definitivat, singura modalitate de refacere a stocului de colinesteraze este resinteza acestora. Procesul se va produce după câteva săptămîni, cu acțiune directă a pesticidelor organofosforice asupra unor enzime de mare importanță pentru activitatea metabolică și energetică din țesuturi (în special, asupra ATP-azei), producîndu-se astfel efectele prooxidant și membranotoxic.

Schematic, mecanismul de acțiune al pesticidelor oragnofosforice poate fi reprezentat astfel:



Există o triplă acțiune:

- 1) pe ramura postganglionară a nervilor colinergici;
- 2) pe ramura preganglionară a nervilor simpatici motori;
- 3) în neuronii din SNC.

MANIFESTĂRILE CLINICE ALE INTOXICAȚIILOR CU PESTICIDE ORGANOFOSFORICE

Simptomatologia clinică are ca substrat biochimic inhibiția *acetilcolinesterazei* prezente îndeosebi în sistemul nervos și hematii, precum și a pseudo- sau butirilcolinesterazei prezente în plasmă, ficat și sistemul nervos. Acumularea necontrolată a *acetilcolinei* la nivelul terminațiilor nervoase induce primele simptome și semne clinice care survin la scăderea valorii colinesterazei cu 25-30% față de valorile normale.

Gravitatea tabloului clinic este dată de calea de absorbție și gradul de concentrație al toxicului. Simptomele pot debuta după câteva ore de la expunere. Pentru prima dată, tabloul clinic al intoxicației cu insecticide anticolinesterazice a fost descris de Du Bois în 1948.

Având în vedere cele trei tipuri de sinapse colinergice afectate, menționate mai sus, există trei tipuri de efecte: **muscarinice, nicotinic și din partea sistemului nervos central.**

1. Prin intermediul receptorilor muscarinici, acetilcolina induce: mioza, scăderea acuității vizuale și tulburări de acomodare; efecte cardiovasculare: scăderea de scurtă durată a tensiunii arteriale, iar la nivelul cordului – efecte inotrop, cronotrop, tonotrop, dromotrop negativ, cu prelungirea intervalului P-Q; stimulează excitabilitatea miocardului, în special a celui atrial, și predispune la aritmii atriale; contractă musculatura netedă a bronhiilor, a tractului gastrointestinal, a căilor biliare intra- și extrahepatice, a ureterelor, a vezicii urinare, a uterului și trompelor uterine; stimulează secreția exocrină (se intensifică secrețiile sudorală, lacrimală, salivară, gastrică, pancreatică și intestinală).

2. Prin intermediul receptorilor nicotinici, acetilcolina determină: hipertensiune arterială (prin vasoconstricție generalizată), tahicardie (prin acțiune asupra ganglionilor simpatici și eliberare de catecolamine din medu

losuprarenală), apnee (prin mecanism reflex cu punct de plecare din vasele mari pulmonare), urmată de polipnee (prin excitarea receptorilor sinocarotidieni), hiperglicemie (prin eliberare de catecolamine), fasciculații musculare (prin acțiune asupra receptorilor nicotinici și la nivelul joncțiunii neuromusculare).

3. Afectarea sinapselor colinergice din sistemul nervos central determină

un cumul de efecte, gravitatea cărora este influențată de intensitatea expunerii: cefalee, anxietate, amețeli, adinamie, dereglarea somnului, dezechilibru, convulsii și comă.

INTOXICAȚIA ACUTĂ CU PESTICIDE ORGANOFOSFORICE

În intoxicația acută, intensitatea și durata manifestărilor clinice sunt în relație directă cu gradul inhibiției enzimei și cu rata acumulării acetilcolinei la nivel presinaptic. Structura diferită a pesticidelor organofosforice și solubilitatea lor diferită se vor reflecta în potențialul inhibitor diferit al acestora asupra colinesterazei, în mod special la nivelul sistemului nervos central.

După cum am mai menționat, simptomele și semnele clinice pot fi incluse în trei sindroame: muscarinic, nicotinic și nervos central. Amploarea acestor manifestări este dependentă de calea de pătrundere, concentrația toxicului, vehiculul folosit și susceptibilitatea individuală. La debut, pesticidul inhalat va declanșa simptome respiratorii și oculare, iar prin ingestie va induce mai întâi un sindrom dispeptic. Manipularea în condiții de microclimat cald va favoriza absorbția transcutanată, extrem de periculoasă tocmai pentru faptul că la acest nivel nu se produc iritații cu caracter avertizator.

• **Sindromul muscarinic** este consecința acțiunii acetilcolinei asupra fibrelor colinergice postganglionare și se caracterizează prin: mioză, cu scăderea pînă la abolire a reflexului fotomotor, scăderea acuității vizuale prin tulburări de acomodare, hipersecreție lacrimală, sialoree, grețuri, hipersecreție gastrică cu vărsături, crampe abdominale, hipersudorație, incontinență de urină și materii fecale, rino-ree, laringobronhospasm, hipersecreție bronșică, edem pulmonar, bradicardie, bloc atrioventricular, scăderea tensiunii arteriale cu tendință de colaps.

• **Sindromul nicotinic** survine ca urmare a acțiunii acetilcolinei asupra fibrelor preganglionare și a sinapselor neuromusculare. Se caracterizează prin astenoadinamie, crampe și fibrilații musculare. Instalarea convulsiilor tonico-clonice, contractura generalizată, paralizia mușchilor, inclusiv a diafragmei, vor agrava tabloul clinic. În unele cazuri, pot apărea midriază, hipertensiune, febră și hiperglicemie, prin excitarea fibrelor simpatice la nivelul sinapselor ganglionare.

• **Sindromul neurologic** debutează prin cefalee, vertij, labilitate psihoafectivă. Domină anxietatea, hiperexcitabilitatea, modificări ale ritmului veghe-somn, disartria, lipsa coordonării mișcărilor, convulsiile.

Din punctul de vedere al gravității, sunt descrise forme ușoare, cu evoluție scurtă (de 2-3 zile) și simptome minore, care obligă la sistarea imediată a ex-

punerii, bolnavul fiind conștient; forme de gravitate medie, cu simptomatologia clinică dominată de principalele sindroame menționate; forme severe, de gravitate extremă, în care excesul de acetilcolină la nivelul joncțiunii neuromusculare a mușchilor scheletici induce paralizia mușchilor respiratori. În aceste forme, coma se instalează rapid, urmată de deces prin stop cardiorespirator.

Complicațiile intoxicației acute cu pesticide organofosforice sunt multiple. Astfel, putem asista la fenomene de encefalopatie toxică, prin excesul de acetilcolină, care interferează cu mecanismele de depolarizare la nivelul membranei celulare, cu depleția celulară de potasiu și magneziu și acumularea intracelulară de calciu și sodiu. Această complicație poate surveni la câteva zile după debutul intoxicației. În intoxicațiile acute este posibilă instalarea sechelelor neurologice, descrise și în expunerile cronice, sub forma unor dereglări de comportament, de memorie, de vorbire, cu scăderea performanțelor de feed-back proprioceptiv. Ele pot fi puse în evidență cu ajutorul testelor psihologice. Astfel, testele psihologice de evaluare a funcției intelectuale permit obiectivarea unor modificări în flexibilitatea gândirii, iar testele de coordonare motorie evidențiază afectarea manualității, a coordonării mișcărilor fine, acestea din urmă având ca substrat tulburări de conducere motorie la nivelul membrilor superioare.

Rezultatele mai multor studii experimentale au demonstrat că afectarea sistemului nervos periferic se manifestă ca o degenerescență cronică progresivă a neuronilor motorii și are ca expresie clinică polineuropatia toxică, cu debut semitardiv. În ceea ce privește apariția dereglărilor neuropsihice după expunerea acută la pesticide organofosforice, datele sunt contradictorii. Electroencefalograma a înregistrat anomalii similare celor din epilepsie și/sau celor depistate de EMG la muncitorii care lucrează la producerea pesticidelor organofosforice, precum și la indivizii care au relatat un episod de intoxicație acută.

O complicație posibilă, survenită în intoxicația acută, poate fi și afectarea tranzitorie a funcției renale, manifestată prin semne de nefroză. Instituirea unui tratament corect în primele 24 de ore poate preveni apariția acestor complicații.

INTOXICAȚIA CRONICĂ CU PESTICIDE ORGANOFOSFORICE

Intoxicația cronică survine la persoanele care, prin specificul meseriei lor, sunt expuse timp îndelungat și constant la doze mici. Intră în discuție acele doze care, fiind absorbite zilnic, nu duc la apariția simptomelor caracteristice intoxicației acute, dar induc scăderea colinesterazei eritrocitare până la valori de 25-30%, considerate periculoase. Inhibiția colinesterazei eritrocitare rămâne la nivel subclinic, dar efectul se poate cumula. În felul acesta sunt create condițiile declanșării bruște a unei intoxicații acute, chiar prin expunere relativ redusă.

Din punct de vedere clinic, se descrie un sindrom asteno-vegetativ, caracterizat prin cefalee, vertij, cu evoluție progresivă, scăderea progresivă a memoriei și a apetitului, tulburări de somn, irascibilitate, fibrilații musculare localizate mai ales la nivelul marginii limbii, transpirații abundente, sialoree și semne dispeptice (inapetență, greață, diaree, crampe abdominale). Uneori, tabloul clinic este mai grav: tremorul extremităților, nistagmus, tulburări psihice, pareze, paralizii care survin, de cele mai multe ori, pe fundalul unei polineuropatii preexistente.

Unii cercetători menționează importante modificări oculare în expunerea cronică la acțiunea pesticidelor organofosforice. La muncitorii cu expunere de peste 5 ani, au fost monitorizate acuitatea vizuală, focalizarea și acomodarea, presiunea intraoculară, câmpul vizual și adaptarea la întuneric. Într-un final s-au depistat modificări ale acestor parametri, comparativ cu parametrii înregistrați la persoanele care nu au fost expuse acestui grup de pesticide.

Diagnosticul pozitiv al intoxicațiilor cu substanțe organofosforice

Stabilirea diagnosticului pozitiv al intoxicațiilor cu substanțe organofosforice presupune mai multe etape, care îl ajută pe medicul clinician să stabilească cu exactitate despre ce fel de pesticide este vorba. Astfel, rolul primordial în stabilirea diagnosticului îl dețin: anamneza profesională, examenul clinic general și investigațiile de laborator.

1. **Anamneza profesională** trebuie să confirme expunerea la pesticidele organofosforice. În acest scop se va insista asupra operațiunilor efectuate de angajat, dacă a utilizat sau nu echipamentul de protecție (salopetă impermeabilă, mască, mănuși, ochelari de protecție). Este importantă menționarea regimului de lucru (numărul de ore și perioada zilei în care se utilizează pesticidele – dimineața sau seara). Vor fi luate în considerare concluziile examenului medical la angajare și la controalele medicale periodice. Datele anamnezei trebuie obiectivate prin adeverințe, copii din carnetul de muncă sau alte documente care să ateste expunerea profesională la toxic.

2. **Examenul clinic general** pune în evidență simptomele și semnele celor trei sindroame menționate anterior. Vom încerca să culegem cât mai minuțios anamneza, pacientul fiind direcționat să prezinte clinica maladiei cu lux de amănunte, iar medicul curant va încadra toate acuzele în simptome și sindroame.

3. **Investigațiile de laborator** au o mare importanță în confirmarea diagnosticului de intoxicație cu pesticide. Dozarea activității acetilcolinesterazei se impune chiar de la angajare, pînă la expunere, iar valoarea înregistrată să fie luată drept valoare de referință. Trebuie să ținem cont de faptul că intoxicația cu pesticide organofosforice afectează ambele tipuri de acetilcolinesterază (eritrocitară

sau „adevărata colinesterază” și plasmatică sau „pseudocolinesterază”). Valorile normale exprimate în UI (unități internaționale) variază între 4500 și 1200 UI.

Expunerile repetate și îndelungate la pesticidele organofosforice determină scăderea valorii *acetilcolinesterazei eritrocitare* sau *plasmatice* față de cea inițială (determinată la angajare), considerată valoare de referință (indicator de răspuns biologic al intoxicației). Suspiciunea de intoxicație cu pesticide organofosforice se pune în discuție atunci când valoarea colinesterazei serice sau eritrocitare scade cu 50% față de valoarea de referință, bazală. Acest nivel al colinesterazei presupune întreruperea expunerii. Dacă nivelul enzimei este cuprins între 20 și 50% față de valoarea inițială, intoxicația este de *formă ușoară*, dacă acest nivel scade la 10-20% din valoarea de referință – de *formă medie*, iar dacă nivelul enzimei scade sub 10%, se atestă o *formă gravă* a intoxicației cu pesticide organofosforice.

Există și excepții, în care activitatea *colinesterazei serice* sau *eritrocitare* nu constituie indicatori fideli ai intoxicației cu pesticide organofosforice. Un exemplu în acest sens sunt persoanele cu modificări genetice de ordin calitativ al colinesterazei plasmatică, precum și cei cu anemie pernicioasă sau cu alte forme de anemie severă, asociate cu reticulocitoză, la care activitatea colinesterazei eritrocitare este scăzută. Colinesteraza plasmatică (pseudocolinesteraza) este inhibată mai puternic de pesticidele organofosforice decât colinesteraza eritrocitară. Cu toate acestea, gradul deprimării activității colinesterazei eritrocitare constituie un indicator mai fidel al activității colinesterazice. Unele pesticide organofosforice inhibă preferențial colinesteraza plasmatică, aceasta fiind mult mai susceptibilă. Rata de reconversie a colinesterazei eritrocitare este condiționată de rata de formare a eritrocitelor, nivelul ei crescând în aproximativ 60-70 de zile, în timp ce nivelul colinesterazei plasmatică se va reface în 30-50 de zile, grație proteosintezei hepatice.

O altă investigație utilă pentru diagnosticul pozitiv al intoxicației cu pesticide organofosforice este **examenul de urină**, care poate evidenția *glicozurie* și *proteinurie*, uneori cu valori semnificativ crescute. Aceste modificări nu sunt însă specifice intoxicației cu aceste pesticide.

La ora actuală, în scopul stabilirii diagnosticului, este utilă dozarea pesticidelor organofosforice de pe hainele contaminate, în cazul expunerii externe, sau din lichidul de vărsătură, în intoxicațiile produse prin ingestia toxicului. Nu se poate doza parationul sangvin, deoarece este rapid metabolizat la nivel hepatic.

Dozarea parametrilor de expunere internă confirmă diagnosticul intoxicației cu pesticide organofosforice. O altă oportunitate este dozarea metaboliților toxicului în urină. Astfel, în cazul expunerii la paration, se determină p-nitrofenolul

(PNF) în urină (valorile-limită – 500 mcg/l). Este important de știut faptul că nivelul maxim este atins după aproximativ 6 ore de la încetarea expunerii. Valorile crescute se mențin câteva zile, ceea ce face posibil un diagnostic retrospectiv. În cazul expunerii la alte pesticide organofosforice, în urină se depistează dimetil- și dietilfosfați, iar în expunerea la malation – paranitrocrezol.

Dintre investigațiile instrumentale, în mod obligatoriu se va efectua ECG (electrocardiograma), care, în urma scăderii activității acetilcolinesterazei, surprinde tulburări de ritm, bradicardie, modificări ale undei T sau prelungirea intervalului P-Q.

Atunci când datele anamnezei, examenelor de laborator și instrumentale nu sunt concludente, **proba terapeutică** poate fi relevantă. Cu acest scop se vor administra 1-3 mg atropin, subcutanat sau intravenos. În cazul intoxicației cu pesticide organofosforice, vor apărea primele semne de ameliorare: reducerea miozei, scăderea secreției sudorale și a secrețiilor bronșice, ameliorarea bronho-spasmului, cuparea crampelor și a fasciculațiilor musculare. În caz contrar, la această doză survin primele semne de atropinizare: midriază, uscarea mucoaselor, tahicardie etc.

Tratamentul intoxicației cu substanțe organofosforice

Tratamentul intoxicațiilor cu substanțe organofosforice este foarte complex și prevede implicarea pînă la nivelul verigilor patogenetice, cu scopul de a salva viața pacientului expus acestor substanțe. În continuare prezentăm toate tipurile de tratament.

1. **Tratamentul etiologic.** Un rol important are *sistarea expunerii* prin îndepărtarea subiectului din mediul contaminat. Se va asigura permeabilitatea căilor respiratorii prin aspirarea secrețiilor, bolnavul fiind plasat în decubit ventral, cu capul în poziție ușor declivă. De asemenea, se va fixa o sondă endotraheală, pentru a menține permeabilitatea căilor respiratorii. Se vor îndepărta complet hainele. Persoana care face această operațiune este obligată să folosească mănuși de protecție. Articolele de îmbrăcăminte îndepărtate se vor ambala în saci de plastic dubli, închiși ulterior ermetic și etichetați cu denumirea produsului toxic (în situația în care acesta este cunoscut), în vederea analizei chimice. După efectuarea analizelor, sacii vor fi distruși.

Un alt pas important în acest caz este *decontaminarea*, care va viza calea de absorbție. Avînd în vedere că absorbția este foarte rapidă la nivelul mucoaselor, decontaminarea oculară este prioritară prin spălare cu un jet de apă, continuînd cu o spălare blindă a tegumentelor, evitînd traumatizarea acestora. Se poate utiliza și o soluție de bicarbonat de sodiu de 5%. În cazul expunerii unui singur

membru (mână, picior), se fixează în prealabil un garou la acest nivel, după care se spală cu un jet de apă. Când calea de pătrundere este cea digestivă, se practică spălătura gastrică cu soluție de bicarbonat de sodiu de 5-10%, apoi se introduc pe sondă 30 g sulfat de sodiu și se administrează 20 g de cărbune absorbant și un purgativ salin.

NB! În niciun caz nu se vor administra purgative uleioase, lapte sau sulfat de magneziu.

2. **Tratamentul antidot specific** se aplică, de regulă, în condiții de spital, unde monitorizarea colinesterazei plasmatice și a acetilcolinesterazei eritrocitare se va face pe toată durata spitalizării, deoarece nivelul acestor enzime este un indicator fidel al gradului intoxicației. Concomitent cu eliminarea toxicului, se va administra *atropină* intravenos, pentru contracararea efectelor muscarinice și, respectiv, antagonizarea efectelor toxicului. Doza și ritmul administrării se vor ajusta în funcție de forma clinică, pînă la apariția semnelor de atropinizare: midriază, tahicardie, uscăciunea mucoaselor, eritemul feței. Trebuie să se țină cont de faptul că atropina este un antidot toxic și, din acest motiv, se impune administrarea ei cu prudență.

- În intoxicațiile de forme ușoare, cu nivelul enzimei cuprins între 20 și 50% față de valorile normale, se administrează inițial 1-2 mg de atropină subcutanat sau intramuscular, apoi câte o fiolă de atropină la fiecare 60 de minute, în primele 24 de ore.

- În intoxicațiile de forme moderate, cu nivelul enzimei cuprins între 10 și 20%, tratamentul începe cu 1-2 mg atropină intravenos.

- În intoxicațiile de forme severe, cu nivelul enzimei mai mic de 10%, se administrează inițial 2-4 mg atropină intravenos, apoi se continuă cu această doză, la intervale de 10-15 minute, pînă la maximum 50-100 mg/24h, doză care controlează simptomatologia intoxicației muscarinice severe.

Doza și ritmul de administrare sunt dictate de starea clinică: frecvența pulsului, care trebuie menținută la 100-120/min., frecvența respirației, starea pupilei, cantitatea secrețiilor (sialoree sau uscăciunea mucoaselor). Trebuie știut faptul că utilizarea în exces a atropinei, în scopul reducerii efectelor acute, poate produce modificări neurologice de origine centrală. De aceea, intoxicatul trebuie supravegheat continuu, urmărind simptomele specifice supradozării și semnele de atropinizare: agitație, halucinații audiovizuale. Pentru cuparea lor se va administra pilocarpină – 1-2 g. Hipoxemia impune, de urgență, instituirea respirației asistate.

În cazul apariției simptomelor nicotinică, în formele moderate și severe, se recurge la tratamentul cu un *antidot chimic specific* – **clorura de pralidoximă**, administrată intravenos, în scopul reactivării acetilcolinesterazei eritrocitare.

Administrarea se face cu prudență, avînd în vedere că aceasta favorizează apariția spasmelor musculare prin fixarea ionilor de calciu. Spasmele pot fi prevenite prin administrarea calciului intravenos.

Pralidoxima (2PAM, protopam, piridin-2-aldoximă) se comercializează în flacoane de 200 mg substanță activă, care se dizolvă extemporaneu și se administrează intravenos (în soluții perfuzabile) sau intramuscular. Doza inițială este de 200-400 mg, dar pot fi administrate pînă la 800-1000 mg. Nu se administrează mai mult de 0,5 mg/min., repetîndu-se administrarea la intervale de 1-2 ore. După ameliorarea simptomelor, administrarea continuă la intervale de 10-12 ore. Dacă se menține doza și ritmul administrării de 10-20 mg/kg la intervale de 4-6 ore, toxicitatea PAM este foarte redusă. Treptat, pe măsură ce simptomatologia clinică se ameliorează, intervalul dintre administrări se mărește pînă la 10-12 ore. În intoxicația cu pesticide carbamice, pralidoxima nu este eficientă.

Pe plan mondial, la ora actuală, cel mai des utilizat este toxogoninul (obidoxima), comercializat în fiole de 1 ml, care conțin 250 mg substanță activă. Acesta are doi radicali de amoniu cuaternar, care îi facilitează traversarea barierei hematoencefalice, reactivînd colinesteraza de la nivelul sistemului nervos central. În felul acesta, cupează simptomele neuropsihice. Spre deosebire de atropină, toxogoninul acționează la nivelul joncțiunii neuromusculare, cupînd paralizia musculară. Administrat în primele 36-72 de ore, toxogoninul este eficient. După administrarea primei doze de atropină, la intervale de 5 minute, se administrează 1-2 fiole de toxogonin i.v. (250 mg substanță activă – doza la adult), după care se continuă cu administrarea, la intervale de 4 ore, a unei fiole în primele 24 de ore pentru formele de gravitate maximă, iar pentru formele medii – la intervale de 6 ore în primele 24 de ore. Se continuă cu 4-6 fiole/24 ore (1.000-1.500 mg) pînă la dispariția simptomelor și pînă la valori de 2,5 pg/l activitate pseudocolinesterazică, valoare la care activitatea colinesterazei plasmatică se consideră refăcută și stabilă. Asocierea atropină+toxogonin asigură o acțiune antidot completă. Atropina combate excitația parasimpatică și a SNC, în timp ce oximele suprimă efectele nicotinic, respectiv paralizia musculaturii aparatului respirator. Cînd sunt administrate în primele 24-48 de ore, ele acționează prin desprinderea toxicului de pe centrul activ al enzimei, cu formarea unui complex netoxic și reactivarea enzimei fosforilate.

Avînd în vedere că, atît toxogoninul, cît și pralidoxima (mai ales) depășesc cu greu bariera hematoencefalică, cercetătorii au găsit noi formule antidot cu efect net superior: MINA (monitrozoacetona), DAM (diacetil monoxima). Pentru cuparea simptomelor nicotinic se utilizează și substanțe ganglioplegice cu efect predominant parasimpaticolitic, de tipul diparcol 0,25 g sau parsidol 0,10 g, admi-

nistrate i.v. la intervale de 6 ore. Din păcate, pe piața noastră farmaceutică, aceste substanțe nu se găsesc.

3. Tratamentul simptomatic și patogenetic. În cazul în care după inițierea terapiei de dezintoxicare apar stările convulsive, se administrează preparate din grupa anticonvulsivantelor, de preferință cu acțiune rapidă, care nu produc depresia centrului respirator: diazepam – 10 mg în perfuzie, trimetadion – 5 ml sol. 20%, putându-se administra pînă la 5 g/24 ore.

Pentru a preveni dereglările majore de ritm cardiac, se face monitorizarea cordului timp de 5-7 zile. Acestea pot surveni ca o consecință a dezechilibrelor hidroelectrolitic și acidobazic. În scopul prevenirii fibrilației ventriculare, posibilă în contextul unei hipoxemii îndelungate, se administrează oxigen. Extrasistolele ventriculare se tratează prin administrarea xilinei – 80-100 mg i.v. în bolus, după care se continuă cu administrarea lentă a 1-2 mg/min. în perfuzie. Dezechilibrul electrolitic se corectează, în funcție de valorile rezervei alcaline, prin administrare i.v. de lactat de sodiu + gluconat de calciu 10% sau perfuzii cu bicarbonat de sodiu.

Edemul pulmonar acut, odată instalat, impune intubație traheală, ventilație mecanică, administrarea unui diuretic i.v. (2 fiole de furosemid) și a corticoizilor – i.v., pînă la 1 200 mg. Profilaxia bronhopneumoniei și a altor complicații infecțioase se face prin administrarea antibioticelor.

Starea de colaps necesită administrarea noradrenalinei în perfuzie, a hemisuccinatului de hidrocortizon sau a altor preparate cortizonice i.v.

Nu se vor administra concomitent carbamați (neostigmină, mintalcool), deoarece ei au efecte inhibitoare asupra colinesterazei, nici metilxantine, opiacee și derivații lor (morfină, rezerpină), barbiturice, fenotiazine (clordelazin), levomepromazin, deoarece toate acestea agravează evoluția clinică.

Evoluție și prognostic

Intoxicațiile ușoare și medii cu substanțe organofosforice au, de cele mai multe ori, o evoluție favorabilă, vindecarea decurge fără sechele, spre deosebire de formele grave, în care, în lipsa tratamentului corespunzător, decesul survine în primele 24 de ore. Chiar și cei tratați corect constituie o grupă de risc major în primele 10 zile. Perioada critică predomină în primele 24 de ore. Evoluția și prognosticul sunt condiționate de complicațiile posibile: *renale* (sindrom nefrotic), *neurologice* (paralizii parțiale la nivelul membrilor superioare și inferioare consecutiv polineuropatiei toxice de tip tardiv; encefalopatia toxică datorată acumulării excesive de acetilcolină, care favorizează o depolarizare prelungită a membranei celulare, urmată de dezechilibrul hidroelectrolitic prin depleția de

potasiu și magneziu extracelular și acumularea intracelulară de calciu și sodiu). Concomitent, are loc și scăderea fosforilării oxidative. La întreruperea medicației, simptomatologia poate să reapară: mioză, bradicardie, agitație, convulsii, comă. Când aceste manifestări survin tardiv și brusc, după câteva zile de evoluție favorabilă, trebuie să ne gândim la „alterări toxice pluriviscerale”.

Profilaxia intoxicațiilor cu pesticide oragnofosforice

La utilizarea propriu-zisă a pesticidelor trebuie să fie respectate câteva reguli de bază:

1. Tratarea culturilor trebuie făcută în zile fără vânt, numai dimineața și seara, pe întreaga perioadă a sezonului cald. Utilizarea lor la temperaturi înalte este interzisă.

2. Aparatura utilizată să fie prevăzută cu țevi de stropit foarte lungi.

3. Pe întreaga perioadă a programului, pătrunderea copiilor și a altor persoane în zonele de lucru, fumatul, consumul de apă și alimente sun interzise.

4. Terenurile tratate se marchează vizibil cu indicatoare: „Teren otrăvit. Pășunatul este interzis”.

5. Produsele vegetale, destinate consumului animal sau uman, vor fi livrate numai după cel puțin 21 de zile de la momentul tratării.

6. Întreținerea aparaturii de lucru presupune, de asemenea, câteva etape.

7. Obligativ, la sfârșitul fiecărei zile se va face golirea recipientului, urmată de spălarea cu apă și așezarea acestuia în poziție de scurgere, în spații special amenajate, separate complet de locul de depozitare a echipamentului de protecție.

Măsurile medicale

Măsurile medicale includ examenul medical la angajare și controlul medical periodic. Scopul examinării la angajare este decelarea cât mai precoce a eventualelor leziuni ale pielii, a semnelor de afectare a plămînilor și a sistemului nervos central și periferic, care se pot agrava în condițiile continuării expunerii. De asemenea, este utilă stabilirea valorii colinesterazei la angajare (valoarea de referință), la care vor fi raportate rezultatele determinărilor, periodice sau ocazionale, ale episoadelor de intoxicație. Contraindicațiile de angajare: tineri sub 18 ani, persoane cu leziuni tegumentare deschise, gravide, femei care alăptează, alcoolici, persoane cu afecțiuni ale sistemului nervos central și periferic, afecțiuni hepatice, pulmonare sau cu alte afecțiuni cronice, care nu permit purtarea măștii și a costumului de protecție. Angajatul va fi informat cu privire la efectele substanțelor toxice pe care le va manipula, la rezultatele experimentelor pe animale de laborator, la riscul pentru efectele mai puțin cunoscute.

Controlul medical periodic presupune un examen clinic general anual și determinarea valorilor colinesterazei serice sau eritrocitare. Valorile scăzute sub 50% față de valoarea de referință individuală (valoarea de alarmă) sunt sugestive pentru o intoxicație profesională.

Educația sanitară și instructajul de protecție a muncii la angajare, dar și cu ocazia controalelor medicale periodice, vor asigura reducerea numărului de intoxicații profesionale. Pentru fiecare angajat expus acțiunii pesticidelor organofosforice se va completa o fișă:

- a) riscul de contaminare a locului de muncă;
- b) gradul de toxicitate a pesticidelor la care este expus angajatul;
- c) gradul expunerii și concentrația crescută a toxicului;
- d) starea de sănătate la angajare.

Fiecărui angajat i se înmânează o copie cu rezultatele testelor inițiale și rezultatul fiecărei determinări a valorii colinesterazei eritrocitare.

INTOXICAȚIA PROFESIONALĂ CU PESTICIDE ORGANOCLORURATE

Pesticidele organoclorurate reprezintă compuși chimici care se folosesc cu scop de combatere a dăunătorilor plantelor și produselor agricole stocate. Deoarece sunt cu mult mai toxici decât celelalte clase de pesticide, utilizarea lor în agricultură s-a limitat treptat pe parcursul anilor.

Compușii halogenați cu acțiune insecticidă sunt, în marea lor majoritate, hidrocarburi clorurate. Avantajele lor se explică prin acțiune insecticidă intensă, sferă largă de acțiune, obținere relativ simplă și la un preț accesibil, posibilitate de condiționare sub variate forme. În același timp, ei au și dezavantaje: formarea reziduurilor toxice, cauzată de stabilitatea mai accentuată a compușilor, deci posibilitatea intoxicațiilor cronice la consumatori, tendința de acumulare în grăsimi. Limitarea utilizării acestor compuși, din cauza inconvenientelor menționate, nu anulează importanța lor, ci constituie mai curând un motiv de manipulare și dozare cu atenție sporită. Datorită proprietăților chimice – volatilitatea, stabilitatea chimică, liposolubilitatea, rata redusă de biotransformare și degradare, capacitatea de a interfera direct sau indirect cu fertilitatea și reproducerea dăunătorilor – acești compuși sunt utilizați pe scară largă încă din anii 1945-1960.

Clasificarea pesticidelor organoclorurate:

- a) DDT și analogii săi;
- b) hexaclorciclohexanul;

- c) terpenele clorurate;
- d) insecticidele dienice.

Etiologie

Pesticidele organoclorurate se obțin din hidrocarburi alifaticе și aromatice, prin clorurare sau prin reacții mai complexe de adiție, în cadrul cărora unul sau mai mulți atomi de clor sunt introduși în hidrocarbură. Principalele grupe de compuși sunt: zicloparafinele, care au ca reprezentanți hexaclorciclohexanul (HCH), hexaclorura de brom (BHC) și lindanul, compușii ciclodieni (aldrinul, dieldrinul, endrinul, isodrinul, heptaclorul, clordanul, endosulfanul), compușii aromatici clorați, reprezentați prin diclordifeniltricloretan (DDT), metoxiclor, clorobenzilat, keltan, fenson, iar din clasa terpenelor amintim policloramfenele clorurate și policlorpinenele.

Proprietățile fizico-chimice

Caracteristic pentru toate aceste substanțe este faptul că ele pot fi lichide sau solide, insolubile în apă, dar solubile în solvenți organici și lipide. Având o stabilitate chimică înaltă și fiind rezistente la factorii fizici și chimici, aceste substanțe sunt considerate insecticide puternice. În ordine descrescândă, în funcție de gradul toxicității, în majoritatea studiilor experimentale sunt menționați: aldrinul, dieldrinul, lindanul, DDT și HCH. În prezent, utilizarea lor este mai redusă, datorită remanenței crescute în sol, în produsele vegetale și animale (unt, lapte, carne), dar și lipsei de selectivitate (chiar dacă sunt mai puțin toxice decât compușii organofosforici).

Surse de expunere

Expunerea ocupațională corelează cu utilizarea lor pe scară largă în agricultură, sub formă de emulsie, pulbere sau granule, pentru distrugerea muștelor, țânțarilor și a altor insecte considerate vectori în răspîndirea unor boli – malarია, febra galbenă, filarioza. În prezent, cele mai utilizate sunt toxafenul, aldrinul, clordanul, dieldrinul, endrinul, heptaclorul, isodrinul, derivații hidrocarburilor alifaticе (hexaclorciclohexanul, izomerul gama-lindan), DDT, metoxiclorul, derivații hidrocarburilor aromatice. Comportă riscuri fabricarea, transportul, înmagazinarea, distribuirea, prepararea și dispersarea lor.

Toxicocinetica

Pesticidele organoclorurate pot pătrunde în organism pe cale digestivă, respiratorie sau cutanată (în special cînd vehiculul este o hidrocarbură cu liposo-

lubilitate înaltă). Absorbția transcutanată poate fi semnificativă pentru DDT sau ciclodienele clorinate. Se depozitează selectiv în țesuturile bogate în grăsimi (țesut adipos, creier, ficat, pancreas, splină, suprarenală, tiroidă). Metabolizarea este încă insuficient cunoscută, acțiunea toxică datorându-se substanțelor ca atare și produselor de metabolism. În cea mai mare parte, pesticidele organoclorurate sunt biotransformate prin reacții oxidative, urmate de reacții de conjugare. Toxafenul (mixtură de compuși clorinați), de exemplu, este biotransformat prin reacții alif oxidative, cât și de reducere prin citocrom P450-monooxigenază. Pesticidele se elimină cu urina, prin tubul digestiv și prin laptele matern.

Mecanismul de acțiune

Toate insecticidele organoclorurate utilizate astăzi au efect neurotoxic, având drept țintă sistemul nervos central al organismelor care trebuie distruse, respectiv al insectelor. Mecanismul de acțiune este similar pentru toate speciile, doar doza și durata expunerii se modifică în funcție de efectele biologice dorite. Astfel, pesticidele organoclorurate acționează interferând transportul transmembranar de sodiu, potasiu, calciu și clor.

Toxicitatea diferă în funcție de structura chimică și doză. De exemplu, pentru DDT, dacă la o doză de 16 mg/kg se produc convulsii, doza de 6 mg/kg este fără răsunet organic. Cele mai multe pesticide organoclorurate induc hiperexcitabilitate și convulsii prin acțiune la nivelul sistemului nervos central.

Secvența evenimentelor electrice membranare relevă o prelungire a potențialului de acțiune, membrana celulei nervoase rămânând parțial depolarizată. Se produce apoi o depolarizare completă la cei mai mici stimuli. Practic, este inhibată ATP-aza Na^+ , K^+ -dependentă, cu afectarea permeabilității pentru K^+ și scăderea transportului transmembranar. Pe de altă parte, este interferat și transportul activ al Na^+ spre exterior (la nivelul axonului) în cursul repolarizării, prin inactivarea canalelor de sodiu care se închid, în condiții normale de activare ele fiind deschise. DDT inhibă nu doar adenzin-trifosfataza neuronală, care joacă un rol esențial în repolarizarea neuronală, dar și capacitatea funcțională a calmodulinei – mediator al calciului, ion esențial în eliberarea neurotransmițătorilor intraneuronali. În felul acesta, prin scăderea ratei de repolarizare, crește sensibilitatea la cei mai mici stimuli. Expunerea la DDT duce la stimularea repetitivă a nervilor senzitivi periferici, urmată de tremor generalizat. Pe lângă efectele neurotoxice menționate de mai mulți autori, s-a demonstrat că aldrinul și diel-drinul interferează cu procesul de reproducere la câini și șobolani. Alte substanțe acționează preponderent la nivel hepatic, determinând degenerescență necrotică și grăsoasă a parenchimului, precum și/sau la nivelul tubilor renali.

Sunt raportate procese cariokinetice la DDT, aldrin, clordan, induse experimental. Mai multe studii experimentale au demonstrat capacitatea pesticidelor organoclorurate de a interfera, direct sau indirect, fertilitatea și reproducerea. La speciile aviare este interferat metabolismul steroidic, dar și mobilizarea calciului pentru formarea cojii oului, încât aceasta va deveni extrem de fragilă și permeabilă pentru bacterii, cauzând moartea embrionului. Insecticidele ciclodiene clorurate sunt printre cele mai toxice și persistente în mediu. Pesticidele organoclorurate sunt incriminate și în sensibilizarea alergica, și în dermatita de iritație.

Manifestările clinice

În intoxicația profesională acută, cele mai implicate sunt *aldrinul*, *dieldrinul* și *toxafemul*. Simptomatologia survine după câteva minute, pînă la 30 minute – 12 ore de la începutul expunerii, debutînd prin manifestări digestive, care pot fi grupate în sindromul gastrointestinal: grețuri, vărsături, dureri abdominale, tranzit accelerat. Tabloul clinic se complică cu manifestări ale sistemului nervos central: vertij, cefalee, parestezii ale extremităților, tremor. Inițial la nivelul pleoapelor, cu evoluție progresivă spre membrele superioare, pînă la convulsii generalizate.

Intoxicațiile severe evoluează spre comă și exitus. Sindromul respirator, caracterizat prin insuficiență respiratorie acută, survine prin paralizia centrilor respiratori. Uneori, pot să apară semnele nefropatiei toxice.

Evoluția clinică este nuanțată de structura chimică a substanței incriminate, doză, calea de pătrundere și susceptibilitatea individuală. În continuare vă prezentăm doar câteva intoxicații cu reprezentanții acestei grupe.

1. **Intoxicația profesională cu DDT** (diclordifeniltricloretan). DDT a fost unul dintre cele mai importante și controversate pesticide pentru omenire, ceea ce ne determină să cunoaștem impactul lui asupra mediului ambiant și societății. La 1 august 1945, „War Production Board” din SUA este de acord cu producerea liberă a DDT-ului, produs devenit renumit prin rezultatele obținute în combaterea malariei și tifosului în timpul războiului.

DDT-ul a fost primul insecticid de sinteză introdus în practică, fiind obținut încă în anul 1873, de către O. Zeidler, iar Muller i-a constatat însușirile biologice deosebite în anul 1939.

Foarte controversat în decursul timpului, pe baza caracteristicilor fizico-chimice și biologice, cu posibile implicații asupra calității mediului și sănătății omului, în ultimii ani se exprimă și alt punct de vedere, acela că astfel de temeri sunt mai curînd speculative și altele ar fi cauzele efectelor negative, cauze destul de complexe, ce necesită o discuție mai amplă în cele ce urmează.

Datorită descoperirii DDT-ului, s-a reușit combaterea insectelor ce au provocat epidemii de malarie, tifos exantematic sau boala somnului, contribuind astfel la salvarea a mii de vieți omenești. Iar Muller a fost distins, în anul 1948, cu Premiul Nobel pentru descoperirile sale în acest domeniu.

Dezavantajul DDT-ului constă în stabilitatea chimică, remanența și efectul de cumulare în sol, alimente și corpul uman. Pe parcursul anilor s-a constatat că unele substanțe chimice rezultate prin descompunerea lui cauzează tulburări endocrine. S-a presupus că ar avea și un efect cancerigen. În anii 70 ai sec. XX, din cauza acestor efecte secundare nedorite, utilizarea DDT-ului a fost interzisă în țările industrializate, iar în 2004, prin Convenția de la Stockholm, s-a interzis folosirea lui pe tot globul. În prezent, este folosit doar în țările slab dezvoltate (Africa), pentru combaterea insectelor – vectori ai unor boli transmisibile (malaria, tifosul exantematic).

Proprietățile DDT-ului

DDT-ul tehnic este un produs solid, de culoare alb-gălbuie, de consistență ceroasă. Cercetările efectuate asupra stabilității DDT-ului, în prezența diluanților sau a anumitor insecticide, fungicide, diverse alte materiale, au condus la încadrarea acestora în trei grupe, în funcție de influența asupra gradului de descompunere a lui:

- grupa I – provoacă descompunerea rapidă: clorură de aluminiu, crom, nicotină, oțel inoxidabil;

- grupa II – determină o slabă descompunere: bentonită, bordeleză, sulf, talc;

- grupa III – nu determină descompunerea DDT-ului: aluminiu, superfosfat de amoniu, azotat de amoniu, sulfat de amoniu, pulbere de cupru, verde de Paris, clorură de potasiu, clorură de zinc.

DDT-ul este relativ stabil la acțiunea luminii, în mediul neutru, în mediul acid și la acțiunea oxidanților, dar este instabil în mediul alcalin.

Utilizarea DDT-ului

DDT-ul este un insecticid de contact și ingestie, ce acționează asupra sistemului nervos al insectelor, pătrunzând relativ ușor prin cuticulă. Fiind un insecticid politoxic, are o sefră largă de acțiune, în special în combaterea insectelor, rozătoarelor și dipterelor (muște, tînțari).

Pentru acțiunea insecticidă au fost menționate trei condiții esențiale:

- 1) capacitatea de penetrare în organismul insectei și de acces la locul de acțiune;

- 2) stabilitate suficientă pentru a ajunge în locul de acțiune;
- 3) capacitatea de a elibera acid clorhidric după atingerea acestei poziții.

Dar, prin anii 80, agricultorii au început să observe o rezistență a insectelor față de grupa DDT-ului, ceea ce a constituit un subiect important, cu încercări de a diminua acest fenomen. O explicație a instalării rezistenței ar fi dehidroclorurarea enzimatică a DDT-ului, sub acțiunea DDT-dehidroclorinazei, rezultând 2,2-bis(p-clorfenil)-1,1-dicloretilenă (DDE), iar găsirea compușilor care să inhibe această enzimă ar contribui la diminuarea apariției rezistenței insectelor față de DDT.

În prezent, utilizarea lui în acest scop este abandonată în majoritatea țărilor. Este iritant al mucoaselor și tegumentelor. Pe lângă manifestările descrise, comune pesticidelor organoclorurate, induce hepatită toxică (icter, hepatomegalie), manifestări renale (hematurie, albuminurie, cilindruerie), care sugerează nefropatie toxică. Se pot instala modificări severe ale ritmului cardiac, ce pot evolua pînă la fibrilație ventriculară, precum și modificări hematologice severe (leucopenie tranzitorie, urmată de leucocitoză sau sindrom hemoragipar prin trombocitopenie). Interesarea sistemului nervos central va duce la hiperexcitabilitate musculară, hiperreflexie, dereglări locomotorii și convulsii tonico-clonice.

2. Intoxicația profesională cu hexaclorciclohexan. Hexaclorciclohexanul este un insecticid utilizat în agricultură, precum și împotriva păduchilor, puricilor, căpușelor, țintarilor și a moliilor, sub formă de șampoane și spray-uri. Este un compus de 100 de ori mai volatil decît DDT-ul. Expunerea ocupațională induce intoxicații prin inhalare, absorbție transcutanată și, mai rar, prin ingestie. Din punct de vedere clinic, se descriu iritații oculare și nazale, care se manifestă prin cefalee și rinoree. Simptomatologia clinică nu corelează cu nivelul crescut al lindanului în plasmă. Chiar și o concentrație înaltă a acestuia în plasmă alterează capacitatea enzimatică a ficatului. Aceasta apare doar la concentrații de peste 10 pg/ml. Acuzele survin după cîteva ore de la utilizare, sugerînd o intercurență respiratorie: paloare, frison, febră, cefalee, hipsudorație. Obiectiv, intoxicatul prezintă vertij, tulburări de echilibru, modificări ale sensibilității profunde și hiperexcitabilitate. În formele severe, semnele cerebeloase deja amintite se complică cu fenomene de delir, stare confuzivă, mișcări coreoateozice, disartrie și scădere progresivă a acuității vizuale cu evoluție spre cecitate, prin nevrîtă optică. Manifestările spastice, de tip piramidal (tremor, ataxie, semnul Babinski pozitiv și exacerbarea reflexelor osteotendinoase), sugerează atingerea sistemului nervos central. Paraplegia spastică este consecința afectării sistemului nervos central, avînd semnificația unei leziuni sechelare neurologice consecutive intoxicației. În condiții experimentale, au fost demonstrate efectele

convulsivant și carcinogen. Deși a fost suspectat ca inductor al anemiei aplastice la om, datele experimentelor sunt contradictorii.

3. **Intoxicația profesională cu aldrin (hexahidro-hexacloro-dimetano-naftalen).** Aldrinul este un insecticid de culoare albă, solid, mai puțin mirositor. Se absoarbe atât pe cale respiratorie, cât și transcutanat, fiind rapid metabolizat. În formele moderate, clinica este dominată de vertije, rezistență la analgezice, dezorientare temporo-spațială, tulburări de hipersudorație, mișcări involuntare ale corpului, dereglările ritmului veghe-somn, iar în formele grave pot apărea crize de pierdere temporară a cunoștinței, convulsii epileptiforme fără incontinență.

4. **Intoxicația profesională cu clordan (octaclorhexahidrometanodien).** Clordanul este un insecticid din clasa ciclodienelor. Introdus încă în 1945, se utilizează și astăzi pe scară largă ca pesticid de grădină împotriva termitelor. Însă, avînd în vedere remanența îndelungată, de peste o jumătate de an, utilizarea lui în SUA a fost suspendată încă în 1976. Astăzi se utilizează în soluție apoasă de 1% exclusiv împotriva termitelor. În expunerea cronică, bolnavul acuză parestezii la nivelul feței și buzelor, tremor, cefalee și stări de confuz. În intoxicațiile severe se ajunge pînă la convulsii. Atunci cînd tabloul clinic se complică cu convulsii severe, prognosticul este rezervat. Ingestia în scop de suicid produce arsură severă la nivelul mucoaselor, convulsii și deces în cîteva zile.

5. **Intoxicația profesională cu heptaclor.** Heptaclorul acționează atât asupra sistemului nervos central, determinînd tremor sau convulsii, cât și la nivel hepatic. Expunerea excesivă induce simptome asemănătoare cu cele descrise la clordan, cu toate că este mult mai toxic decît acesta. În intoxicațiile severe apar convulsii, iar cercetările experimentale au evidențiat și efect carcinogen hepatic.

6. **Intoxicația profesională cu toxaphen.** Toxaphenul este un amestec de terpena biciclice, utilizat în protecția culturilor de soia, cereale, bumbac, arahide, roșii. Se comercializează sub formă de praf ce conține 20% de toxafen, dar de obicei se folosește în amestec cu alte insecticide. Prezintă toxicitate crescută pentru variate specii de pești. Doza de 2-7 g induce stări de confuz și convulsii în mai puțin de 30 de minute. Acestea se cupează prin administrarea *fenobarbitalului* sau *diazepamului*, administrat intramuscular sau intravenos. Experimental, și-a dovedit efectul carcinogen hepatic la șoareci. Prin ingestie induce un sindrom dispeptic caracterizat prin grețuri și vărsături. Pot să apară fibrilații musculare cu evoluare pînă la convulsii tonico-clonice și pierderea cunoștinței. În cazurile grave, perioada de latență de cîteva ore este întreruptă brusc de convulsii, pierderea cunoștinței și exitus prin stop cardiorespirator. Un alt efect toxic al toxaphenului este asupra aparatului respirator, cauzînd bronhopneumopa-

tii alergice. Intoxicația cronică cu pesticide organoclorurate prezintă un tablou clinic dominat de simptome care trădează afectarea sistemului nervos central și periferic. Encefalopatia toxică se manifestă prin cefalee, vertij, tulburări de comportament, pareze, convulsii epileptiforme cu modificări electroencefalografice. Deseori, acestea se asociază cu fenomene de polineuropatie toxică.

Diagnosticul intoxicațiilor cu pesticide organoclorurate

Un rol important în depistarea intoxicațiilor cu pesticide organoclorurate le revine anamnezei (culeasă minuțios), depistării factorilor de risc și perioadei de expunere a persoanei. În același timp, investigațiile de laborator pot evidenția modificări sugestive de alterare hepatocitară, cu afectarea proceselor de sinteză proteică, perturbarea funcției de detoxifiere și excreție, în contextul clinic al unui sindrom dispeptic cu coloratură hepato-veziculară. Se descriu și manifestări cardiovasculare, care includ precordalgii, palpitații, dispnee și senzația de presiune toracică. Aceste simptome pot fi și expresia unor modificări hematologice: anemie, trombocitopenie, agranulocitoză, pancitopenie și hemoliză. Deseori apare sindromul neurovegetativ și se manifestă prin cefalee, vertij, labilitate vasculară și tulburări de comportament. Leziunile renale sunt posibile și se evidențiază prin investigarea clearance-ului creatininei.

Monitorizare biologică. Indicatorii de expunere externă constau în depistarea toxicului în mediu, pe hainele contaminate, în recipientele cu toxic, aflate în vecinătatea victimei sau în lichidul de vărsătură. Ca indicatori de expunere internă menționăm concentrația pesticidelor organoclorurate în sânge. În tabelul de mai jos sunt prezentate nivelurile acceptate de DDT în sânge, precum și nivelul care impune întreruperea temporară a expunerii profesionale:

- Nivelul 1 – sub aceste valori nu apar efecte nocive.
- Nivelul 2 – impune măsuri de monitorizare a condițiilor de muncă.
- nivelul 3 – impune întreruperea temporară a expunerii profesionale, dublată de măsuri tehnice suplimentare (pentru a nu depăși limita expunerii).

Tabelul 4

Indicatorii de expunere internă (concentrația toxicului în sânge)

Pesticide	Nivelul 1	Nivelul 2	Nivelul 3
DDT (în sânge)	0,2 pg/ml	0,2-0,5 ug/ml	0,5 ug/ml

Indicatorii efectului biologic, deși nu sunt specifici, pot fi extrem de utili. Astfel, investigațiile privind funcția hepatică ne orientează asupra stadiului afectării acestui organ. În acest scop, este utilă dozarea fosfatazei alcaline, a gamma-glutamilttransferazei, pentru aprecierea sindromului bilio-obstructiv, a transaminazelor, în vederea aprecierii hepatocitolizei, a proteinelor serice, proteino-gramei și coagulogramei, pentru investigarea funcției de proteosinteză hepatică. Sunt utile și testele imunologice, dozarea lipidelor și colesterolului în plasmă.

Indicatori ai efectului biologic sunt și *electroencefalograma*, *electromiograma* și *electroneurografia*, coroborate cu examenul neurologic. Modificările evidențiate de electrocardiogramă permit depistarea unei acțiuni cardiotoxice a pesticidelor, iar testarea funcției renale ne oferă informații asupra afectării aparatului excretor.

Astfel, diagnosticul pozitiv al intoxicației cu pesticide organoclorurate se va formula pe baza anamnezei profesionale, a obiectivării datelor anamnezei prin adevăruri de la locul de muncă sau copii din carnetul de muncă al persoanei intoxicate. Tabloul clinic, examinările de laborator, grupate mai sus în indicatori de expunere externă, internă sau de răspuns biologic, permit stabilirea diagnosticului de intoxicație profesională cu pesticide organoclorurate.

Tratamentul intoxicației cu pesticide organoclorurate

Tratamentul intoxicației cu pesticide organoclorurate este unul complex și cuprinde: tratamentul etiologic și tratamentul patogenetic.

1. *Tratamentul etiologic* constă în întreruperea imediată a expunerii prin scoaterea victimei din zona contaminată, urmată de îndepărtarea hainelor și spălarea tegumentelor cu un jet de apă. În cazul în care suspectăm absorbția pe cale digestivă, vom provoca vărsături, urmate de spălătură gastrică, în condițiile în care bolnavul nu prezintă convulsii. Ulterior se va administra un purgativ salin. Având în vedere liposolubilitatea toxicului, cele uleioase sunt contraindicate. În continuare este indicat un regim hidric, fiind contraindicată ingerarea laptelui și a grăsimilor.

Ținând cont de faptul că nu există un tratament specific, se va aplica un tratament simptomatic. În cazul în care bolnavul prezintă convulsii, se administrează diazepam – 0,1-0,2 mg/kg, intravenos sau intramuscular. În convulsiile severe se vor administra 10-20 mg, intravenos, ca doză inițială, apoi încă 10 mg în perioada următoare. Diazepamul poate fi înlocuit cu fenobarbital (15 mg/kg) la doza maximă de 1 g în perfuzie.

2. *Tratamentul patogenetic* monitorizează funcțiile respiratorie și cardiovasculară, iar în cazul dezechilibrului hidroelectrolitic se vor face corijările necesare pe baza criteriilor clinice și a ionogramei.

Intoxicația profesională cu pesticide carbamice

Pesticidele carbamice sunt compuși chimici și se folosesc în agricultură cu scopul de a nimici insectele care produc daune materiale și financiare. Ele ocupă un loc important în șirul insecticidelor de generația a treia.

La ora actuală se deosebesc trei subgrupe principale de insecticide carbamice:

- 1) N-N-dimetilcarbamați;
- 2) N-alchilcarbamați ai fenolilor;
- 3) carbamați ai oximelor.

Clasificarea derivaților tiocarbamici după structura chimică:

- a) derivați ai acidului N-metilditiocarbamic (vapamul);
- b) derivați ai acidului N-dimetiltiocarbamic (ziramul);
- c) derivați ai tiuramului (disulfura de tetrametil tiuram);
- d) derivați ai acidului N,N-etilen-bis-ditiocarbamic (nabamul, zinebul, manebul).

Derivații esterici ai acizilor tio- și ditiocarbamic sunt utilizați pe scară largă în agricultură, pentru efectele lor fungicid și insecticid. Ditiocarbamații (dimetil- și etilenditiocarbamații) sunt utilizați ca pesticide încă din 1950. Aceste structuri polimerice au stabilitate chimică în mediul extern și toxicitate redusă ($DL_{50} - 6\ 000$ mg/kg). Fac excepție nabamul ($DL_{50} - 395$ mg/kg), mancazebul (mixtură polimerică de săruri de zinc) și manebul (cu puternice efecte embriotoxice).

Din multitudinea derivaților, cel mai des este utilizat sevinul (metil 85 wp). Are un spectru larg și acționează asupra a aproximativ 150 de specii de insecte. Este comercializat sub formă de pudră, în concentrație de 2-5%, și utilizat mai ales împotriva puricilor și țințarilor. Avînd în vedere că este metabolizat rapid, monitorizarea expunerii și măsurarea nivelului colinesterazei nu concordă cu gradul expunerii ocupaționale. Ca variante comerciale amintim carbamatul de naftil, încadrat în grupa a doua de toxicitate, carbetox z-60, unden 50 wp, baygon (metilcarbamat de 2-izopropoxifenil), încadrate în grupa a doua, metonyl-lanate (TLV 2,5 mg/m³), propoxur (baygon) (TLV 0,5 mg/m³), precum și carbofuran (furan) (TLV 0,1 mg/m³). Remanența de aproximativ 10-12 zile și biodegradabilitatea crescută (instabilitate la diferențe de temperatură, umiditate și lumină) fac din aceste pesticide o grupă cu risc toxic mai scăzut. Diferențele de structură chimică le conferă și o stabilitate chimică diferită.

Proprietățile fizico-chimice

Prođuși tehnici sunt substanțe cristaline, puțin solubile în apă și uleiuri minerale, dar solubile în solvenți organici. Se hidrolizează în prezența acizilor și bazelor tari. Pentru păstrarea lor timp îndelungat, este necesar un mediu neutru.

Ca insecticid acționează și pe cale respiratorie, avînd un efect de șoc puternic. Efect biologic și toxicitate înaltă au asupra acarienilor și animalelor care intră în contact cu aceste substanțe chimice.

Toxicocinetica

Absorbția se realizează pe cale respiratorie, digestivă și transcutanată. Bio-transformarea prin procesele de oxidare duce la formarea izo- și diizocianatilor, prin care, de altfel, își exercită efectul fungicid. Se elimină prin aerul expirat, prin tubul digestiv și cu urina.

Toxicodinamica

Este cunoscut faptul că ditiocarbamații leagă unele metale și formează complexe lipofidice capabile să interfereze funcțiile sistemului nervos central. Fierul și zincul sunt legați de compușii de tip ferbam și ziram, în timp ce compușii nabam și maneb leagă sodiul, zincul și manganul. Caracteristic pentru intoxicația cu pesticide carbamice este inhibiția colinesterazei, care, spre deosebire de cea indusă de pesticidele organofosforice, este rapid reversibilă.

Manifestările clinice

Intoxicația cu pesticide carbamice conturează trei sindroame: de iritație, neuropsihic și cardiovascular.

1. Sindromul de iritație se manifestă prin afectarea conjunctivelor, căilor respiratorii superioare, tegumentelor (dermatită de contact iritativă sau alergică, mai ales în cazul utilizării soluțiilor concentrate). În cazul în care simptomatologia clinică debutează cu manifestări iritative, tabloul clinic se complică cu fenomene care trădează sensibilizarea. De cele mai multe ori, testarea alergologică decelează un teren atopic, iar eozinofilia cantitativă înregistrează valori peste limita maximă de $400/\text{mm}^3$. Probele funcționale ventilatorii pot evidenția disfuncții ventilatorii obstructive, restrictive sau mixte.

2. Sindromul neuropsihic se caracterizează prin instabilitate neuropsihică (depresii, obsesii) și poate evolua pînă la manifestări de tip schizoid. Pot fi prezente modificări EEG în contextul encefalopatiei toxice, consecutiv acțiunii sulfurii de carbon sau a compușilor carbamici, manifestări neurologice sugestive de polineuropatie periferică, însoțite de modificări EMG și electroneurografice (scăderea vitezei de conducere în nervii periferici), generate de sulfura de carbon. Aceasta din urmă induce modificări dislipidice (inhibarea factorului de clarifiere a plasmii, care pe termen lung determină modificări aterosclerotice precoce cu apariția unui sindrom parkinsonian). Cînd sindromul neuropsihic

este exprimat (emotivitate crescută, labilitate psihoafectivă, depresie, obsesii, manifestări schizoide), se impune efectuarea testelor psihologice, completate de un examen psihiatric și EEG.

3. Sindromul cardiovascular. Manifestările cardiovasculare validate ECG sunt consecința acțiunii directe a toxicului asupra miocardului sau a efectelor sulfurii de carbon, menționate mai sus.

Sunt posibile și *dereglări endocrine*, cu scăderea activității glandei tiroide, modificări hematologice și digestive, ultimele în contextul unei hepatite toxice, însoțită de intoleranța la alcool.

Monitorizarea biologică

1. Teste de expunere internă. Testul iodazidic permite diagnosticarea unei absorbții crescute sau a unei intoxicații cu pesticid carbamic sau cu sulfură de carbon. Principiul testului constă în decolorarea unei soluții de iod cu azidă de sodiu de către metaboliții sulfurii de carbon. Timpul de decolorare este proporțional cu cantitatea metaboliților eliminați prin urină. Se calculează produsul dintre concentrația creatininei/ml urină și logaritmul zecimal al timpului de decolorare, exprimat în secunde. Valoarea normală a testului este de 6,5. Scăderea sub 6 a valorii produsului sugerează absorbția sau intoxicația cu pesticid. Testul se efectuează la sfârșitul schimbului de lucru. Se poate recurge și la dozarea în urină și fecale a metaboliților unora din compușii menționați (maneb, etilen-bis-ditiocarbamați): etilen-bis-tiouree, respectiv etilendiamină.

2. Indicatori ai efectului biologic. Testele electrofiziologice (electromiografia, electroneurografia, electroencefalografia, potențialele evocate) permit depistarea encefalopatiei, respectiv a polineuropatiei toxice.

3. Examinările biochimice decelează modificări hematologice (leucopenie, eozinofilie), ale enzimelor SH-dependente (GT, colinesterază, citocromoxi-ornitincarbamil-transferază), reducerea conținutului de vitamine din grupa B, dislipidemie.

Probele hepatice pot fi alterate din cauza hepatitei toxice, pot să apară modificări ale funcțiilor renală și tiroidiană. Se menționează scăderea activității glandei tiroide, în urma convertirii iodului anorganic în iod organic. Electrocardiograma poate evidenția uneori o ischemie miocardică, iar afectarea funcției pulmonare se poate constata cu ajutorul probelor funcționale ventilatorii.

Diagnosticul pozitiv se bazează pe datele anamnezei, iar cele oferite de anamneza profesională au un rol esențial în stabilirea diagnosticului de profesionalitate al bolii, pentru obiectivizarea datelor prin documente ce atestă ex-

punerea profesională la toxic, pe manifestările clinice amintite, indicatorii de expunere interni (testul la iod-azidă) și pe testele de răspuns biologic. Prognosticul este rezervat, fiind marcat de prezența sechelelor organice: polineuropatie toxică, encefalopatie toxică, hepatită cronică toxică.

Tratamentul și profilaxia

Tratamentul intoxicației cu pesticide carbamice este asemănător cu cel al intoxicației cu pesticide organofosforice, cu excepția oximelor, utilizarea cărora este total contraindicată (cresc toxicitatea grupării carbamil). În intoxicația cu pesticide carbamice nu există un tratament antidot. Tratamentele patogenetic și simptomatic au drept scop reechilibrarea electrolitică și enzimatică, refacerea echilibrului proteic și presupune administrarea vitaminelor și microelementelor. Diazepamul (10 mg subcutanat sau intravenos) poate fi administrat în intoxicația moderată cu carbamați. Medicamentele care pot induce depresia centrului respirator nu sunt recomandate.

Profilaxia medicală se bazează pe examenul medical la angajare și examenul medical periodic. Examenul medical la angajare trebuie să țină cont de contraindicații, astfel încât să nu se admită angajarea femeilor gravide, a femeilor în perioada de alăptare și a celor cu avorturi repetate în antecedente (se va ține cont de efectele mutagene și teratogene ale tiuramului și ziramului). De asemenea, este contraindicată angajarea persoanelor cu afecțiuni cronice ale sistemului nervos central și periferic, tulburări psihice, afecțiuni cardiovasculare, hepatice, pulmonare, afecțiuni cutanate (dermatoze), precum și a celor cu afecțiuni cărora nu li se recomandă purtarea măștilor de protecție (astm bronșic).

Examenul medical periodic se va face anual și va cuprinde:

- examenul clinic general;
- electroencefalograma;
- electrocardiograma;
- electromiograma;
- probele funcționale ventilatorii;
- teste psihologice și examinări biochimice care permit decelarea modificărilor metabolice, ale dezechilibrului microelementelor și activității enzimelor, modificări în conținutul vitaminelor din grupa B;
- teste biologice de expunere: testul iodazidic și dozarea în urină a dietilditiocarbamatului de sodiu.

METODE ȘI MIJLOACE DE PREVENIRE A INTOXICAȚIILOR CU PESTICIDE. MĂSURI GENERALE DE SECURITATE A MUNCII

Operațiile de aplicare a pesticidelor creează condiții pentru pătrunderea lor în organism pe toate căile posibile.

Miinile vin în contact cu aceste substanțe de uz fitosanitar și în operațiile de manipulare a acestora are loc depunerea substanțelor toxice pe mâini și pe haine. De asemenea, păstrarea alimentelor în locuri unde se folosesc aceste substanțe de uz fitosanitar, consumarea și manipularea acestor alimente cu miinile nespălate sau consumarea fructelor tratate, fumatul la locul de utilizare a pesticidelor pot cauza ingerarea acestora.

Temperatura ridicată a aerului, radiațiile solare și efortul fizic sporesc pătrunderea pesticidelor în organism, prin piele și respirație. Transpirația intensă din cauza căldurii și/sau a efortului favorizează trecerea acestora prin piele, iar efortul intensifică respirația, mărește inhalarea toxicului și, deci, pătrunderea lui în organism.

Pentru atenționarea celor care vin în contact cu produsele de uz fitosanitar și în vederea evitării pericolului de intoxicare, toate ambalajele utilizate în activități cu produse de uz fitosanitar vor purta o etichetă inscripționată în una din culorile:

- a) ROȘU – pentru grupa I;
- b) VERDE – pentru grupa II;
- c) ALBASTRU – pentru grupa III;
- d) NEGRU – pentru grupa IV.

Pentru a evita pătrunderea produselor de uz fitosanitar în organism prin piele, organele de respirație și cavitatea bucală, lucrătorii trebuie asigurați cu mijloace de protecție individuală. Pentru întreaga perioadă de lucru cu produsele de uz fitosanitar, fiecărui lucrător i se eliberează un set de echipament de protecție individuală: îmbrăcăminte, încălțăminte, respirator, mască antigaz, ochelari de protecție, mănuși, conform Criteriilor de acordare gratuită a echipamentului individual de protecție și de lucru, aprobate prin *Ordinul nr. 40 din 16.08.01 al Ministerului Muncii și Protecției Sociale* („Monitorul Oficial” nr. 33-35 din 07.03.02, art. 70). Pentru măștile antigaz și respiratoare se eliberează cutii și boxe de schimb respective categoriilor de preparate utilizate. După fiecare schimb de lucru, echipamentele de protecție individuală trebuie curățate. Ele se scot și se curăță în ordinea următoare: mănușile se spală preventiv în soluție dezactivantă (lapte de var, soluție de 3-5% de sodă calcinată) și se clătesc în apă.

Apoi se scot cizmele, combinezonul, ochelarii de protecție și respiratorul, iarăși se spală mânușile în soluție dezactivantă, se clătesc în apă și apoi se scot de pe mâini. Părțile de cauciuc ale respiratorului se spală în soluție dezactivantă (25 g de săpun și 5 g de sodă calcinată la 1 l de apă) cu peria, se clătesc în apă curgătoare și se usucă. Părțile respiratorului, care se ating de față, se dezinfectează cu un tampon de vată înmuiat în soluție de permanganat de potasiu sau în alcool. Îmbrăcămintea specială se curăță zilnic de praf și se aerisește la aer liber timp de 8-12 ore.

În Republica Moldova, la ora actuală, în vederea prevenirii intoxicațiilor cu substanțe de uz fitosanitar se impune respectarea unui complex de măsuri în conformitate cu **Regulamentul nr. 231 din 28.11.2003 „Privind gestionarea produselor de uz fitosanitar și a fertilizanților în economia națională”** („Monitorul Oficial” nr. 461 din 03.12.2004).

Conform acestui regulament, cerințele generale de protecție a muncii prevăd:

1. Lucrările legate de protecția plantelor se execută sub conducerea și supravegherea specialiștilor în domeniul protecției plantelor.

2. Personalul antrenat în lucrările cu produse de uz fitosanitar (permanent sau temporar) este supus, anual, controlului medical obligatoriu, conform art. 23 al Legii privind asigurarea sanitaro-epidemiologică a populației, nr. 1513-XII din 16.06.93.

3. La lucrările cu produse de uz fitosanitar este interzisă admiterea persoanelor mai tinere de 18 ani și a femeilor în calitate de muncitor la tratarea semintelor, transportarea, încărcarea-descărcarea și depozitarea lor.

4. Durata zilei de muncă la lucrările cu produse de uz fitosanitar extrem de toxice și toxice (după OMS) este de 4 ore plus 2 ore la lucrările ce nu țin de folosirea produselor de uz fitosanitar, iar cu celelalte pesticide – 6 ore.

5. În zilele de lucru cu produse de uz fitosanitar, personalul echipelor antrenate în aceste lucrări este asigurat cu produse lactate.

6. Angajații vor fi asigurați cu truse medicale, necesare pentru acordarea primului ajutor în caz de intoxicare.

7. În timpul lucrărilor, angajaților li se interzice alimentarea cu hrană și apă, fumatul, precum și scoaterea hainei și echipamentelor de protecție; acestea se permit în timpul orelor de odihnă pe terenuri special amenajate, după spălătul minuțios pe mâini și pe față.

Tot în acest regulament sunt stipulate și măsurile de utilizare a produselor de uz fitosanitar, care prevăd:

1. Până la aplicarea produsului, conducătorul lucrărilor este obligat să se convingă că preparatul este utilizabil, ambalajul produsului nu este deteriorat.

În cazuri suspecte trebuie selectate probe, în scopul investigațiilor toxicologice în laboratoarele acreditate.

2. Se interzice tratarea cu mijloace chimice de protecție a plantelor folosite în rația alimentară în stare proaspătă (ceapă, mărar, pătrunjel, mazăre verde, salată, măcriș etc.). La aceste culturi este permisă doar prelucrarea semințelor și a terenului agricol pînă la apariția plantulelor și a semincerelor.

3. Tratamentele chimice ale semănăturilor, plantațiilor și culturilor perene se înregistrează în Registrul de evidență a utilizării produselor de uz fitosanitar.

4. Cu cel puțin 48 de ore înainte de a aplica produsele de uz fitosanitar pe suprafețele agricole de peste 5 ha, deținătorul acestor terenuri este obligat să avertizeze populația, organele medicinei preventive și veterinare despre utilizarea pesticidelor.

5. Se recomandă efectuarea lucrărilor cu pesticide în orele de dimineață (pînă la ora 10) și în cele de seară (după ora 18). În zilele înnoate și răcoase se permite, ca excepție, efectuarea lucrărilor de tratare în orele de zi.

6. Lucrările mecanizate și manuale de protecție pe terenurile tratate cu produse de uz fitosanitar sunt reluate după expirarea termenului de pauză.

7. Cu 24 de ore pînă la efectuarea prășitului manual al culturilor agricole trebuie efectuată afinarea mecanizată între rînduri, în scopul evaporării compușilor chimici din sol.

8. Efectuarea lucrărilor de cîmp pe timp de caniculă pe sectoarele cu plante înalte, insuficient aerisite, tratate cu pesticide cu evaporare redusă, se permite după cel puțin două săptămîni de la stropiri.

O ramură importantă și în curs de dezvoltare a economiei țării noastre este apicultura, fapt ce a impus aprobarea Legii apiculturii, nr.70-XVI din 30.03.2006, art. 13, care prevede următoarele cerințe:

1. Interzicerea utilizării pesticidelor și insecticidelor pentru prelucrarea cîmpurilor, fișiiilor forestiere și a plantațiilor de arbuști în perioada înfloririi plantelor nectaro-polenifere.

2. Aplicarea mijloacelor chimice în agricultură și silvicultură se admite doar în conformitate cu lista acestora, aprobată pentru utilizarea în Republica Moldova, cu respectarea strictă a normelor și regulilor de utilizare în vigoare.

3. Persoanele fizice și juridice care intenționează să aplice mijloace chimice la tratarea terenurilor sunt obligate:

a) să prezinte din timp primărilor graficul de tratare a terenurilor și să le înștiințeze cu cel puțin 7 zile înainte de a începe tratarea, indicînd concret data și ora începutului și sfîrșitului, metoda tratării, denumirea preparatului și concentrația administrării acestuia, precum și gradul lui de nocivitate;

b) să respecte întocmai data și ora începutului și sfârșitului tratării, metodele de utilizare și concentrația preparatelor administrate.

4. Primăriile sunt obligate să afișeze la timp, în locuri publice, anunțul despre efectuarea tratării și să-i înștiințeze nominal, în scris, pe apicultorii înregistrați în raza primăriei.

La ora actuală, **Registrul de Stat al produselor de uz fitosanitar permise pentru utilizare în Republica Moldova** prevede, în domeniul apiculturii, *Clasa de pericolozitate a pesticidelor pentru albine și regulamentele ecologice de utilizare corespunzătoare* (examinată la Consiliul Director al Asociației Naționale a Apicultorilor din RM, proces-verbal nr.5 din 02.04.2009), conform căreia, există patru clase de pericolozitate care prevăd și regulamente ecologice, pentru a evita impactul pesticidelor asupra acestei sfere economice a țării.

Clasa I de pericolozitate – înaltă. *Este necesar de respectat următoarele regulamente ecologice:*

- a) efectuarea stropirilor dimineața devreme sau seara târziu;
- b) la temperatura aerului mai joasă de 15°C;
- c) la viteza vântului mai mică de 1-2 m/s;
- d) zona de delimitare a albinelor – nu mai mică de 4-5 km;
- e) limitarea zborului albinelor – 96-120 ore.

Clasa II de pericolozitate – medie. *Este necesar de respectat următoarele regulamente ecologice:*

- a) efectuarea stropirilor dimineața sau seara;
- b) la temperatura aerului mai joasă de 15°C;
- c) la viteza vântului mai mică de 2-3 m/s;
- d) zona de delimitare a albinelor – nu mai mică de 3-4 km;
- e) limitarea zborului albinelor – 48-72 ore.

Clasa III de pericolozitate – slabă. *Este necesar de respectat următoarele regulamente ecologice:*

- a) efectuarea stropirilor dimineața sau seara;
- b) la temperatura aerului mai joasă de 15°C;
- c) la viteza vântului mai mică de 4-5 m/s;
- d) zona de delimitare a albinelor – nu mai mică de 3-4 km;
- e) limitarea zborului albinelor – 24-48 ore.

Clasa IV de pericolozitate – practic nepericuloasă. *Este necesar de respectat următoarele regulamente ecologice:*

- a) efectuarea stropirilor dimineața sau seara;
- b) la viteza vântului mai mică de 5-6 m/s;
- c) zona de delimitare a albinelor – nu mai mică de 1-2 km;

d) limitarea zborului albinelor – 6-12 ore.

Un rol deosebit de important și actual în întreaga lume îl au măsurile de păstrare, livrare și transportare a produselor de uz fitosanitar. În Republica Moldova, acest capitol include câteva prevederi conform **Regulamentului nr. 231 din 28.11.2003 „Privind gestionarea produselor de uz fitosanitar și a fertilizanților în economia națională”** („Monitorul Oficial” nr. 461 din 03.12.2004), în care se stipulează următoarele momente organizatorice:

1. Păstrarea produselor de uz fitosanitar se permite doar în depozite specializate, construite și amenajate după un proiect-tip, sau în depozite reutilitate în acest scop, conform cerințelor sanitare, igienice, de protecție a mediului și regulilor de securitate incendiară.

2. Păstrarea produselor de uz fitosanitar în depozite este permisă doar după autorizarea acestora de către organele medicinei preventive în coordonare cu autoritățile abilitate de protecție a plantelor, mediului și de situații excepționale.

3. În timpul depozitării și păstrării, o atenție deosebită se acordă integrității ambalajului, iar în caz de defectare a ambalajului, preparatele se reambalează imediat. Se interzice categoric lăsarea pesticidelor risipite sau vărsate.

4. Produsele de uz fitosanitar se depozitează în ambalajul producătorului. Pe fiecare unitate de ambalaj trebuie să fie marcată următoarea informație: denumirea întreprinderii producătoare și emblema de firmă, denumirea preparatului și concentrația substanței active (%), grupa de toxicitate, semnul de pericol, greutatea brută și netă, numărul lotului, data fabricării și termenul de utilizare, inscripția „Inflamabil” sau „Explozibil” – în cazul acestor particularități ale preparatelor.

5. Pînă la începutul lucrărilor în depozite utilizate cu ventilatoare, se efectuează ventilarea aerului timp de 30 min., asigurînd o multiplicitate a schimbului de aer nu mai puțin de 2 ori, iar în lipsa ventilatoarelor – aerisirea încăperilor prin curent, deschizînd ușile și ferestrele timp de 30 de minute.

6. Produsele de uz fitosanitar recepționate și eliberate la depozit se înregistrează în Registrul de evidență a importului, comercializării și stocării produselor de uz fitosanitar, înregistrat și sigilat la Inspectoratul de Stat pentru Protecția Plantelor.

7. Transportarea produselor de uz fitosanitar se efectuează în baza acordurilor și convențiilor internaționale la care Republica Moldova este parte, precum și în baza Regulamentului transporturilor de mărfuri periculoase pe teritoriul Republicii Moldova.

8. Se interzice categoric transportarea pesticidelor împreună cu produsele alimentare și în transportul public.

**Produsele de uz fitosanitar omologate
în Republica Moldova la principalele culturi**

Cultura	Compartimentul, produsele
Floarea-soarelui	<p>Insecticide: Actara 25 WG, Alfaguard 10 EC, Cruiser 350 FS, Decis 2,5 EC.</p> <p>Fungicide: Aliette 80 WP, Ronilan WG.</p> <p>Erbicide: Acetogan 900 EC, Acord 900 EC, Agra Super 5 EC, Barrier 500 SC, Dominator 360 EC, Euro-lightning, Gesagard 50 FW, Maestro, Scorpion, Tiger 24 EC, Tornado VR, Vzliot 90 EC.</p> <p>Tratarea semințelor: Apron Gold 35 EW, Cosmos 250 FS, Protexil 350 FS, Ronilan WG, Signal, Sumilex 50 WP.</p>
Grâu	<p>Insecticide: Actarara 25 WG, Actellic 50 EC, Arrivi 25 EC, Bimmer 400 EC, Decis Profi 250 WG, Dingo 400 EC, Karate Zeon 5 CS, Pirimor 50 WG, Șaman EC, Șarpei ME, Vantex 60, Vicienon 50 WP.</p> <p>Fungicide: Abacus SE, Alto Super 330 EC, Bravo 500, Bumper Super, Colossal 250 CE, Derosal 50 SC, Folmex, Impact 25 SC, leader 250 SC, Magistru 25 EC, Titul 390 SCC.</p> <p>Erbicide: Accurate 600 WG, Banvel 480 S, Certo Plus, Dialen Super, Deviz, Dianat 48 SL, Estet 905 EC, Forte 720 SL, Galaxy Maxi 375 OD, Laren Pro WG, Magnum WDG, Novastar 75 WG, Prima EC, Puma Super 7,5 EW, Racer 250 EC, Stamdix 720.</p> <p>Tratarea semințelor: Agrixil SC, Buncher VSC, Dino SC, Dresser 200 F, Fundazol 50 WP, Lamardor 400 FS, Premis 25 FS, Raxil 060, Savage 5 FS, Rizoplan, Royal FLO 42 SL, Signal, Sumi-8 2 FL, Vial VSC, Vincit 050 SC, Vitavax 200 FF.</p>
Orz	<p>Insecticide: Chinmix 050 EC, Decis 2,5 EC, Karate Zeon 5 CS, Proteus 110 OD, Șarpei ME, Sumi-alpha 5 EC, Zolone 35 EC.</p> <p>Fungicide: Abacus SE, Colossal 250 CE, Derosal 50 SC, Falcon 460 EC, Folmex, Rex Duo, Titul 390 SCC.</p> <p>Erbicide: Accurate 600, Banvel 480 S, Bromotril 22,5 EC, Compass 97 WDG, Dianat 48 SL, Efron EC, Esteron Forte 720 SL, Granstar 75 WG, Herbitox VRC, Laren WP, Lintur 70, Magnum WDG, Prima EC, Rival Super, Star 75 PU, Valsamin 720.</p>
Ovăz	<p>Fungicide: Folicur BT 22,5 EC.</p> <p>Erbicide: Banvel 480 S, Basagran 48 SL, Lontren 300 SL.</p> <p>Tratarea semințelor: Vincit 050 SC.</p>

Mazăre (inclusiv pentru conservat)	<p>Insecticide: Actara 25 WG, Actellic 50 EC, Decis 2,5 EC, Iotrin 100 SC, Sumi-alpha 5 EC, Șarpei ME, Valsaciper 250 EC, Zolone 35 EC.</p> <p>Fungicide: Falcon 460 EC, Sumilex 50 WP.</p> <p>Erbicide: Basagran 48 SL, Gesagard 50 FW, Leopard 5 EC, Pivot 10 SL, Targa Super 5 EC.</p> <p>Tratarea semințelor: Vincit Minima SC, Tacigaren 70 WP.</p>
Porumb (inclusiv zaharat)	<p>Insecticide: Actara 25 WG, Diazinon 60 EC, Karate Zeon 5 CS, Proteus 110 OD, Șarpei ME, Torrius 150 SC.</p> <p>Erbicide: Acenit 50 EC, Acetoclor 900 EC, Acetogan 900 EC, Banvel 480 S, Basis 75 WG, Cambio, Compass 97 WDG, Deviz 48 SA, Dicapur F 60 SA, DMA-6, Efiron EC, Esteron, Gerb 900 EC, Forte 720 SL, Lontrel Grand 75 WG, Lazurit SP, merlin 750 WG, Nicomex Plus, Prima EC, Python 480 SL, Racer 250 EC, Rico 25 WG, Titus 25 WG, Valpanida 330 EC, Vzliot 90 EC.</p> <p>Tratarea semințelor: Carbodan 35 ST, Cosmos 250 FS, Corriolis maxim Gold 035 FS, Signal, Vincit 050 SC, Vincit Minima SC.</p>
Rapiță	<p>Insecticide: Bastar 40 EC, Biscaya 240 OD, Chinmix 050 EC, Karate Zeon 5 CS, Phenomen 530 EC, Mavrik 2 F, Modesto FS, Succesor 400 EC, Șaman vantex 60 CS, Zolone 35 EC.</p> <p>Fungicide: Aliette 80 WP, Foliecur EW 250, Mystik 25 EC, Topsin M 70 WP.</p> <p>Erbicide: Agil 100 EC, Batu, Boss WG, Cholumex 480 EC, Fusilade Forte 150 EC, Hanter 5 EC, Lontrel-300 SL, Pantera 4 EC, Targa Super 5 EC, Sultan 50 SC, Vega 300 SL.</p> <p>Tratarea semințelor: Modesto FS 480.</p>
Tutun	<p>Insecticide: Actara 25 WG, Actellic 50 EC, BI-58 Nou, Decis 2,5 EC, Diazol 50 EW, Pirimor 50 WG, Scout 500 WG, Zolone 35 EC.</p> <p>Fungicide: Cuproxat SC, Fundazol 50 WP, Ridomil Gold MZ 68 WG.</p> <p>Erbicide: Devrinol 45 F, Stomp 330 EC, Treflan 24 EC, Triflurex 240 EC, Valpanida 330 EC.</p>
Viță de vie	<p>Insecticide: Actellic 50 EC, Actofit EC, Arrivo 25 EC, Chinimix 050 EC, Clarus 250 EC, Decis 2,5 EC, Insegar 25 WG, Mavrik 2 F, Nissorun 10 WP, Nuprid 200 SC, Omite 30 WP, Sămpai EC, Succesor 400 EC, sulf (pulbere), Șarpei ME, Torrius 150 SC, Valsaciper 250 EC, Warrant 200 SL.</p> <p>Fungicide: Abiga-Pic VS, Acidan 72 WP, Acrobat Top, Almaz 100 EC, Alufit 65 SC, Antracol WG 70, Bayzafon 25 WP, Bravo 500 SC, Caldera 250 EC, Champ 77 WP, Champion WP, CuproStar 46 SC, Cuproxat SC, Cuprumax 500 WP, Flint 50 WG, Folpan 50 WP, Klonil Forte 500 SC, Kumulus, Magistru 25 EC, Leader 250 SC, Magistru 25 EC, Momentum Extra WDG, Orius 25 EW, Paurin, Ronilan 25 WP, Shavit F 72, Sumilex WG, Tiufen 70 WP, Unomil 72 WP, Vectra 10 SC.</p> <p>Erbicide: Absolut SL, Argument SL, Dominator 360 SL, Klinik 360 SL, Nabu 200 EC, Pantera 4 EC, Tornado VR, Zero 360 WS.</p>

Măr	<p>Insecticide: Acetamipirid 22,5 SL, Actofit EC, Arrivo 25 EC, Cipi Plus 050 EC, Decis 2,5 EC, Danitol 10 EC, Diazol 50 E.W, Dimilin 25 WP, Insegar 25 WG, Mavrik 2 F, Nissorun 10 WP, Nuprid 200 SC, Omite 30 WP, Šaman, Successor 400 EC, sulf (pulbere), Šarpei ME, Torrius 150 SC, Valsaciper 250 EC, Warrant 200 SL, Zolone 35 EC.</p> <p>Fungicide: Almaz 100 EC, Antracol WG 70, Bravo 500, Champ 250 EC, Cuprilat WG, Dinazol Plus 500 EC, Euparen 50 WP, Impact 25 SC, Kadillak WP, Laurin 400 WP, Magistru 25 EC, Nativo 75 WG, Patrol 77 WP, Šhavit F 72 WP, Topaz 100 EC, Topsin M 70 WP, Utan M-75 WP, Ventop 350 SC.</p> <p>Erbicide: Absolut SL, Argument SL, Dominator 360 SL, Klinik 360 SL, Pantera 4 EC, Roundup 360 SL, Tornado VR, Valsaup 360, Zellek Super, Zero 360 WS.</p>
Piersic	<p>Insecticide: Acetellic 50 EC, Confidor 200 SL, Decis 2,5 EC, Scout 500 WG, Warrant 200 SL.</p> <p>Fungicide: Antracol WG 70, Bravo 500 SC, Caldera 250 EC, Champ 77 WP, Dinazol Plus 500 EC, Euparen M 50 WP, Signum 334 WG, Teldor 50 WG.</p>
Prun	<p>Insecticide: Avaunt SC, Clarus 250 EC, Confidor 200 SL, Insegar 25 WG, Nissorun 10 WP, Nuprid 200 SC, Talstar 10 EC, Torrius 150 SC.</p> <p>Fungicide: Chorus 75 WG, Signum 334 WG, sulfat de cupru.</p>
Sfeclă de zahăr	<p>Insecticide: Actara 25 WG, Actelic 50 EC, Arrivo 25 EC, Cruiser 350 FS, Diazol 60 EC, Pirimor 50 WG, sulf (pulbere), Šaman, Valsarel 530 EC.</p> <p>Fungicide: Alto Super 330 EC, Perosal 50 SC, Falcon 460 EC, Fundazol 50, Privent 25 WP, Protector 500 WP, Topsin M 70 WP.</p> <p>Erbicide: Agil 100 EC, Agra Super 5 EC, Betanes CE, Beta Trio, Dual Gold 960 EC, Forward Frontier Optima, Korrektor 300 SL, Lontrel Grand 75 WG, Pantera 4 EC, Taurus EC, Targa 100 EC, Trium EC, Vega 300, Zebra 50 EC.</p>

Intoxicațiile cu metaloizi

INTOXICAȚIILE CU SELENIU

Seleniul a fost izolat și identificat de către chimistul și mineralogul suedez Jons Berzelius, în 1818. Similitudinea în multe privințe cu telurul l-a determinat să le diferențieze în sensul nominalizării lor, inspirată de grecescul *selene* (lună) și *tellus* (pământ, în poezia latină). Mai târziu, în semn de omagiu adus marelui chimist, unul din minereurile selenite (seleniura de cupru – Cu_2Se) a fost denumit *berzelianit*.

Răspîndirea, proprietățile fizice și chimice

Seleniul este constituentul major a 39 de specii minerale și minor în altele 17, condiție care îl situează printre elementele cele mai răspîndite în natură. În cantități mai mici este prezent în minereurile sulfurice și în sulful nativ de origine vulcanică. În depozitele hidrotermale se regăsește asociat cu argintul, aurul, antimoniul și mercurul. Nămolul rezultat din producerea electrolitică a cuprului conține cantități importante de seleniu, în jur de 15%, fiind principala sursă de extracție. Este considerat un nutrient esențial și se regăsește în concentrații eficiente în unele produse de mare și ficat, având un potențial curativ semnificativ pentru sănătatea umană. Grație implicațiilor sale multiple, seleniul, ca una dintre cele mai comune substanțe, a fost introdus în Lista Națională de Priorități din Statele Unite. Deoarece proprietățile toxicodinamice diferă în funcție de starea chimică, vom prezenta câteva considerațiuni asupra seleniului elementar și a combinațiilor sale.

Seleniul elementar există în șase stări alotropice, inclusiv sub formele viroasă, amorfă, cristalină și coloidală. Seleniul roșu se obține, prin evaporare, din soluțiile seleniului amorf. Cristalizează în două forme polimorfe, care, încălzite și răcite lent, se transformă în seleniu cenușiu – forma alotropică cea mai stabilă. Seleniul amorf este o pulbere brună, care se formează la reducerea oxiacizilor seleniului cu dioxidul de sulf. Seleniul sticlos (varietate amorfă) ia naștere prin răcirea seleniului topit, fiind format din macromolecule lineare. Seleniul cenușiu (metalic) se formează ireversibil din toate celelalte forme prin

încălzire la 100°C, cristalizând în sistem hexagonal. Este un semiconductor slab la întuneric, dar conductibilitatea lui crește prin iluminare (proprietate pe care se bazează manufactura celulelor fotoelectrice cu seleniu).

Dintre combinațiile seleniului mai importante sunt: hidrogenul seleniat – gaz incolor, cu miros neplăcut, inflamabil, mai toxic decât hidrogenul sulfurat, dar mai puțin stabil, reacționează prompt cu halogenii și cu azotul; seleniurile metalice și oxicolorura de seleniu – lichid galben cu proprietăți vezicante; dioxidul de seleniu – o pulbere albă, ce rezultă din arderea seleniului în aer și formează cu apa acidul selenios, prezent în natură sub formă de seleniți; trioxidul de seleniu – o pulbere de culoare alb-gălbuie. Din reacția lui cu apa rezultă acidul selenic, cu proprietăți intens corozive. Sărurile sale sunt numite *seleniați*.

Sursele de expunere

Seleniul are utilizări foarte variate, de la metalurgie și pînă la preparatele farmaceutice. Prăjirea minereurilor cuprifere, recuperarea seleniului din nămoluri, turnarea unor aliaje de oțeluri speciale inoxidabile, în care, pe lângă seleniu, este prezent și cuprul sau manganul, sunt principalele surse de expunere industrială. Este utilizat ca agent de decolorare la obținerea sticlei transparente și, în același scop, în industria ceramică; se mai utilizează la fabricarea unor pigmenți pentru vopsele, în industria electronică și electrotehnică, la fabricarea unor echipamente, redresoare cu seleniu, la confecționarea cablurilor acoperite, a semiconductoarelor, celulelor fotoelectrice, avînd remarcabila proprietate de a-și crește conductibilitatea electrică în funcție de intensitatea luminii; în industria cauciucului natural și sintetic – pentru creșterea rezistenței la abraziție; la fabricarea unor pesticide cu utilizare specifică în culturile de garioaie; în industria cosmetică și ca agent terapeutic topic pentru *pitiriazis capitis*. Concepțiile actuale cu privire la implicarea seleniului și a glutatinoxidazei (enzimă dependentă de seleniu) în mecanismele antioxidative au trezit interesul utilizării unor preparate pe bază de seleniu sau ca supliment alimentar.

Toxicocinetica

Seleniul este absorbit pe două căi: inhalatorie și digestivă, mai ales compușii lui. Absorbția prin țesutul cutanat nu este semnificativă. Aproximativ 80% din cantitatea compușilor pătrunși pe cale orală sunt absorbite, în timp ce seleniul elementar nu este absorbit pe cale digestivă. În sânge circulă preferențial legat de eritrocite, în plasmă – liber sau legat de trombocite, cantități nesemnificative, sub 1%, regăsindu-se în leucocite. În condiții fiziologice, raportul concentrația în eritrocite:concentrația în plasmă este de 3:1. S-a detectat în laptele matern,

în placentă, sugerînd posibilitatea acțiunii teratogene. Este distribuit în toate țesuturile, dar concentrații mai mari s-au constatat în ficat și rinichi. Cantitatea depozitată în ficat reprezintă aproximativ jumătate din cea constatată în țesutul renal. În condiții fiziologice, cantitatea medie de seleniu în corpul unui adult este de 14,6 mg. Cantități mai mici s-au găsit în inimă, plămîni și pancreas, iar cele mai mici – în țesutul muscular și în creier.

Biotransformarea compușilor seleniului se face în ficat, unde sărurile sale, seleniții și seleniații, în urma unui proces de reducere sunt convertite în hidrogen seleniat. Acesta este conjugat prin metilare la trimetilseleniură, care se elimină prin aerul expirat și urină. Eliminarea prin aparatul digestiv este nesemnificativă. În cazul expunerilor masive, eliminarea pulmonară, sub formă de dimețilseleniură, poate crește cu aproximativ 50%, fiind responsabilă de mirosul de usturoi persistent al aerului expirat.

Toxicodinamica

Seleniul este, poate, singurul element care, din punct de vedere toxicodinamic, se situează în patru ipostaze contradictorii: oxidant/reductor, cancerigen/anticancerigen, teratogen/antiteratogen și toxic. Literatura abundentă din ultimii 20 de ani, stimulată de poziția seleniului vizavi de stresul oxidativ, nu a făcut decît să complice lucrurile în multe privințe.

Seleniul elementar este lipsit de toxicitate pentru om, însă compușii săi, sub formă de pulberi, fumuri sau gaze, au acțiune toxică. În literatura de specialitate nu au fost semnalate expuneri de nivel înalt care să fie letale pentru om. Principalele ținte ale compușilor seleniului sunt sistemul nervos central, ficatul, splina și aparatul respirator. La nivelul pielii și ochilor, efectele toxice sunt consecința transformării dioxidului de seleniu în acid selenios prin combinare cu apa. La rîndul său, dioxidul de seleniu se formează prin încălzirea seleniului elementar în aer.

În ce privește efectul cancerigen, părerile sunt ambigue. Seleniul a fost clasificat de către *National Toxicology Programme* (NTP) ca posibil cancerigen, fiind inclus în clasa 2B și atribuindu-i determinări hepatice. Alte studii, destul de numeroase, îl consideră anticancerigen grație poziției sale privilegiate în topul agenților antioxidanți. Chen și colaboratorii săi, într-un studiu complex longitudinal, au confirmat relațiile observațiilor experimentale anterioare, conform cărora între arsen și seleniu ar exista un antagonism potențial la nivelul organismului. Ei au demonstrat că seleniul poate reduce incidența leziunilor cutanate precanceroase cauzate de arsen. Silvera și Rohan susțin existența unei relații inverse între intensitatea expunerii la seleniu și cancerul de prostată, precum și o reducere a riscului de cancer pulmonar. Oricum, argumentele sunt încă necon-

cluzive pentru ambele direcții. Aceeași nesiguranță planează și asupra efectelor teratogene/antiteratogene. În urma unor investigații competente, Hamilton a tras concluzia că indienii habitanți într-o arie din Columbia, în care solul cultivat conținea cantități extrem de mari de seleniu, prezentau semne de intoxicație, iar unii aveau descendenți cu malformații congenitale. Multora dintre ei le cădeau unghiile și părul.

Monitorizarea biologică

Concentrația normală de seleniu în sângele total trebuie să fie cuprinsă între 100 și 340 pg/L sânge total sau 80-145 pg/L de plasmă sau ser. Concentrația în urină depinde de aportul alimentar de seleniu, fiind cuprinsă între 7 și 79 pg/L. Concentrațiile de peste 100 pg/L sugerează expunerea la seleniu, iar cele de peste 400 pg/L sunt considerate toxice. În procesul de monitorizare sunt aplicabile testele hepatice adresate colestazei și hepatocitolizei, cât și testele de clearance (verdele de indocianină și testul cu antipirină). Starea aparatului respirator poate fi evaluată prin interogatoriu (chestionare) și aplicarea testelor funcționale, iar cea neurologică – prin evaluarea vitezei de conducere în nervii periferici.

Tratament și profilaxie

Tratamentul depinde de forma intoxicației (acută sau cronică) și de tabloul clinic (manifestări predominant locale sau predominant generale). În condițiile inhalării dioxidului de seleniu sau hidrogenului seleniat, intoxicatul va fi scos la aer curat, apoi, dacă situația impune, se va proceda la respirație artificială. Dacă aceste substanțe au pătruns prin aparatul digestiv, intoxicatului i se va da să bea o cantitate mare de apă. În prezența tulburărilor respiratorii se recurge la oxigenoterapie și spitalizare, pentru observație în următoarele 48-72 ore. Arsurile beneficiază de o spălare timp de 5 minute cu soluție de tiosulfat de sodiu 10%; unghiile vor fi tăiate scurt, curățate cu apă și săpun, cu aplicarea unui unguent cu tiosulfat de sodiu. Dacă toxicul a fost proiectat în ochi (mai ales dioxidul de seleniu), se va face o spălătură oculară cu apă din abundență și soluție de tiosulfat de sodiu, iar în prezența aspectului de „ochi roz” se vor aplica unguente cu tiosulfat pe pleoape.

În forma cronică de intoxicație, medicația administrată va fi una de protecție hepatică, apelând la vitamina C și o dietă bogată în proteine.

Profilaxia tehnică se bazează pe ventilație și aspirație locală, mecanizarea tehnologiilor (telecomanda). Mijloacele tehnice vor menține concentrațiile de seleniu în mediul de muncă conform normelor: 0,1 mg/m³ – limita maximă admisă pentru un schimb de lucru de 8 ore și 0,2 mg/m³ – pe un termen scurt

(15 minute). Profilaxia medicală utilizează câteva pîrghii, și anume: educația sanitară a angajaților, explicîndu-le pentru ce unghiile trebuie tăiate scurt, obligativitatea spălării cu apă și săpun, urmată de aplicarea unguentului cu tiocianat de sodiu 10% la sfîrșitul schimbului de lucru. Examenul medical la angajare vizează, în afara investigațiilor generale, efectuarea hemogramei, a examenului sumar de urină și a probelor funcționale ventilatorii. Controlul medical periodic va include, anual, pe lîngă examenul clinic general, determinarea concentrației transaminazelor și gama-GT, examenul sumar de urină, dozarea coproporfirinelor în urină, probele funcționale ventilatorii și determinarea concentrației de seleniu în urină la sfîrșitul schimbului de lucru și la sfîrșitul săptămîinii. Radiografia pulmonară se va efectua după 5 ani de la angajare, apoi din 3 în 3 ani. Contraindicațiile de angajare în mediu cu seleniu sunt conjunctivitele și cheratitele cronice, bronhopneumopatiile obstructive cronice, hipertiroidia, anemiile, hepatitele, nefropatiile cronice și dermatozele.

INTOXICAȚIILE CU TELUR

Cu ocazia descoperirii sale, telurul a fost denumit *aurul alb*, fiind considerat un posibil aliaj al antimoniului, găsit în gresia din bazinul minier Zlatna din Transilvania la sfîrșitul secolului al XVIII-lea. Mai tîrziu, Müller von Reichenstein a contestat această compoziție, denumindu-l *metalium problematicum* sau *aurum paradoxium*. Sub formă elementară se găsește în unele zone din Europa Centrală, Bolivia și Colorado, precum și în depozitele sulfuroase din Japonia. În scoarța terestră se află sub formă de combinații care însoțesc minereurile aurifere – silvanita (AuAgTe_4) și hesita (Ag_2Te). Alte minerale ce conțin telur sunt: kreneritul, telurul negru sau nagyagitul ($\text{AgPb}_2\text{TeS}(\text{Sb}_2)$) și tetradimitul ($\text{Bi}_2\text{Te}_2\text{S}$). Dintre combinațiile telurului, amintim hidrogenul telurat, care se obține prin tratarea cu acid clorhidric a telururii de zinc, telururile metalelor alcaline, combinațiile cu halogenii, oxizii și oxiacizii.

Proprietățile fizice și chimice

Telurul este cel mai electropozitiv element din grupa VI A, cu multiple stări electronice, avînd proprietăți fizice similare metalelor și proprietăți chimice apropiate celor caracteristice sulfurului, arsenului și seleniului. Comparativ cu seleniul, telurul se găsește mai rar în natură. În stare elementară este un mineral cristalin (cristalizează în sistem hexagonal), de culoare alb-argintie, solid, cu luciu metalic. Este insolubil în apă, prin încălzire formează mai greu dioxid, fiind necesară o temperatură de peste 450°C. Această proprietate explică riscul scăzut

asupra sănătății în sectoarele industriale, în care se utilizează telur elementar. Telurile metalelor alcaline sunt incolore, dar soluțiile lor se colorează în roșu după expunere la aer, consecutiv formării politelurilor asemenea polisulfatilor. Hidrogenul telurat (H_2Te) este un gaz incolor, cu miros respingător, mai toxic decât hidrogenul seleniat. Sărurile cationice sunt instabile și hidrolizează ușor, formînd oxizi și oxiacizi: monoxidul de telur – pulberi de culoare neagră; dioxidul de telur – insolubil în apă, dar cu apă caldă regenerează lent acidul teluric, care formează legături polimerice stabile în soluții apoase. Arde cu o flacără albastră, formînd dioxid de telur. Dintre combinațiile cu halogenii, mai importante sunt tetrafluorura de telur (sub formă de cristale) și hexafluorura de telur (sub formă gazoasă).

Expunerea la risc

În mediul ambiental există cantități variabile de telur. De exemplu, usturoiul are proprietatea de a extrage în cursul vegetației sale cantități mari de telur din sol. Potrivit unor date, în SUA, prin arderea cărbunelui, se eliberează anual în atmosferă aproximativ 40 de tone de telur.

Expunerile ocupaționale sunt prilejuite de utilizările sale în multiple domenii. Aproape 80% din producția mondială de telur este utilizată în metalurgie pentru îmbunătățirea calității unor sortimente de oțel și în mod special la turnarea aliajelor de cupru. În ordine descrescîndă, industria chimică, a cauciucului, a maselor plastice, a sticlei și ceramicii consumă aproximativ 18% din telurul disponibil; se utilizează ca și catalizator în chimie, agent de vulcanizare a cauciucului și de creștere a rezistenței la frecare și căldură; se folosește la prepararea unor glazuri ceramice și ca agent de colorare în industria sticlei. Pe locul trei între utilizatorii telurului se situează industria electrotehnică și electronică (aproximativ 3%); avînd proprietăți de semiconductor, este folosit la fabricarea redresorilor, a materialelor electrofotografice, a fotoreceptorilor, a becurilor de iluminat cu vapori de telur și, în combinație cu zincul și cadmiul, – la fabricarea aparatelor de conversie a imaginii în stare solidă. Se mai utilizează și în laboratoarele de testare bacteriologică.

Toxicocinetica și toxicodinamica

Telurul pătrunde în organism prin aparatul respirator, prin tubul digestiv sau prin piele, cea din urmă eventualitate fiind bine documentată pentru esterii telurului. În sînge stabilește complexe cu proteinele plasmatică și într-o mică măsură pătrunde în eritrocite. Țesuturile osos și renal rețin cantități mai mari și pentru o perioadă mai lungă de timp decât țesuturile moi. Cantități ceva mai

mici se regăsesc în creier și testicule. În condiții normale, un subiect de greutate medie are în țesuturile sale aproximativ 600 mg telur, 90% din această cantitate fiind depusă în țesutul osos.

Telurul și compușii săi (dioxidul de telur, hidrogenul telurat, teluritul de sodiu) sunt mai puțin toxici decât seleniul și compușii săi. Prin mecanismele sale de acțiune este un iritant al căilor respiratorii, însă mai multe studii experimentale au demonstrat că atât telurura, cât și seleniura de difenil au efecte toxice asupra ficatului și rinichilor. Grație proprietății de a traversa bariera hematoencefalică, în expunerile acute masive determină efecte toxice asupra sistemului nervos central. Studiile experimentale pe animale au evidențiat un efect demielinizant consecutiv administrării compușilor telurici. Administrarea teluritului de sodiu la șobolani a determinat modificări neuropatologice la nivelul hipocampului și al cortexului prefrontal. Acțiunea embriotoxică directă a fost demonstrată experimental – șobolanii și iepurii nou-născuți de mame tratate cu doze mari de telur prezentau tulburări de maturare scheletală și hidrocefalie. Potențialul său cancerigen nu este dovedit nici pînă în prezent.

Manifestările clinice diferă în funcție de formele expunerilor (acute sau cronice).

- Forma acută debutează cu senzația de gust metalic, miros aliaceu al aerului expirat, greață, somnolență și depresie respiratorie. Tabloul clinic poate fi încadrat în cel al febrei de fum, mai ales în condițiile inhalării dioxidului de telur. Keal și colaboratorii săi au publicat trei cazuri de intoxicație acută, din care două cu evoluție fatală după utilizarea accidentală, dintr-o eroare, a teluritului de sodiu la o pielografie retrogradă. Intoxicația a debutat cu stupoare, cianoză, vărsături, apoi au survenit pierderea cunoștinței și decesul. Yarema și Currz au publicat recent două cazuri de intoxicație la copii după ce au ingerat o soluție oxidantă pentru tratarea metalelor, care avea o concentrație semnificativă de telur, remarcînd ca manifestări clinice vărsături, colorația neagră a mucoasei bucale și mirosul aliaceu al aerului expirat. Ambii copii au fost tratați fără sechele.

- Forma cronică prezintă un tablou clinic polimorf și necaracteristic: mirosul aliaceu al aerului expirat, senzația de gură uscată, gust metalic, stare de somnolență, inapetență, greață. Obiectiv, pot fi evidențiate leziuni cutanate papuloase pruriginoase. Uneori, poate apărea alopecie.

Diagnosticul poate fi stabilit doar prin cunoașterea expunerii profesionale și detectarea mirosului aliaceu al aerului expirat, al urinei sau al transpirației. Tabloul clinic al intoxicației cu hidrogen telurat este similar celui din intoxicația cu hidrogen seleniat.

Monitorizarea stării de sănătate se bazează pe datele clinice, dintre care valoarea practică are mirosul alieciu al aerului expirat, al urinei sau al transpirației. Alte posibilități sunt, practic, lipsite de semnificație. În condiții normale, în sânge, concentrația telurului oscilează între 80 și 145 pg/L, în relație cu obiceiurile alimentare și calitatea apei. Și în urină, concentrația telurului variază în limite largi, între nedetectabil și 60 pg/L, în condițiile unei expuneri la concentrații în aer situate între 0,01 și 0,1 mg/m³.

Tratament și profilaxie

Privitor la tratamentul intoxicațiilor cu telur nu există un antidot specific. Administrarea BAL nu s-a dovedit eficientă. Mai mult, acest preparat ar putea să potențeze toxicitatea telurului. Întreruperea expunerii și monitorizarea concentrației de telur în urină, așteptând descărcarea spontană, sunt calea practică de urmat.

Profilaxia tehnică se bazează pe o ventilație eficientă, respectarea măsurilor de protecție individuală (mască, mănuși, bluză) în timpul manipulării pulberilor de telur. Limita maximă admisă pentru telur și compușii săi este de 0,1 mg/m³(ACGIH). Însă, există părerea că nivelul ar trebui coborât la 0,01 mg/m³, nivel care previne mirosul alieciu al aerului expirat, considerat drept criteriu de referință în scop profilactic.

Intoxicațiile cu bor

Borul nu apare liber în natură, ci doar în combinații cu oxigenul. În scoarța terestră, acidul boric rezultă din descompunerea silicaților ce conțin bor într-un mediu cu apă caldă (fenomenul de la Toscana, unde emanația de apă caldă în contact cu silicații de bor generează acid boric). Kernitul este cel mai important mineral de bor și materie primă pentru fabricarea boraxului (boratul de sodiu conține zece molecule de apă de cristalizare) și a altor compuși ai borului. Alte minerale de bor sunt: borocalcita, boronatrocalcita și clemanita.

Borul și combinațiile sale naturale se caracterizează printr-o slabă toxicitate, în schimb, importante pentru toxicologia profesională sunt hidrurile și halogenurile de bor.

1. Borul elementar și sărurile sale

Proprietățile fizice și chimice

Borul elementar este considerat ca metaloid; are aspectul unor cristale cenușii, opace, duritate 9,3, comparabilă cu cea a diamantului, greutatea atomică 2,7. Este un semiconductor cu o conductibilitate electrică foarte mică, dar care crește

prin încălzire. Din punct de vedere chimic, este un element foarte inert, asemănător siliciului. Arde în prezența oxigenului la temperaturi de peste 700°C, reacția fiind puternic exotermă. Combinațiile chimice obișnuite sunt acidul boric, borajii de sodiu (borax) și de calciu.

Utilizări, expunere ocupațională

Borul și compușii săi naturali au utilizări diverse, care circumscriu domeniul de expunere ocupațională și neocupațională. Timp de aproape 50 de ani, până la începutul sec. XX, compușii borului erau folosiți în tratamentul epilepsiei, malariei, infecțiilor urinare și pleureziei exsudative, cu înregistrarea observațiilor asupra acțiunilor toxice ale acestora. Se utilizează de peste 100 de ani și ca dezinfectanți de suprafață. Și în prezent se aplică în terapia tumorilor cerebrale prin tehnica de captare a neutronilor cu bor, care implică administrarea unor doze de câteva zeci de mg/kg corp. Cele mai multe expuneri sunt ocupaționale, legate de diverse domenii de activitate: în metalurgie, la tratarea metalelor (agent de dezoxidare), la obținerea amalgamelor de aluminiu, a oțelurilor dure (sub formă de fero/bor sau mangan/bor), în metalurgia neferoaselor. Având un punct de fuziune înalt, în jur de 3000°C, borurile metalice de titan și de zirconiu sunt utilizate ca materiale refractare. Se utilizează în reactoarele atomice ca absorbant de neutroni și într-o serie de alte domenii manufacturale: la obținerea unor sortimente de sticlă și a diverselor obiecte de sticlă, a fibrelor de sticlă întăritoare pentru anumite materiale plastice, a unor materiale compozite și smalțuri. Se mai utilizează la prepararea unor produse antigiger, la tratarea apei, ca algicid, fertilizator, erbicid și insecticid. Perborajii – agenți de curățare și înălbire – se utilizează la obținerea unor săpunuri și produse cosmetice.

Toxicocinetica

Principalele căi de absorbție sunt aparatele respirator și digestiv. Borul ingerat este absorbit preponderent la nivelul mucoasei gastrointestinale. Ingestia unor doze de borat mai mari de 1 g poate determina intoxicații acute, chiar fatale. În general, absorbția prin țesutul cutanat este foarte redusă, dar expunerile excesive sau leziunile tegumentare preexistente permit absorbția unei cantități semnificative de acid boric sau de borat. După absorbție, boratul, cu o afinitate neobișnuit de mare pentru riboflavină, formează cu aceasta complexe stabile, care sunt rapid excretate prin urină. Borul se distribuie mai ales în rinichi, ficat, mușchi, intestinul gros, creier, testicule și oase. Cele mai mari concentrații au fost găsite în oase. Calea principală de eliminare este cea urinară, sub forma acidului boric. Timpul de înjumătățire este rapid și presupune o eliminare completă

a dozei administrate în aproximativ 96 de ore. Subiecții neexpuși, sănătoși pot avea o concentrație a borului în urină de aproximativ 2 mg/l. Deoarece metoda de analiză prin absorbție atomică nu este satisfăcătoare, dozarea borului este posibilă prin metoda spectrometriei de emisie în plasmă cuplată inductiv. Metoda este utilizată doar pentru identificarea expunerii la bor, deoarece nu există date care să confirme legătura dintre nivelul borului în sânge și intensitatea efectelor clinice.

Toxicodinamica

Derivații anorganici, inclusiv acidul boric și derivații de Na, K, Zn și amoniu, prezintă în general o slabă toxicitate. Studiile asupra toxicității acidului boric și boratului au constituit preocupări timp îndelungat, cu remarcarea efectelor iritative, iar în doze mari – chiar corozive, asupra tegumentelor, mucoaselor, conjunctivei și căilor respiratorii. Numeroase studii, experimentale mai ales, au fost dedicate efectelor asupra reproducerii. Trasenko a descris prezența dereglărilor de fertilitate – oligospermie, astenospermie și diminuarea conținutului de fructoză în fluidul seminal – la un grup de 28 de muncitori ruși expuși timp de peste 10 ani la vapori și aerosoli de săruri ale borului, prezente în concentrații variabile, de la 22 la 8 mg/m³, de la întreprindere producătoare de acid boric. Aceste efecte nu au fost confirmate de cercetările lui Whorton și colaboratorii săi. Nici cercetările efectuate de Swan și colaboratorii săi nu au confirmat efecte toxice asupra reproducerii la un grup de 904 femei expuse la bor în manufactura semiconductorilor. Nu s-a constatat o relație între expunere și riscul pentru avort spontan. Studii populaționale efectuate în Turcia într-o zonă cu concentrație mare de bor în apa de băut nu au evidențiat diferențe față de un lot de control în ce privește sterilitatea. În schimb, cercetările experimentale confirmă instalarea unor leziuni testiculare la șobolani adulți tratați cu doze mari de acid boric, observându-se o inhibiție a spermatogenezei și atrofii testiculare. Dozele eficace în experimente nu sunt comune mediului industrial, explicând discrepanța rezultatelor obținute prin studii clinice și experimentale. În prezent nu există studii care să ateste un efect cancerigen la om.

Manifestările clinice

Între cele mai comune manifestări clinice figurează cele iritative ale aparatului respirator după expunerea la pulberi și aerosoli de acid boric și boraiți. Fenomenele iritative apar chiar și la expuneri sub 10 mg/m³. Garabrant a semnalat o relație pozitivă semnificativă între nivelul expunerii și simptomele respiratorii. Cele mai comune simptome sunt: uscăciunea nasului și a gâtului, uneori epistaxis, dureri în gât, tuse uscată sau productivă, respirație greoaie și senzație de apăsare toracică. Fenomenele iritative respiratorii pot avea semnele unei bronși-

te cronice simple. Privitor la starea funcțională a aparatului respirator, un studiu longitudinal, efectuat de Wegman timp de 7 ani pe un grup de subiecți expuși, nu a evidențiat un declin al parametrilor ventilatori, care să difere de cel observat în studiile populaționale standard. Fenomenele iritative la nivelul mucoasei se manifestă prin senzație de uscăciune a gurii și iritație oculară, iar la nivelul tegumentelor – prin dermatite ortoergice.

În eventualitatea pătrunderii pe cale orală, ingestia unor doze mici poate rămâne asimptomatică, dar la doze mari, de 25-35 mg/kg corp, așa cum se administrează în tehnica terapiei prin captarea neutronilor cu bor, determină greață și vărsături, care se asociază cu o culoare rozacee a tegumentelor. În trecut, tratamentele orale cu bor în epilepsie erau asociate cu indigestie, anorexie, dermatite exfoliative extensive, fenomene care retrocedau la sistarea administrării drogului sau la scăderea dozelor. Tot în condițiile pătrunderii pe cale orală este posibilă apariția unui icter, hemoptiziei, oliguriei sau/și albuminuriei, precum și a unor simptome din partea sistemului nervos central: cefalee, tremurături, stare de agitație, astenie și chiar convulsii.

Diagnosticul se bazează pe simptomatologia clinică, cunoașterea expunerii și mai puțin pe dozarea borului în medii biologice care reclamă o tehnologie elevată.

Monitorizarea biologică se bazează în mai mică măsură pe dozarea borului în sânge sau urină, nefiind cunoscute nici nivelurile admise ca normale, nici concentrațiile care dezvoltă efecte toxice. Detectarea precoce a afectării renale uzează de dozarea albuminei urinare, a 3-2-microglobulinei sau/și a proteinei legate de retinol, de dozarea izoenzimelor glutatation-transferazei și a N-acetil-glucosaminidazei. Testele funcției hepatice includ: fosfataza alcalină, 5-nucleotidaza și leukin-aminopeptidaza ca enzime ce reflectă colestaza, transaminazele pentru evaluarea citolizei hepatice și testele de clearance. Evaluarea funcției respiratorii este de mai mică importanță și se bazează pe aplicarea chestionarelor standard și a testelor de spirometrie. Testele aplicate pentru evaluarea sistemului nervos au importanță în contextul expunerii la hidrurile borului.

Tratamentul include: sedarea intoxicatului, calmarea tusei, spălătura gastrică în cazul ingestiei accidentale și terapia edemului pulmonar toxic.

2. Alți compuși ai borului

Hidrurile borului, cunoscute sub denumirea tehnică de borani, au o largă utilizare și dezvoltă efecte toxice mult mai puternice decât borul și sărurile sale. Vom prezenta doar câteva dintre hidrurile cele mai reprezentative din punct de vedere toxicologic.

Diboranul – un boroetan sub formă gazoasă, cu miros respingător. Este utilizat ca agent reducător în metalurgie, catalizator în reacțiile de polimerizare a olefinelor și în vulcanizare. Intră în componența combustibililor de înaltă energie utilizați pentru rachete. Se mai utilizează în industria electronică, pentru a conferi proprietăți electrice cristalelor pure. Pătrunde pe cale orală ca toți boranii și determină reacții iritative la nivelul aparatului respirator. Experimental, a determinat edem pulmonar acut, hemoragie și tulburări hepato-renale. Principalele simptome consecutive expunerii pe cale respiratorie sunt: senzația de presiune toracică prin reacția exotermă cauzată de hidroliză la contactul cu apa de pe mucoasa căilor respiratorii, dureri precordiale, dispnee, tuse productivă și, uneori, greață. La concentrații mai mici și o expunere îndelungată determină amețeli, vertij, frison, uneori febră, tremurături sau fasciculații musculare, uneori localizate și de scurtă durată. Asupra tegumentelor acționează nesemnificativ, dar expunerea la concentrații mari cauzează fenomene iritative oculare.

Pentaboranul este un lichid cu miros puternic iritant. Se utilizează în programe de cercetări chimice, în combustibilii pentru rachete, ca și catalizator în reacțiile de polimerizare și agent inhibitor al coroziunii. Pătrunde prin aparatul respirator, prin tegumente și la nivelul mucoaselor, element de toxicocinetică caracteristic și decaboranului. Deca- și pentaboranul interferează metabolismul aminelor biologice. În condiții experimentale cu hidruri de bor, creierul și mușchiul cardiac au prezentat o depleție în serotonină și norepinefrină. Porgilina (N-metil-N-benzil-2-propionilamina) este un antidot pentru efectele toxice ale decaboranului, acționând ca inhibitor al monoaminoxidazei și anulând starea de ataxie indusă de decaboran la bolnavii intoxicați. În acest sens este eficientă și vitamina B₆. Principalele manifestări clinice determinate de penta- și decaboran sunt consecutive afectării sistemului nervos central: hiperexcitabilitate, cefalee, amețeli, obnubilare, iar în următoarele 48 de ore se instalează tulburări de coordonare motorie, diplopie, cefalee, amețeli, sughiț, mioclonii la nivelul membrilor superioare și feței sau fasciculații generale. Expunerile masive determină narcoză, convulsii și comă. Debutul simptomelor poate fi și tardiv, pînă la 48 de ore după expunere, cînd apar amețeli, somnolență, oboseală, tulburări de coordonare motorie și tremor.

În formele subacute se instalează o stare de somnolență. Sunt posibile leziuni hepatice și renale, cu evoluare în 2-3 săptămîni.

Dimetilaminoboranul – agent reducător în tehnologia semiconductoarelor. Are efecte toxice drastice pe oricare din căile de pătrundere, dar absorbția prin piele determină cele mai grave manifestări neurotoxice. Expunerile acute masive determină leziuni corticale și cerebeloase asociate cu neuropatie periferică tardivă, care are ca substrat o degenerescență axonică.

În contextul expunerii la hidrurile de bor, monitorizarea biologică are în vedere în primul rînd riscul maladiilor hepato-renale și ale sistemului nervos central. Criteriile monitorizării prezentate cu ocazia expunerii la bor și la sărurile acidului boric sunt valabile și pentru hidruri. Evaluarea efectelor asupra sistemului nervos central utilizează teste psihologice pentru memorie și atenție, percepția vizuală, memoria vizuală, viteza motorie și timpul de reacție.

Tratamentul este simptomatic, sedativ și de calmare a tusei, iar în cazul intoxicației cu penta- și decaboran primează susținerea funcțiilor vitale, sedarea cu plegomazin și tratamentul hepatoprotector.

Halogenurile borului. Dntre halogenuri, mai reprezentativă toxicologic este trifluorura de bor. Este un gaz neinflamabil, cu miros neplăcut, stabil în atmosferă uscată. Reacționează prompt cu vaporii de apă prezenți în aer, formînd o ceață care avertizează asupra prezenței sale. Prin hidroliză, formează acid boric, acid fluorhidric și acid fluoro-boric. Se utilizează la sinteze organice, unele tehnici speciale de sudură, ca protector antioxidant la turnarea magneziului fumigant și la confecționarea aparatelor detectoare de neutroni, fiind expuși muncitorii angajați în respectivele domenii ocupaționale.

Pătrunde prin aparatul respirator, determinînd efecte iritante. De asemenea, acționează iritativ asupra ochiului și tegumentelor. Animalele expuse la 100 pg/m³ timp de 30 de zile au prezentat o rată de mortalitate crescută, iar expunerile la concentrații de 1,5-12,8 pg/m³ timp de 6 luni au determinat aspecte de pneumonie cronică și fluoroză dentară. Expunerea unor subiecți la concentrații de 15 pg/m³ s-a dovedit fatală în unele cazuri. Autopsia a pus în evidență aspecte de pneumonie și leziuni degenerative ale tubilor renali. Concentrațiile crescute produc la om arsuri oculare și tegumentare asemănătoare cu cele produse de acidul fluorhidric, dar mai puțin severe. Mai determină epistaxis și iritație nazală. Nu se cunosc efecte toxice cronice prin expunere îndelungată la concentrații mici.

Monitorizarea biologică a subiecților expuși se bazează pe determinarea fluorului în urină (vezi: *Intoxicația cu fluor*), aplicarea unor chestionare pentru simptome respiratorii, investigarea spirometrică și radiologică, efectuarea bateriei de teste pentru depistarea precoce a dereglărilor neurologice, menționată pentru expunerile la borani.

În condițiile de întrerupere a expunerii, tratamentul vizează combaterea manifestărilor iritative, apelînd la terapia simptomatică, tratamentul arsurilor tegumentare (vezi: *Intoxicația cu fluor*) și al nefropatiei. Cînd este cazul, în determinările pulmonare se administrează corticoizi.

Profilaxia intoxicațiilor cu bor și cu compuși săi

Aplicarea măsurilor preventive este obligatorie cu un plus de responsabilitate în cazul expunerii la hidrurile borului. Protecția respiratorie primează și are în vedere ermetizarea proceselor tehnologice, ventilația și utilizarea echipamentelor de protecție: ochelari, mănuși, salopete etanșe, iar la concentrații mari este indicată masca cu filtru sau cu aport de aer din exterior.

Măsurile preventive trebuie să asigure menținerea concentrațiilor în mediul de lucru sub limitele admise. Normele generale de protecție a muncii prevăd concentrații-limită: pentru anhidrida borică – 10 mg/m^3 în expunerile de 8 ore și 15 mg/m^3 în expunerile de 15 minute; pentru decaboran – $0,1 \text{ mg/m}^3$ în expunerile de 8 ore și $0,3 \text{ mg/m}^3$ în cele de 15 minute; pentru diboran – $0,1 \text{ mg/m}^3$ în expunerile de 8 ore (neprevăzut în expunerile pe termen scurt), iar pentru pentaboran – $0,05 \text{ mg/m}^3$ și, respectiv, $0,15 \text{ mg/m}^3$.

În cazul trio fluorurii de bor, limita admisă este de 15 mg/m^3 pe termen scurt (neprevăzut pentru 8 ore).

Profilaxia medicală prevede examenul medical la încadrare în muncă și examenul periodic.

INTOXICAȚIILE CU ARSEN

Răspîndirea, proprietățile fizice și chimice

Din punct de vedere chimic, arsenul este un metaloid, dar prezintă proprietăți atât de metal, cât și de metaloid. Are o culoare gri-oțel și densitatea 5,7. Expus într-o atmosferă umedă, se oxidează ușor, suprafața sa acoperindu-se rapid cu un strat de anhidridă arsenioasă, numită și *arsen alb* (As_2O_3) – compus chimic deosebit de toxic. La 635°C , arsenul sublimează sub formă de vapori, care, prin răcire bruscă, se transformă în „arsen galben”.

În natură se găsesc două forme de arsen: anorganic și organic. Există peste 200 de minereuri – de Fe, Cu, Ni, Ag etc. – care conțin arsen. Cea mai mare parte a arsenului aflat în natură este de origine vulcanică.

În anumite zone de pe glob (Taiwan, Bangladesh), solul și apa de băut sunt surse importante de încărcare a organismului cu arsen. Numeroase lucrări recente subliniază relația dintre concentrația arsenului în apa de băut și apariția semnelor de intoxicație cronică, a cancerului cu diferite localizări, precum și creșterea frecvenței unor afecțiuni cronice – hipertensiunea arterială și diabetul zaharat.

În condiții normale, aportul zilnic de arsen anorganic prin apa de băut este de 12-14 pg/l . În zonele geografice cu o concentrație înaltă de arsen în sol și în apa freatică, această concentrație poate crește pînă la 70 micrograme/litru.

Organismul uman poate să vină în contact, în anumite împrejurări, cu următorii compuși: acidul arsenios, acidul arsenic, hidrogenul arseniat, tricloridul, ortoarsenatul de calciu, ortoarsenatul de cupru.

În organismele marine există cantități apreciabile de arsen organic, dar și anorganic (circa 10% din cantitatea totală de arsen din peștele marin). Formele chimice ale arsenului organic sunt: derivații aromatici (salvarsanul; As+3); derivații alifatici (trimetilarsenul; As+3); acizii mono- și dimetilarsenic (As+5). Dintre derivații organici, în organismele marine predomină acidul fosfatidiltrimetilarsenolactic, a cărui biodegradare conduce la formarea arsenobetaninei.

Agenția Pentru Protecția Mediului din SUA (EPA) notează că arsenul este foarte răspândit în deșeuri de diferite proveniențe, constituind și pe această cale un potențial risc pentru sănătate. A fost semnalată prezența arsenului în fumul de țigară, în special când se utilizează tutun tratat cu erbicide arsenicale.

Expunere profesională. Principalele surse de expunere ocupațională sunt: în industria chimică – la extragerea minereurilor metalifere ce conțin arsen, prăjirea minereurilor în vederea extracției metalelor, rafinarea cuprului, plumbului, zincului, cobaltului; la fabricarea și utilizarea acetoarsenitului de cupru (verde de Paris); în industria ceramică – la fabricarea coloranților și conservanților pentru lemn; în industria sticlei (pentru clarificarea sticlei); la fabricarea și folosirea insecticidelor, a erbicidelor; la epilarea pieilor și în industria electronică. Utilizarea preparatelor farmaceutice cu conținut de arsen este azi foarte limitată. În trecut se utilizau preparate tonifiante (licoarea Fowler cu conținut de arsenit de potasiu) și preparate antisifilitice (salvarsanul).

Toxicocinetica

Arsenul poate pătrunde în organism prin aparatele respirator, digestiv și prin piele. În industrie, principala cale de pătrundere a pulberilor și vaporilor cu conținut de arsen sunt organele respiratorii. Pătrunderea prin tubul digestiv, deși e posibilă, se întâlnește mai rar, cu deosebire în intoxicațiile cu scop criminal sau suicidal. Datorită prezenței în natură a arsenului, omul îngerează, în mod obișnuit, mici cantități de arsen, mai ales compuși organici (aproximativ 1,5 micrograme/kg/zi). Când se consumă crustacee și pești marini, cantitatea ingerată este mult mai mare.

Prin piele pot pătrunde acizii cu conținut de arsen și clorură de arsen (Cl₂As). Absorbția arsenului pe cale respiratorie și prin tubul digestiv se produce rapid. Sărurile de arsen se pot depozita în plămâni. Odată pătruns în circulația sangvină, arsenul este transportat legat de hematii și de alfa-1-globuline.

Biotransformarea arsenului constă într-un proces de metilare cu transforma-

rea arsenului trivalent (foarte toxic) în doi metaboliți: acidul cacodilic și acidul metilarsenic. Metilarea se face în ficat. Fenomenul explică de ce acești produși de metabolism nu se produc în caz de insuficiență hepatică. Excesul de arsen anorganic ajuns în ficat frânează formarea acidului dimetilarsenic. De aceea, în caz de intoxicație acută cu arsen, producerea acidului dimetilarsenic începe abia după câteva zile de la expunerea acută, pe când producerea acidului metilarsenic începe imediat.

În cazul unor niveluri de expunere reduse, se formează cantități mici de metaboliți, detectabili în urină. În schimb, în expunerile masive, cca 90% din arsenul anorganic este transformat în cei doi metaboliți.

În condiții de aport normal, la populația generală neexpusă profesional, arsenul se depune cu predilecție în păr, unghii și, într-o măsură mai mică, în piele și plămâni. Depunerea este sub formă de arsen anorganic. În cazul expunerilor la compuși organici, experimentele pe animale au demonstrat că aceștia se depun în cartilaje, epididim, testicule, ductele seminale, timus și mușchi. În condiții de expunere profesională, o parte din arsenul anorganic absorbit se depune în ficat, rinichi, oase și piele.

Eliminarea are loc, de regulă, pe cale urinară și, într-o măsură mai mică, prin fanere și bilă. Arsenul anorganic se depune în păr, datorită concentrației ridicate în keratină, care conține grupări SH pentru care arsenul are o mare afinitate. Klaassen presupune existența unui ciclu enterohepatic al arsenului. Cantități mici de arsen se elimină prin fecale.

Datorită legării de proteine și proceselor de distribuție tisulară, eliminarea arsenului nu este constantă. O primă cantitate se elimină prin urină după circa 2 ore de la absorbție, dar cantități mici continuă să se elimine și după 10 zile de la absorbția unei doze unice. Arsenul anorganic se elimină atât sub formă nemodificată, cât și sub formă de metaboliți. Producții organici se elimină prin urină nemodificați.

Timpul de înjumătățire este de 5 zile pentru arsenul anorganic și de 4 zile pentru arsenul organic.

Toxicodinamica

Mecanismele de acțiune ale arsenului sunt variate: blocarea grupărilor sulfhidril din enzime, inhibarea LDH, a alfa-glicerofosfatdehidrogenazei și piruvatoxidazei, blocarea ciclului acizilor tricarboxilici, dereglarea metabolismului lipidelor și glucidelor, blocarea adenozintrifosfatazei din membrana celulară, tulburarea sintezei ATP, inhibarea acetilcolinesterazei. Este iritant pentru piele și mucoase atât prin contact exterior direct, cât și pe cale postresorbtivă. Arsenul

este hepatotoxic, capilarotoxic, neurotoxic. S-a demonstrat cu certitudine efectul său cancerigen, precum și cel de inducere a stresului oxidativ. Este cunoscut faptul că leziuni canceroase la nivelul tegumentelor pot apărea atât prin contactul repetat cu arsen, cât și după ingestia de lungă durată a preparatelor farmaceutice cu conținut de arsen (8). Arsenul poate favoriza și apariția cancerului pulmonar, cu deosebire la persoanele expuse concomitent la arsen și la dioxid de sulf (la muncitorii din metalurgia neferoasă și la fumători).

Mai multe studii epidemiologice au demonstrat, de asemenea, relația semnificativă dintre expunerea la arsen și incidența cancerului vezicii urinare. Acțiunea teratogenă a fost evidențiată doar în studii experimentale pe animale. Efectele asupra reproducerii umane nu au fost clar identificate pînă în prezent. Totuși, faptul că arsenul penetrează bariera placentară sugerează posibilitatea apariției efectelor adverse la făt.

Tabloul clinic

Intoxicația cu arsen se prezintă sub trei forme: acută, subacută și cronică.

Intoxicația acută se produce pe cale inhalatorie, cea mai frecventă în mediul industrial. Dacă este prezent în atmosfera de muncă, arsenul produce iritația căilor respiratorii și a conjunctivei, cefalee, vertij, dureri la nivelul membrelor, tulburări digestive (grețuri, vărsături, diaree, dureri abdominale), cianoză, cauzată de efectul paralizant asupra capilarelor.

Pătruns pe cale orală, chiar în prima oră produce fenomene digestive: dureri abdominale, vărsături, diaree, urmată de deshidratare. Tabloul clinic se aseamănă cu cel din holeră. Sunt posibile evoluția spre comă, șocul hipovolemic sau cardiogen, apariția fenomenelor de insuficiență renală acută, citoliza hepatică, pancitopenia, tahicardia ventriculară, creșterea intervalului Q-T. Decesul poate să survină în 12-48 ore în stare de șoc. În caz de supraviețuire, pot să apară polinevrita senzitivo-motorie, dermatita exfoliativă, o atingere miocardică (risc de apariție a fibrilației ventriculare în caz de reluare precoce a activității profesionale).

Intoxicația prin țesutul cutanat a fost descrisă de Lauwerys și se manifestă prin tulburări digestive și semne de polinevrită senzitivo-motorie.

Intoxicația subacută se instalează insidios și se manifestă prin iritație conjunctivală, nazală și faringiană, gust metalic, tenesme, diaree, sete, cefalee, adinamie, parestezii și, uneori, febră. Decesul este posibil și în acest caz.

Intoxicația cronică este forma cea mai frecvent întâlnită în condiții de expunere profesională, dar poate să apară și în împrejurări extraprofesionale, la persoanele care au ingerat timp îndelungat preparate farmaceutice cu conținut

de arsen sau au consumat apă de băut contaminată. Această formă se caracterizează prin:

a. *Sindromul cutanat*. Semnele acestui sindrom sunt foarte diferite și se datorează atât acțiunii sistemice, cât și celei citotoxice locale: eritem, papule, vezicule, leziuni ulcerative dureroase, mai ales la nivelul suprafețelor tegumentelor pare, hiperkeratoză palmară și plantară, hiperpigmentare (melanodermie arsenică), mantie de striuri albe la nivelul unghiilor (benzile lui Mees), zone de piele depigmentată (se pare că acest semn este cel mai precoce), dermite de contact ortoergice.

b. *Sindromul iritativ*. Se manifestă la nivelul căilor respiratorii superioare (rinită, faringită, ulcerarea septului nazal) și la nivelul ochilor (kerato-conjunctivită).

c. *Sindromul digestiv* (grețuri, vărsături, colici abdominale, diaree alternând cu constipație).

d. *Sindromul neurologic*. Se caracterizează prin parestezii la nivelul membrilor, dureri în extremități, mers dificil, senzație de slăbiciune musculară. Aceste manifestări se datorează nevritei periferice senzitivo-motorii și pot fi, uneori, unicul semn al intoxicației cronice. Riscul apariției polinevritei este scăzut în cazul unor expuneri profesionale sub 50 pg/m^3 de aer. La început, semnele apar la nivelul picioarelor, apoi al mâinilor și se extind progresiv în sens proximal. Sunt posibile manifestări de encefalopatie cu fenomene delirante.

e. *Afectarea hepatică*. Se manifestă prin hepatită toxică cu leziuni degenerative hepatice; e posibilă evoluarea spre ciroză.

f. *Afectarea cardiovasculară*. Se manifestă prin: miocardiopatie toxică exprimată prin modificări ECG (creșterea segmentului Q-T, applatizarea undei T), semne vasospastice periferice manifestate prin fenomenul Raynaud, acrocianoză și chiar gangrena degetelor picioarelor.

g. *Modificările hematologice*. Se manifestă sub formă de anemie hipercromă sau hipocromă, neutropenie și/sau limfopenie, trombocitopenie.

h. *Semne generale*: scăderea în greutate, anorexie.

Diagnosticul diferențial se face cu enterocolita acută, intoxicația cu ciuperci, holera, icterele de diferite cauze, atrofia galbenă acută a ficatului, afecțiunile țesutului cutanat de alte cauze, sindromul Guillain-Barre, neuropatia saturnină (dacă arsenul coexistă în mediul de muncă cu plumbul).

Monitorizarea biologică. În procesul de monitorizare, în funcție de situație, există mai multe posibilități:

a. Determinarea arsenului în sîngele integral. Se va ține seama de faptul că

nivelul arsenului în sînge scade rapid după expunere, putîndu-se însă menține peste limita fiziologică timp de cîteva luni. Valoarea normală la persoanele neexpuse este de 1-4 micrograme/litru. Trebuie să se ia în considerare posibila interferență cu arsenul organic provenit din organismele marine conținute în alimente.

b. Determinarea nivelului arsenului în urină. Se utilizează pentru a calcula cantitatea eliminată de arsen total (anorganic + organic). Dacă se intenționează detectarea doar a arsenului organic, se determină arsenobetaina. În precizarea nivelului de arsen ce provine de la locul de muncă, valoarea arsenobetainei se scade din cifra ce reprezintă arsenul urinar total. Experiența a arătat că, în cazul unei expuneri profesionale joase, este utilă determinarea arsenului urinar anorganic, pe cînd în expunerile mari este recomandabil să se determine atît arsenul anorganic, cît și metaboliții săi (acidul dimetilarsenic și acidul metilarsenic). Este important de reținut faptul că nu există o corelație obligatorie între nivelul arsenului urinar și intensitatea simptomelor clinice.

Nivelul normal al arsenului urinar este de sub 100 micrograme/g creatinină, dar uneori arsenobetaina din alimentele de origine marină poate să crească valoarea arsenuriei totale la niveluri de peste 100 micrograme /g creatinină.

c. Uneori, se determină concentrația arsenului în păr și unghii, dar se precizează dacă metaboliții metilați și compușii metilați nu se regăsesc în fânere. S-au găsit cantități mai mari de arsen la fumători. Valoarea normală a arsenului în păr este de sub 1 mg/kg. Problema termică majoră a analizei arsenului din păr este faptul că nu există posibilitatea de a separa arsenul de proveniență externă (adsorbit de firul de păr) de cel care a fost trecut prin organism.

d. Examenul citologic al sputei – pentru detectarea precoce a cancerului pulmonar la subiecții asimptomatici, recomandat de Ryan.

Tratament

În intoxicația acută pe cale orală se practică cît mai precoce spălătura gastrică și se tratează eventualele tulburări hidroelectrolitice. Concomitent, se începe tratamentul cu BAL (DMP). Lauwerys propune următoarea schemă de tratament cu BAL: 1,5– 3,0 mg /kg corp la fiecare 4 ore, intramuscular, în primele 2 zile. În continuare, de la 12 ore pînă la 10 zile sau pînă cînd se normalizează concentrația de arsen anorganic eliminat prin urină. De remarcat faptul că în acest caz arsenul urinar se găsește sub formă de metaboliți metilați. BAL poate produce fenomene secundare: senzație de arsură la nivelul cavității bucale și al ochilor, constricție toracică, cefalee, creșterea tensiunii arteriale, tahicardie. Alte substanțe chelatoare ce pot fi utilizate în locul BAL sunt: acidul dimercaptopropansulfonic și acidul dimercaptosuccinic.

În vederea prevenirii sechelelor nervoase, se administrează vitamine din grupa B, cu deosebire B₆, în doză de 250-750 mg/zi, per os.

În intoxicația cronică se administrează BAL sau penicilamină (500 mg de 4 ori pe zi, pe cale orală) sau acid dimercaptosuccinic (30 mg /12 kg corp). Se mai indică vitaminele B₁, B₆, iar în caz de anemie macrocitară – vitamina B₁₂. În cazul prezenței unor leziuni cutanate, se aplică unguent cu DMP de 3-10%.

Profilaxie

Limita maximă admisă pentru arsen, conform Normelor Generale de Protecție a Muncii (2002) (20), este de 0,10 mg/m³ aer, cu o valoare-limită pe termen scurt de 0,30 mg/m³ aer. Având în vedere acțiunea cancerigenă a arsenului, NIOSH recomandă concentrații nedetectabile de arsen în atmosfera de muncă – sub 2 pg/m³ aer, ca nivel admis pentru 15 minute.

Se recomandă următoarele măsuri tehnico-organizatorice: ermetizarea proceselor tehnologice, ventilație *per descendum*, interzicerea utilizării coloranților și insecticidelor pe bază de arsen. Măștile se vor utiliza în funcție de concentrația arsenului în aer. Astfel, la concentrații sub 0,5 mg/m³ de aer se vor utiliza măști cu cartuș filtrant, dar la concentrații cuprinse între 5 și 50 mg/m³ se vor folosi măști cu aport de aer din exterior, sub presiune, iar la concentrații deosebit de mari (peste 50 mg/m³) – aparate de respirație autonome.

Examenul medical la angajare în muncă va cuprinde examenul clinic general și examinările paraclinice obișnuite. Contraindicații la angajarea în muncă în condiții de expunere la arsen sunt: bolile cronice hepatice, anemiile cu Ht sub 40% la bărbați și sub 35% la femei, Hb sub 13 g/100 la bărbați și sub 12 g/100 la femei, dermatozele, conjunctivitele, cheratitele, bronhopneumopatiile cronice, astmul bronșic, bolile cronice ale sistemului nervos central și periferic. Controlul medical periodic va cuprinde: examenul clinic general (anual), dozarea arsenului urinar (semestrial).

Suspiciunea de boală profesională se pune în discuție în prezența sindromului de iritație acută sau cronică a conjunctivelor și a căilor respiratorii, ulcerărilor și perforațiilor septului nazal, polinevritelor mixte, hipercheratozei palmo-plantare, dermatozelor, cancerului de piele, de laringe sau de plămâni, semnelor clinice și de laborator de afectare hepatică – arsenuria de peste 100 mg/l sau citologia sputei de gradul IV sau V.

INTOXICAȚIA CU ARSEN HIDROGENAT

Arsenul hidrogenat este un gaz neiritant, mai greu decît aerul, cu miros ușor de usturoi, dar inodor la începutul degajării. Se formează ori de cîte ori arsenul intră în contact cu hidrogenul în stare născîndă.

Sursele de expunere profesională sunt: extragerea metalelor neferoase (zinc, cupru, plumb, stibiu, aur, argint) din minereuri cu conținut de arsen (chiar în cantități mici), atunci cînd acestea vin în contact cu apa (zgura fierbinte formată concentrează cantități mari de arsen, care, venind în contact cu apa, poate degaja cantități semnificative de AsH_3); decaparea cu acizi a unor metale (zinc, plumb, cupru), atunci cînd acestea conțin urme de arsen; acțiunea apei asupra arsenului prezent în zgura rezultată în metalurgia staniului; curățarea rezervoarelor în care s-a păstrat acid sulfuric cu impurități de arsen; funcționarea acumuloarelor fabricate din plăci de plumb care conțin impurități de arsen; șlefuirea obiectelor metalice mici (clanțe de uși, balamale) cu acizi tari ce conțin arsen. Expunerea la risc este posibilă și în industria electronică, în laboratoarele de chimie, cînd se manipulează metale cu conținut de arsen, și la generatoarele de acetilenă, dacă carbidul conține urme de arsen.

Toxicocinetica și toxicodinamica

Arsenul hidrogenat pătrunde în organism numai prin căile respiratorii, fără a provoca leziuni la poarta de intrare, și circulă în sînge predominant legat de hematii. Într-o proporție mică se dizolvă în plasmă.

Mecanismul toxic de bază este blocarea catalazei sangvine, care duce la hemoliză, formarea methemoglobinei, scăderea glutationului, prin acțiunea AsH_3 asupra hematiilor. Este vorba fie de formarea peroxidului de hidrogen, fie de acțiunea asupra pompei sodiu-potasiu. În ambele cazuri se produce distrucția hematiei și apar fenomene de hemoliză. Este cel mai puternic agent hemolitic din mediul industrial.

Arsenul hidrogenat produce leziuni grave în țesutul renal, atît prin mecanismul toxic direct, cît și prin precipitarea hemoglobinei (rezultată din hemoliză) în tubii renali. Se produc leziuni în pereții capilarelor din diferite organe – atît prin acțiunea directă a toxicului, cît și datorită hipoxiei accentuate.

Tabloul clinic are aspectul intoxicației acute sau a celei cronice.

Intoxicația acută are două forme: gravă și ușoară.

1. Intoxicația acută de formă gravă. După o perioadă de latență de 2-24 ore (în funcție de intensitatea expunerii) apar: cefălee, vertij, frisoane (datora-

te hemolizei), vărsături, dureri abdominale, urină roșie (hemoglobinurie), apoi anurie, icter, semnele unei anemii severe (datorate hemolizei masive), iritația căilor aeriene, edem pulmonar acut, hepatosplenomegalie. Moartea se produce prin uremie sau edem pulmonar acut. Expunerea la peste $250 \text{ pg/m}^3 \text{ AsH}_3$ este rapid fatală (chiar în câteva minute), iar expunerea la $25\text{-}50 \text{ pg/m}^3$ produce cu mare probabilitate decesul. Dacă bolnavul supraviețuiește, poate să rămână cu manifestări sechelare neurologice (neuropatie periferică arsenicală) sau renale (insuficiență renală cronică).

2. Forma ușoară a intoxicației acute este rezultatul unei expuneri la concentrații mai mici și se manifestă prin: cefalee, adinamie, halenă cu miros de usturoi, anemie moderată, creșterea nivelului arsenului în urină.

Intoxicația cronică apare în expunerile de lungă durată la concentrații joase. Simptomatologia debutează insidios și se manifestă prin cefalee, amețeli, grețuri, palpitații. Nu sunt obligatorii semnele de hemoliză, dar pot apărea leziuni datorate arsenului anorganic (polineuropatie, cancer).

Examenele de laborator evidențiază bilirubinemie crescută (indirectă), transaminaze serice ușor crescute prin lezare parenchimatosa hepatică moderată, uree serică crescută, acidoză. Analizele din urină evidențiază: arsenurie crescută, hemoglobinurie, albuminurie, cilindrică. Sunt posibile anomalii depistate de ECG.

Diagnosticul diferențial în intoxicația acută se face cu anemiile acute de diferite cauze, toxiiinfecțiile alimentare, hepatitele virale sau toxice, hemoglobinuriile paroxistice, anemiile hemolitice de altă natură (medicamentoase, microbiene, parazitare).

Tratament și profilaxie

Tratamentul intoxicației cu AsH_3 depinde de forma clinică. În intoxicația acută gravă, tratamentul trebuie instituit de urgență și constă în: exsanguinotransfuzie, când nivelul hemoglobinei serice depășește 15 g/100 ml ; asigurarea unei diureze satisfăcătoare; alcalinizarea urinei pentru prevenirea precipitării hemoglobinei în tubii renali. Administrarea BAL sau DMSA are efect slab în intoxicația acută, dar poate avea efect de prevenire a consecințelor tardive ale intoxicației cu arsen.

Se administrează vitamine, perfuzii cu hemisuccinat de hidrocortizon (la nevoie). Trebuie instituit repaus absolut timp de 3-4 săptămâni.

Profilaxia apelează la măsuri tehnico-organizatorice și medicale.

Măsurile tehnico-organizatorice vizează, în principiu, împiedicarea formării arseniului hidrogenat, și anume: evitarea umezirii zgurei fierbinți cu conținut

de arsen (în industria metalurgiei neferoase). Nu se vor trata cu acizi metalele cu conținut de arsen. Se va evita în orice împrejurare contactul dintre hidrogenul în stare incipientă și arsen (chiar în urme).

Instalațiile vor fi perfect etanșezate. În vederea detectării apariției AsH_3 , se vor folosi instalații automate de detectare, cu sisteme de alertă sonoră și vizuale.

În locurile cu risc de formare și degajare a arsenului hidrogenat se vor utiliza măști speciale. În aplicarea măsurilor tehnice se va ține seama de faptul că AsH_3 este un gaz mai greu decât aerul și inodor în anumite împrejurări.

Măsurile medicale constau în examenul medical la angajare în muncă, care, pe lângă examinările generale, cuprinde leucograma și examenul sumar de urină. Controlul medical periodic include: examenul clinic general (anual), hematocritul, hemoglobina, reticulocitele (anual), examenul sumar de urină (anual), TGO, TGP (anual), nivelul creatininei în sînge (anual) și al arsenului în urină (anual).

INTOXICAȚIILE CU FOSFOR

1. Intoxicația profesională cu fosfor elementar

Fosforul (P) este un element esențial în metabolismul energetic al tuturor sistemelor biologice. În natură nu există în stare liberă, doar sub formă de combinații chimice în roci (fosfat tricalcic). Deși a fost izolat în anul 1669, abia în secolul XIX au fost menționate intoxicații accidentale sau în scop criminal, legate de utilizarea pe scară largă a chibriturilor (1).

Se găsește sub cinci forme alotropice: alb, galben, roșu, violet și negru, dar numai fosforul alb, galben și roșu prezintă importanță toxicologică în industrie.

Caracteristicile fizice și chimice

Fosforul alb este solid, transparent, cu aspect ceros, strălucește în întuneric. Se aprinde spontan la $34^{\circ}C$, producînd arsuri, incendii, explozii. Pentru evitarea aprinderii, se păstrează sub apă. Prin expunere la lumină, fosforul alb devine galben, iar prin încălzire la $300^{\circ}C$ se transformă în fosfor roșu, mai puțin toxic.

Expunerea la risc

În industrie, fosforul elementar este convertit în acid fosforic, fosfor hidrogenat, fosfor clorat, fosfor sulfat, fiind astfel utilizat în diferite scopuri. Acidul fosforic este utilizat la fabricarea îngrășămintelor (superfosfat). Fosforul hidrogenat se folosește la fabricarea fosfuri de Zn și Al, dar se poate degaja în cursul fabricării acetilenei din carbura de calciu, care conține fosfuri ca impurități. Este utilizat în producerea explozibililor, a pesticidelor, la fabricarea chibriturilor (azi

se utilizează la fabricarea chibriturilor doar fosforul roșu), în industria de producere a semiconductoarelor (fosfor elementar, fosfor hidrogenat, compuși de fosfor cu clor). Ingestia accidentală sau cu scop suicidal a compușilor cu conținut de fosfor, utilizați pentru focuri de artificii, este o cauză a intoxicațiilor extraprofesionale.

Toxicocinetica

Fosforul este un toxic cumulativ, care pătrunde în organism prin căile respiratorii, tegumente și prin tubul digestiv.

Absorbția inhalatorie este facilitată de faptul că fosforul emite vapori la temperatura obișnuită. Prin tegumente, absorbția se produce în urma arsurilor care pot fi deosebit de profunde și extinse. Absorbția prin tubul digestiv este foarte rar întâlnită în industrie, fiind, de obicei, secundară unor împrejurări accidentale.

Absorbția fosforului are loc prin mecanisme de transport activ transmembranar. O parte circulă prin sânge ca fosfor elementar, iar altă parte se oxidează pînă la acid fosforos și acid fosforic. Se elimină prin urină (sub forma sărurilor alcaline rezultate din acizii fosforos și fosforic), prin sistemul ficat-bilă-intestin, prin aerul expirat și prin transpirație, care capătă un miros de usturoi. Fosforul se elimină lent, iar dacă expunerea continuă, el se acumulează în organism.

Toxicodinamica

Combustia spontană a fosforului produce distrucții extinse la nivelul pielii, ochilor și membranelor. După absorbție, fosforul se comportă ca toxic celular și hematic. Fiind un reductor puternic, interferează cu procesele oxidative celulare și produce hipoxie și tulburări ale contractilității musculare. Interferează cu metabolismul proteinelor și glucidelor, împiedicînd astfel depunerea glicogenului în ficat (steatoză hepatică), iar în cazuri grave provoacă atrofia galbenă a ficatului.

După expuneri îndelungate, fosforul provoacă modificări vasculare endoteliale la nivelul metafizei osoase, cu posibile leziuni, pînă la necroză.

Tabloul clinic

Intoxicația acută este posibilă prin tubul digestiv, căile respiratorii și tegumentare. Intoxicația acută pe cale digestivă este accidentală sau suicidală. Pe parcursul a 12 ore apar grețuri, vărsături, dureri abdominale (datorate leziunilor locale directe). Aspectul fosforescent al conținutului vărsăturilor și aspectul fumuriu al fecalelor sugerează etiologia îmbolnăvirii. După cîteva zile pot apărea semne de insuficiență renală, insuficiență hepatică cu icter, semne de hipocalcemie (teta-

nie la nivelul musculaturii membrelor superioare și inferioare), aritmii cardiace, comă, deces. Cotrău semnaleză posibilitatea apariției anemiei hemolitice.

Contactul masiv al fosforului cu tegumentele produce arsuri de gradele II și III, care se vindecă cu dificultate. Arsurile apar în industrie sau accidental, în condiții extraprofesionale. În timpul ultimului război mondial au apărut arsuri în urma exploziei bombelor incendiare cu fosfor, cauza arsurilor fiind calorică (datorată fosforului aprins) și chimică (prin acidul fosforic rezultat). Aceste arsuri sunt foarte dureroase, profunde, trenante și lasă cicatrice întinse și inestetice. Leziunile tegumentare pot conduce la absorbția unor cantități importante de toxic, cu apariția consecutivă a manifestărilor sistemice de intoxicație.

Inhalarea compușilor de fosfor produce bronhospasm cu tuse, senzație de constricție toracică, wheezing, hemoptizie. În cazurile grave pot apărea semne de pneumonie chimică cu insuficiență respiratorie și fenomene de edem pulmonar acut. Ulterior, pot apărea manifestări sistemice ale intoxicației.

Intoxicația cronică se manifestă prin astenie, insomnie, tulburări dispeptice cu inapetență, grețuri, vărsături, episoade diareice sau diaree cronică, scădere ponderală pînă la cașexie. Pot apărea tulburări de coagulare cu tendință de hemoragii, anemie hipocromă.

Manifestarea caracteristică a intoxicației cronice este osteopatia sistemică, a cărei expresie morfologică tipică este necroza maxilară. Aceasta poate lua formă de supurație locală, abces dentar trenant, fistulizare locală, eliminarea unui sechestrului osos, artrită temporo-mandibulară, extinderea procesului la sinusuri, bolta palatină și baza craniului, cu o posibilă evoluție spre septicemie sau amiloidoză.

Muncitorii expuși la compuși de fosfor pot dezvolta fenomene de bronhopneumopatie cronică obstructivă și bronșită cronică.

Examinările paraclinice în intoxicația acută pot depista: creșterea nivelului enzimelor hepatice, hiperbilirubinemie, leucopenie, hematurie, proteinurie. După inhalare este posibilă apariția hipoxemiei, iar testele funcționale ventilatorii pot evidenția o disfuncție obstructivă sau mixtă cu afectarea capacității de difuziune.

Examenul radiologic pulmonar poate pune în evidență un infiltrat perihilar sau semnele unui edem pulmonar acut. Examenul radiologic al maxilarului evidențiază modificări degenerative, sechestrul osoase, necroză. Se evidențiază creșterea nivelului fosforului total în sânge. În opinia lui Niculescu, determinarea fosfaților din urină nu are valoare diagnostică, avînd în vedere aportul alimentar înalt de fosfor.

Tratament și profilaxie

În caz de arsură, particulele de fosfor se îndepărtează cu o soluție de sulfat de cupru 5%, iar tegumentul se spală cu apă. Îmbrăcămintea contaminată se îndepărtează, apoi se spală cu soluție de bicarbonat de sodiu 5% (pentru neutralizarea acidului fosforic) și se expune intermitent la aer, pentru grăbirea procesului de oxidare a fosforului rămas. Arsurile se debridează sub lavaj continuu cu apă caldă. La necesitate, zona arsă se excizează. După ingestia de fosfor, se va practica lavajul gastric cu apă (5-10 litri), urmat de inducerea vărsăturilor. Hipocalcemia va fi tratată prin administrarea gluconatului de calciu 10%, urmată de monitorizarea strictă a nivelului electroliților și a funcției miocardului.

În intoxicația acută sistemică se tratează intensiv insuficiența hepato-renală.

În intoxicația cronică, se întrerupe expunerea, după care leziunile osoase minime pot să retrocedeze spontan. În necrozele de maxilar se instituie antibioterapie intensivă și precoce. La nevoie, se va efectua rezecția osoasă. Se pot administra preparate de calciu și vitamina D₂.

În ce privește profilaxia, având în vedere gradul înalt de periculozitate, fosforul galben va fi înlocuit cu substanțe mai puțin toxice.

Fosforul va fi manipulat cu extremă precauție. Ca principiu general se vor utiliza numai procedee umede, pentru a evita expunerea accidentală și combustia spontană. Fosforul va fi păstrat sub apă, în locuri izolate, răcoroase, ventilate, departe de agenții oxidanți și razele solare. Procesele tehnologice care implică utilizarea fosforului vor fi mecanizate și etanșizate. Fragmentele de fosfor scăpate vor fi adunate imediat (utilizându-se obligatoriu mănuși) și vor fi reintroduse în apă. Este necesară ventilația locală și generală.

Echipamentul de protecție individuală vizează protejarea tegumentelor, ochilor și căilor respiratorii. Se vor purta costume speciale, ochelari, măști filtrante cu cărbune activat.

Se vor respecta cu strictețe regulile de igienă individuală (spălătul pe mâini și al gurii, baie la sfârșitul schimbului de lucru). Muncitorii vor fi instruiți să se prezinte imediat la stomatolog în caz de acuze dentare, gingivale sau maxilare.

În prezent nu există o metodă eficientă de monitorizare a expunerii la fosfor și la compușii săi. Examenul medical la angajare va exclude de la munca în contact cu fosfor persoanele cu boli cronice ale căilor respiratorii superioare, hepatopatii cronice, nefropatii cronice, hipertiroidie manifestă, ulcer gastroduodenal, colită cronică, stomatite ulcerative, osteopatii cronice, leziuni ale mandibulei.

Controlul medical periodic include: examenul clinic general (anual), hemograma (anual), examenul sumar de urină (anual), TGO, TOP, gama-GT (semestrial), nivelul creatininei în sânge (semestrial), examenul stomatologic la spe-

cialist (din 3 în 3 ani, inclusiv radiografia mandibulei), examenul radiologic pulmonar (după 5 ani de la angajare și apoi din 3 în 3 ani), PFV (anual).

Limita maximă admisă pentru fosforul galben (NGPM-2002) este de 0,05 mg/m³ aer pentru expunere de 8 ore și de 0,15 mg/m³ pentru expunere de 15 minute.

2. Intoxicațiile cu compușii fosforului

- Acidul fosforic (PO_4H_3) este cunoscut și sub denumirile *acid fosforic alb*, *acid ortofosforic* sau *metafosforic*. Este un lichid vâscos, incolor, inodor, care se poate solidifica la temperaturi sub 21°C. Este utilizat la fabricarea produselor din aluminiu, la operațiunile de curățare, polizare și decapare a oțelului, bronzului și cuprului, la sinteza îngrășămintelor agricole și a unor detergenți. Este antioxidant și conservant al produselor din lemn și textile, agent liant în fabricarea cărămizilor refractare. Este utilizat și în sinteza unor produse farmaceutice, sinteza cementului dentar și a cauciucului sintetic. Irită pielea, ochii și, într-o măsură mai mică, căile respiratorii superioare. Nu sunt dovezi că acidul fosforic produce semne de intoxicație cu fosfor.

- Pentaoxidul de fosfor sau anhidrida fosforică (P_2O_5) este o pulbere albă, cristalină. Se produce în cursul arderii fosforului elementar în oxigen sau aer uscat. Are o mare afinitate pentru apă, cu care formează acidul fosforic. Este utilizat ca deshidratant. Este iritant și coroziv pentru piele, ochi și mucoasele căilor respiratorii; poate produce chiar și edem pulmonar acut.

- Pentasulfura de fosfor (P_2S_5) este o substanță de culoare verde-gălbuie, cu miros de ouă clocite. Fînd în contact cu mucoasele umede, dă naștere acidului fosforic și hidrogenului sulfurat. Este utilizată la fabricarea uleiurilor pentru lubrifiere și a chibriturilor. Are acțiune iritantă asupra ochilor, pielii, aparatului respirator, inclusiv cu posibilitatea apariției edemului pulmonar acut tardiv. Din acest motiv, este necesară o strictă supraveghere a intoxicatului timp de câteva zile. Trebuie avută în vedere și posibilitatea apariției simptomelor de intoxicație cu hidrogen sulfurat. OSFIA recomandă LMA – 1 mg/m³ aer pe un schimb de lucru de 8 ore.

- Trisulfura de fosfor (P_4S_3) este o substanță de culoare gălbuie, insolubilă în apă rece, solubilă în solvenți organici și ulciuri. Se aprinde spontan la 100°C. Se utilizează la fabricarea chibriturilor, la prepararea uleiurilor pentru gresaj, ca adeziv și liant pentru asfalt. Irită pielea (dermite eczematiforme la plicile de flexiune) și ochi.

- Triclorura de fosfor (PCl_3) este un lichid incolor care reacționează puternic cu bazele (pericol de explozie și incendiu). În aer umed se descompune

în acid fosforic și acid clorhidric. Se utilizează ca agent clorurant la fabricarea pentaclorurii de fosfor și la operațiuni de acoperiri metalice. Este un puternic iritant al ochilor (conjunctivită dureroasă) și al căilor respiratorii – cu strănut, rinoree, fenomene de bronșită acută cu bronhospasm. După o latență de 6-24 ore, poate apărea edemul pulmonar acut. Simptomele sunt rezultatul acțiunii celor doi acizi tari degajați.

Sunt descrise și forme cronice datorate expunerilor repetate sau îndelungate, manifestate prin cefalee, iritație cronică a mucoaselor, tuse, dispnee de efort, dispnee nocturnă, semne de bronhospasm și emfizem pulmonar. Radiografia poate pune în evidență semne de peribronșită, dar modificările nu sunt progresive și nu duc la fibroză pulmonară chimică.

- Pentaclorura de fosfor este o substanță cristalină albă sau gălbuie, cu miros înțepător. Ca și tricolorura de fosfor, în contact cu apa, produce acid fosforic și acid clorhidric. Simptomatologia este asemănătoare, dar cu efecte iritante mai slabe.

Bibliografie

1. **Kim Y., Lee H., Lee CR, park DU, Yang SS, park II, Lee KY, Lee M., Kim TR., Sohnas, Choys, Lee N., Chung H.K.** Evaluation of lead exposure in workers at secondary lead smelters in South Korea with focus on activity of erythrocyte pyrimidine 5' nucleotidase. *Sci., Total Environ.*, Mar. 286, 2002.
2. **Ossian A., Elena Zugrav, Doina Coloși, Bohm Î., Anca Z.** Niveau de l'exposition biologique au plomb dans la metal lurgic non-ferreuse. Etude sur 600 ouvriers, proceedings of the International Symposium: „Environmetnal Health aspects of lead”. Amsterdam, Oct. 2-6, 1972, p. 715.
3. **D. Bardac, Claudia Muntean, Elena Florescu, R. Bulicrea.** Program de sănătate realizat pe calculator privind investigarea nivelului de expunere la Pb anorganic și impactul stării de sănătate a muncitorilor la Societatea „Some-tra” SA Coșca Mică. *Rev. „Medicina Muncii”*, vol. 47, nr. 12, 1997, p. 897.
4. **Crețeanu H., Ossian A., Tefas L., Barbu Luminița.** Nefrototoxicitatea plumbului și cadmiului în metalurgia neferoasă. *Rev. „Acta Medica”, Transilvania*, nr.3/4, 1998, p. 126.
5. **Crețeanu H., Ossian A.** Expunerea profesională la metale grele. Impactul asupra funcției renale. *Rev. „Clujul Medical”*, vol. LXX, nr. 3, supl. 1997, p. 88.
6. **R.L. Lauwerys.** Toxicologie Industrielle et Intoxications Professionnelles. Troisieme Edition, Masson, 1992.
7. **Fishbein A.** Occupational and Environmental Lead Exposure in: *Environmetnal and Ocupational Medicine*, Second edition, edited by William Row, Boston -Toronto-London, 1992.
8. **Lai I.S., Wu T.N., Liou S.H.** A study of the relationship between ambient lead and blood lead among lead workers miners- *Int. Arch of Occup and Environ Health*, 69 (4): 295-300, 1997.
9. **Caldeira L., Mattos R., Meyer A., Moeeira S.C.** The limits in the applicability of urine delta aminolevulinic acid determination as the screening test in the evaluation of Occupational lead Poisoning. *Xadernos de Sande Publica* 16(1): 225-30, 2000 Ian-Mar.
10. **C.B. Datol, Jane L, Mc Cammon, R.E., Hoffman, R.C. Baron.** Blood Lead Levels in Radiator Repair workers in Colorado *J.O.E.M.* Vol. 39, nr. 1, january 1997.
11. **Dikeman R., Aquilar-Madrid G., Smith T., Suarez-Perez C.A.** Placitelly G.M., Hu H., Hernandez-Avila M. Lead exposure in Mexican radiator repair workers, *Brit. J.Ind. Med.* Mar, 2002, p. 41.

12. **S. Gyorfı, Al. Dienes.** Simptomele clinice ale copiilor expuși plumbului anorganic într-un centru de olărit. Rev. „Medicina Muncii”, voi. 50, nr. 1-2, 2000.
13. **Niculescu T.** Manual de patologie profesională. Ed. Medicală, București, 1985.
14. **Karita K., Shinozaki T., Yano E., Amaei N.** Blood lead levels in copper smelter workers in Japa. *Industrial Health*, 38 (1) 57-61, 2000.
15. **Lanphear B.P., Hornung R., Ho M., Howard C.R., Eberle S., Knaut K.** Environmental lead exposure during early childhood. *J. Pediatr.*, 2002, Ian., 140: 40-7.
16. **Mahram M., Mousavinasab N., Dinmohamboi H.** Effect of living in lead mining area on grown. *J. Pediatr.*, 74 (6) 555-9, Jun. 2007.
17. **Sprie Wald B.M., Rascu A., Schaller K.H.** Lead induced anaemia due to traditional Indian medicine a case report. *Occup and. Environ. Medicine*, 56: 582-3, Apr. 1999.
18. **Jongnarangsin K., Mukherjee S., Bauer MA.** An unusual cause of recurrent abdominal pain *American Journal of Gastroenterology*. 94 (12) 620-2, Dec. 1999.
19. **Dona A., Dourakis S. Papadimitropoulos.** Flour contamination as a source of lead intoxication. *Journal of Toxicology - Chemical Toxicology*, 37 (1) 109-12, 1999.
20. **Lanthois M., Valii M., Jouglard J.** Lead poisoning in adults. Experience of the Poison Control Center of Marseille from 1993 to 2000. *Presse Med.*, Dec. 2001.
21. **M. Nanulescu, A. Chișu, Lidia Cucu, I. Suci, A. Ossian.** Intoxicație colectivă cu plumb de origine alimentară. Rev. „Pediatria”, vol. XXIX, nr. 4, 1980, p. 349.
22. **Hwan Y.H., Chang C.W., Chang K.Y., Chang H.L. Hanhz.** Using structural equation model to explore occupational lead exposure pathways. *Sci. Total, Environ.* Feb. 2002.
23. **M.L. Riess, J.K. Haly.** Lead poisoning in an adult, lead mobilization by pregnancy. *Gen. Intern. Med.* 22 (8): 1212-5 Aug., 2007.
24. **LU L., Lin G., Wang Q.** Assessment of erythrocyte pyridine 5-nucleotidase test for screening of occupational, lead poisoning. *Chinese Medical Journal* 80(4):283-6, Apr. 2000.
25. **Fracasson M., Perbellini L., Solda S., Talamini G., Frances Chatti.** Lead induced DNA strand breaks in lymphocytes of exposed workers: role of reactive oxygen species and protein kinase. Mar., 2002, 515 p.
26. **Tefas L.** Metabolismul unor micro- și macroelemente (cupru, zinc,

magneziu, calciu) în expunerea profesională la metale grele. Teză de doctorat, UMF Cluj-Napoca, 1997 (conducător științific Ossian Aurel).

27. Tefas L., Ossian A., Ionuț R., Orbai R., Barbu Luminița, Șerban G. Tulburări ale metabolismului calciului și magneziului în expunerea profesională la plumb. Rev. „Clujul Medical”, vol. LXIX, nr. 3, 1996, p. 356.

28. Victory V., Miller C.R., Shi-Ya Zhu, Goyer R.A. Effect of different levels and periods of lead exposure on tissue levels and excretion of lead, zinc and calcium in the rat, *Fundam. And Appl Toxicol.* 8, 506-516, 1987.

29. Anca Z., Ossian A., Kovacs A., Ivănescu G. Concentrația Pb, Zn, Cu din sângele și creierul de șobolan tratat cu Pb. Rev. „Igienă”, vol. XXXVII, nr. 5, 1988.

30. Conterato G.M., Augusti Pr., Somacal S., Einsteld L., Sobieski R., Torres J.R., Emanuelli T. Effect of lead acetate on cytosolic thioredoxin reductase activity and oxidative stress parameters in rat kidneys. *Basic. Clin. Pharmacol. Toxicol.* 101(2):96-100, Aug. 2007.

31. Gurer H., Ozgunes F.L., Saygin E., Ercal N. Antioxidant effect of taurine against lead-induced oxidative stress, *Arch. Environ. Contam. Toxicol.*, Nov. 2001, 41 p.

32. Moreira E.G., Rosa G. Antioxidant defense in rats brain regions after developmental lead exposure. *Toxicology*, Dec. 2001, 169 p.

33. Cocîrlă A., Ossian A., Olinici Liana. Efectul expunerii profesionale la plumb anorganic asupra activității pseudocolinesterazei. Rev. „Igienă. Medicina Muncii Sociale”, nr. 4, 1988.

34. Codace A., Rădulescu I.C., Caroli P. Porfiriile. Biochimie clinică. Ed. Medicală, București, 1970.

35. Goyer R.A. Toxic effects of metals. în Cassaret and Doull's Toxicology, Klassen CD. McGraw-Hill Ed. New-York, 1996, p. 691.

36. Khalil-Manesch, Gonick H.C, Cohen AH. Experimental model for lead nephropathy I continuous high dose lead administration. *Kidney International* 41, 1992, p. 1192-1203.

37. Khalil Manesch, Gonick H.G., Conen An. Experimental model for lead nephropathy III. Continuous low level lead administration. *Archives of Environmental Health* 48, 1993, p. 271-277.

38. It Ghorbe F., Boujelbene M., Makni-Ayadi F., Guermazi F., Kam-mount A., Murat I., Croute F., Soleihayoup J.P., Feki et all. Effect of chronic lead exposure on kidney function in male and female rats: determination of a lead exposure biomarker, *Arch. Physiol. Biochem.* Dec. 2001, 109 p.

39. Ossian A. Proteinuria în expunerea profesională la plumb. Rev. „Viața Medicală”.

40. Ministerul Muncii și Protecției Sociale, Ministerul Sănătății și Familiei. Legea protecției muncii nr.90/1996, art. 29.

41. **Desoille H., Scherrer J., Truhaut R.** *Precis de Medecine du Travail*, 1992.

42. **Laureys R.** *Toxicologie industrielle et intoxications professionnelles*. Ed. „Masson”, 1992.

43. **Lee Scott Newman.** Occupational illness. *The New England Journal of Medicine*, 1995. Oct., p. 1128-1134.

44. **Manu P., Niculescu T.** *Practica medicinei muncii*. Ed. Medicală, București, 1979.

45. International labor Conference – Recommendation 194. Recommendation concerning the list of Occupational Diseases and the Recording and notification of occupational accidents and diseases adopted by the Conference at its ninetieth session. Geneva, 20 June 2002.

46. The Commission of the European Union - Commission Recommendation of 19 September 2003 concerning the European schedule of occupational diseases. Official Journal of the European Union. 25.IX. 2003, L238/24-L238/34.