

УДК 613.62:616.099

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0586.17.7.2021.244587>

Ткачишин В.С.

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

Інтоксикація бензолом

Резюме. Бензол є представником групи ароматичних вуглеводнів і належить до групи кров'яних отрут, що викликають пригнічення кістковомозкового кровотворення з розвитком гіпопластичної або апластичної анемії. При впливі бензолу можуть розвиватися гострі та хронічні інтоксикації. У виробничих умовах проникнення бензолу і його гомологів в організм людини можливе через легені і неушкоджену шкіру. Симптоматика змін нервової системи і кістковомозкового кровотворення при гострому і хронічному впливі бензолу розрізняється. Гостра інтоксикація проявляється симптоматикою ураження центральної нервової системи із явищами загальних мозкових порушень, аналогічних до отруєння речовинами, що мають наркотичні властивості. Хронічна інтоксикація розвивається повільно, непомітно для хворого і характеризується ураженням кісткового мозку з порушенням процесів утворення клітин крові. Атиповою формою хронічної бензолної інтоксикації є розвиток бензолного лейкозу. Тому бензол відноситься до групи промислових канцерогенів. Типові форми гострої і хронічної бензолної інтоксикації неважко розпізнати. Для встановлення діагнозу бензолної інтоксикації насамперед необхідно мати дані, що підтверджують контакт хворого з бензолом. Важливе значення мають повторні дослідження периферичної крові, пункція кісткового мозку. Специфічних антидотів при бензолній інтоксикації немає. Проводиться симптоматичне лікування. Тому важливе значення має профілактика розвитку бензолної інтоксикації на виробництві до стадії виникнення глибоких необоротних порушень.

Ключові слова: бензол; гостра та хронічна інтоксикація; клінічні прояви; анемія; порушення кістковомозкового кровотворення; канцероген; лейкоз

Вступ

Бензол є представником групи ароматичних вуглеводнів і належить до групи кров'яних отрут, що викликають пригнічення кістковомозкового кровотворення з розвитком гіпо- або апластичної анемії. Аналогічно впливають на організм людини і його гомологи (толуол або метилбензол, ксилол, стирол). Введення радикалів у бензолне кільце часто змінює токсикологічні характеристики похідних бензолу. Хлорпохідні бензолу і його гомологи в цілому мають більш виражений подразнюючий вплив на слизові оболонки ока та дихальних шляхів і менш виражений вплив на систему крові і кровотворення. Аміно- та нітропохідні бензолу будуть розглядатися в окремій статті, оскільки мають значні відмінності від бензолу у їх впливі на організм людини.

У промисловості бензол використовується як розріджувач і розчинник фарб, смол, лаків, для виготовлення низки синтетичних продуктів. Дана група речовин є вибухонебезпечною, тому з них виготовляють вибухівку. Із дихлорбензолу, при зіткненні його парів

з полум'ям, утворюється бойова отруйна речовина фосген (COCl_2):



Бензол (C_6H_6) — рухлива, безбарвна, летка рідина зі специфічним ароматичним запахом (звідси назва — ароматичні вуглеводні). Гранично допустима концентрація бензолу становить 20 мг/м³. Легко розчиняється в спирті, ефірах, жирах, ліпідах і погано — у воді. З повітрям в об'ємній концентрації 1,5–8 % утворює вибухонебезпечну суміш.

При впливі бензолу можуть розвиватися гострі і хронічні інтоксикації [1, 2].

У виробничих умовах проникнення бензолу і його гомологів в організм людини можливе через легені і неушкоджену шкіру. При розвитку гострих інтоксикацій за короткочасного впливу бензол може бути виявлений у крові, мозку, печінці, наднирниках. При хронічному впливі на організм значна частина бензолу виявляється в жировій тканині і кістковому мозку.

© «Медицина невідкладних станів» / «Emergency Medicine» («Medicina neotložnyh состоânj»), 2021

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2021

Для кореспонденції: Ткачишин Володимир Степанович, доктор медичних наук, професор кафедри пропедевтики внутрішньої медицини, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, бул. Т. Шевченка, 13, м. Київ, 02000, Україна; e-mail: tkachishin@i.ua; контактний телефон: +38 (097) 255-14-72.

For correspondence: Volodymyr Tkachishin, MD, PhD, Professor at the Department of propaedeutics internal medicine, Bogomolets National Medical University, T. Shevchenko boulevard, 13, Kyiv, 02000, Ukraine; e-mail: tkachishin@i.ua; contact phone: +38 (097) 255-14-72.

Частина бензолу швидко виводиться з організму в незміненому вигляді через легені з повітрям, що викидається. Частина бензолу зазнає метаболізму в організмі за ланцюгом наведених реакцій: бензол (окиснення) → фенол, дифенол → гідрокінон → пірокатехін, оксигідрокінон → муконова кислота + SH-амінокислоти = меркаптурові кислоти + глюкуронова кислота → парні сполуки (виводяться з сечею).

Патогенез

Бензол при однократному інтенсивному впливі на організм людини з розвитком гострої інтоксикації призводить до ураження центральної нервової системи (ЦНС) і незначних проявів зі сторони системи крові і кровотворення. Найбільш тяжкі форми ураження ЦНС спостерігаються при гострих інтоксикаціях внаслідок прямого токсичного впливу бензолу на цю структуру. Зміни, що виникають у ЦНС за первинного впливу бензолу, в свою чергу, можуть рефлекторно впливати і на регуляцію кровотворення. Зокрема, короточасний лейкоцитоз у периферичній крові в таких випадках може бути віднесений до так званого перерозподільного лейкоцитозу внаслідок порушень центральної регуляції системи кровотворення.

Бензол, при тривалому його впливі на організм з розвитком хронічної інтоксикації, є отрутою політропної дії, але викликає переважно ураження кісткового мозку і ЦНС. При цьому реалізуються патогенетичні механізми, наведені у табл. 1.

Патологоанатомічна картина

При гострій інтоксикації бензолом виявляють застійне повнокров'я у головному мозку і внутрішніх органах (в легенях, плеврі, епікарді, очеревині, слизовій оболонці шлунково-кишкового тракту), а також точкові крововиливи в них.

При хронічній інтоксикації бензолом спостерігаються крововиливи в шкіру, слизові і серозні оболонки, внутрішні органи, м'які мозкові оболонки, речовину великих півкуль мозку, його шлуночки, мозочок на фоні підвищеної проникності стінок кровоносних

судин. Виявляються різке загальне недокрів'я, периваскулярний склероз.

Кістковий мозок слизеподібної консистенції, жовто-рожевого кольору. Мікроскопічно виявляють гіпоплазію кісткового мозку, рідше — атрофію й аплазію. Іноді зберігаються вогнища кровотворення з вираженою гіперплазією кісткового мозку, що часто мають лейкоемічний характер.

Селезінка зменшена, з явищами гемосидерозу. Печінка незначно збільшена, з явищами жирової дистрофії, гемосидерозу, склерозу проміжної тканини, інфільтраціями з лімфоїдних і плазматичних клітин. У нирках дистрофічні зміни епітелію звивистих каналців.

Клінічна картина

Симптоматика змін НС і кістковомозкового кровотворення при гострому і хронічному впливі бензолу розрізняється.

Гостра інтоксикація проявляється симптоматикою ураження ЦНС із явищами загальних мозкових порушень, аналогічних до отруєння речовинами, що мають наркотичні властивості.

При легкому ступені гострої інтоксикації бензолом потерпілі знаходяться в стані легкої ейфорії. З'являються загальна слабкість, запаморочення, шум у вухах, головний біль, нудота, блювання, похитування при ходьбі. Усі зазначені явища нестійкі і повністю зникають протягом декількох годин після припинення контакту з токсичними речовинами.

При гострій інтоксикації середньої тяжкості на фоні наведених вище симптомів спостерігається неадекватна поведінка, занепокоєння, з'являється блідість шкірних покривів, знижується температура тіла, збільшується частота дихання, спостерігаються розлади серцево-судинної діяльності: частий, слабкого наповнення пульс, зниження артеріального тиску (АТ). Виявляють м'язові посмикування, тонічні і клонічні судоми, розширення зіниць, повну втрату свідомості, коматозний стан. Можливе повне одужання, іноді залишаються стійкі функціональні порушення нервової системи у вигляді астеновегетативного синдрому.

Таблиця 1. Механізми впливу й ефекти бензолу при його тривалому впливі на організм людини і розвитку хронічної інтоксикації

Механізм впливу	Ефект
Безпосередній прямий токсичний вплив бензолу на стовбурові (поліпотентні) клітини кісткового мозку	Пригнічення трьох ростків кровотворення (лейкопоетичного, мегакаріоцитарного та еритропоетичного)
Дефіцит сірковмісних амінокислот	Порушення процесів синтезу білків, дезоксирибонуклеїнової та рибонуклеїнової кислот, а також мітозу клітин в процесі кістковомозкового кровотворення
Зниження вмісту вітамінів групи В (В ₆ , В ₁₂)	Пригнічення дозрівання цитоплазми і прискорення дозрівання ядра клітин в процесі кістковомозкового кровотворення
Зниження вмісту вітаміну С	Порушення процесів згортання крові і підвищення проникності стінок капілярів
Безпосередній вплив бензолу і продуктів його перетворення в організмі на мітоз і хромосомний апарат кровотворних клітин	Розвиток неопластичних процесів у кістковому мозку з виникненням бензолних лейкозів
Безпосередній вплив бензолу на ЦНС	Розвиток нейродистрофічного симптомокомплексу

При тяжкому ступені гострої інтоксикації бензолом настає майже миттєва втрата свідомості, розвиток токсичної коми, що супроводжується зупинкою дихання внаслідок паралічу дихального центра.

Зміни в крові виявляються лише у вигляді помірно короткочасного лейкоцитозу.

Хронічна інтоксикація розвивається повільно, непомітно для хворого, і тільки при ретельному його обстеженні з проведенням цілеспрямованого дослідження крові вдається виявити початкові ознаки захворювання. Клінічна картина хронічної бензольної інтоксикації характеризується розвитком таких синдромів:

1. **Астеновегетативний синдром** — характеризується підвищеним виснаженням коркової діяльності. Пацієнта можуть турбувати загальне нездужання, слабкість, швидка стомлюваність, головний біль без певної локалізації, запаморочення. Об'єктивно спостерігається тремтіння пальців витягнутих рук, яскравий червоний дермографізм, гіпергідроз кистей, лабільність пульсу й АТ.

2. **Астеноневротичний синдром** — характеризується порушенням ритму сну, підвищеною дратівливістю.

3. **Больовий синдром** — проявляється болями в епігастральній ділянці, кістках, особливо трубчастих. При перкусії кісток також виявляють болочість.

4. **Геморагічний синдром** — розвивається на фоні тромбоцитопенії і проявляється підвищеною кровоточивістю ясен, носовими і матковими кровотечами (гіперполіменорея), спонтанними синцями на шкірі, крововиливами різної величини.

Додатковими факторами, що сприяють підвищеній кровоточивості, є порушення балансу вітаміну С, зниження активності системи згортання крові, посилення фібринолізу внаслідок якісної неповноцінності тромбоцитів.

Об'єктивно позитивні симптоми щипка і джгута. При прогресуванні патологічного процесу симптоми стають різко позитивними, з'являються множинні петехіальні висипання.

5. **Диспептичний синдром** — розвивається внаслідок порушення центральної регуляції діяльності органів травлення. Має місце втрата апетиту, печія, нудота, блювання.

6. **Анемічний синдром** — характеризується зниженням вмісту еритроцитів і гемоглобіну в периферичній крові. Пацієнти скаржаться на шум у голові, серцебиття. Спостерігається блідість шкірних покривів і видимих слизових оболонок, прослуховується функціональний систолічний шум над верхівкою серця.

Гіпо- та апластична анемія, викликана впливом бензолу, характеризується не лише зменшенням кількості еритроцитів, але й появою макроцитів, зниженням рівня гемоглобіну при нормальному або підвищеному кольоровому показнику.

7. **Цитопенічний синдром** — виникає на фоні розвитку гіпопластичного процесу в кістковому мозку, що супроводжується зниженням кількості формених елементів.

Типова форма хронічної бензольної інтоксикації характеризується послідовним ураженням спочатку

лейкопоетичної, потім мегакаріоцитарної і в останню чергу — еритропоетичної функції кістковомозкового кровотворення. Це проявляється зниженням кількості лейкоцитів, тромбоцитів та еритроцитів у периферичній крові.

Появі лейкопенії передують нетривалий період нестійкого помірного лейкоцитозу, що, ймовірно, пов'язане з первинним стимулюючим впливом бензолу на кровотворну систему. Лейкопенія в таких хворих супроводжується абсолютним зниженням кількості нейтрофілів і відносним лімфоцитозом.

8. **Поліневритичний синдром** — перебігає з переважним ураженням чутливих і вегетативних волокон. Спостерігається головним чином в осіб, які у процесі роботи систематично контактують руками з бензолом. Клінічно цей синдром проявляється болями і парестезією, зниженням шкірної температури і поверхневої чутливості рук за поліневритичним типом, гіпергідрозом і набряклістю пальців рук.

9. **Синдром токсичної енцефалопатії** — супроводжується мікроорганічною симптоматикою з екстрапірамідним гіперкінезом і нейроциркуляторними розладами. У клінічній картині виникають психотичні стани, знижуються увага і пам'ять, швидко виснажується коркова діяльність, з'являються загальмованість коркових процесів, виражені судинні розлади та непритомні стани.

10. **Розвиток синдрому фунікулярного мієлозу** — свідчить про ураження спинного мозку. При цьому з'являються слабкість і болі в ногах, порушується координація рухів, знижуються глибока м'язова чутливість і рефлекси на нижніх кінцівках (у першу чергу — ахіловий рефлекс).

11. **Виразково-некротичний синдром** — зумовлений зниженням гранулоцитарного бар'єра. Утворюються виразки на слизових оболонках, зони некрозу, виникають септичні стани.

При хронічній інтоксикації бензолом зміни в деяких органах і системах в основному мають функціональний характер і зумовлені первинним ураженням ЦНС і кістковомозкового кровотворення.

Ураження печінки характеризується розвитком жирової дистрофії, що супроводжується появою болю у правому підребер'ї. Розміри печінки помірно збільшені, порушується її функція, у сироватці крові переважають грубодисперсні фракції білка.

На ранніх стадіях розвитку хронічної бензольної інтоксикації відмічається гіперсекреція слинних (гіперсаливація) і шлункових залоз. Кількість шлункового соку збільшується поряд зі зниженням кислотності і перетравлюючих властивостей. При тяжкій інтоксикації функція цих залоз пригнічується. Функція підшлункової залози підвищується незалежно від ступеня тяжкості інтоксикації.

Зі сторони серцево-судинної системи спостерігаються тахікардія, зниження АТ і периферичного опору. Виявляють гіпертрофію серця, з'являється систолічний шум на верхівці.

Для хворих із хронічною бензольною інтоксикацією характерна схильність до повноти.

У жінок можливе порушення оваріально-менструального циклу (скорочення міжменструального періоду, більш тривалі та рясні менструації).

За тяжкістю перебігу хронічна бензолна інтоксикація поділяється на легку, середню і виражену.

Легкий ступінь характеризується розвитком астеновегетативного та астеноневротичного синдромів. У периферичній крові нестійка лейкопенія (лейкоцитів до $4,0 \cdot 10^9/\text{л}$), зменшення кількості нейтрофілів, помірний ретикулоцитоз.

За хронічної інтоксикації середнього ступеня з'являється геморагічний, анемічний синдром, збільшується печінка. У периферичній крові — лейкопенія (лейкоцитів до $3,0\text{--}3,5 \cdot 10^9/\text{л}$), ретикулоцитоз, помірна макроцитарна анемія, тромбоцитопенія (тромбоцитів до $100,0\text{--}120,0 \cdot 10^9/\text{л}$), подовження часу кровотечі (до 6–10 хв за Дюке), підвищення швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ).

Виразений ступінь характеризується більшою інтенсивністю проявів попередніх синдромів з приєднанням токсичної енцефалопатії, фунікулярного мієлозу та виразково-некротичних процесів. З'являються явища ішемії міокарда, АТ знижується. У периферичній крові — лейкопенія (лейкоцитів до $0,7\text{--}2,0 \cdot 10^9/\text{л}$), нейтропенія, відносний лімфоцитоз, тромбоцитопенія (тромбоцитів до $50 \cdot 10^9/\text{л}$), гіперхромна анемія з різким зниженням кількості еритроцитів. ШОЕ підвищена до 50–70 мм/год. Час кровотечі значно подовжений, індекс ретракції згустку різко знижений.

Крім типової можуть зустрічатися й атипів форми хронічної бензолної інтоксикації — ізольована гіпо- або апластична анемія, ізольований геморагічний синдром, бензолний агранулоцитоз, бензолний лейкоз.

Виникнення бензолного лейкозу пояснюється тим, що поряд із гіпопластичними процесами в кістковому мозку при інтоксикації бензолом можуть розвиватися і мієлопроліферативні. Бензолний лейкоз може мати продромальний період, що характеризується всіма ознаками початкових проявів хронічної бензолної інтоксикації, може виникати без попередніх змін у периферичній крові, а також може розвиватися через декілька років після припинення контакту з бензолом. За клінічною картиною гострі бензолні лейкози можуть бути віднесені до гострого мієлобластного лейкозу і гострого еритромієлозу (еритролейкозу), а також до недиференційованих форм. Хронічні лейкози, зумовлені впливом бензолу, за клінічною картиною найчастіше можуть бути віднесені до хронічного мієлолейкозу, значно рідше — до хронічного лімфолейкозу й еритроїмії.

Прогноз при хронічній бензолній інтоксикації сприятливий лише при встановленні діагнозу на ранніх етапах розвитку захворювання, припиненні контакту з бензолом і проведенні відповідного адекватного лікування. Прогноз несприятливий, якщо в клінічній картині інтоксикації спостерігаються швидко прогресуюча аплазія кісткового мозку (за даними біопсії), наявність масивних кровотеч (носові, шлунково-киш-

кові, маткові тощо), що не піддаються лікуванню, розвиток лейкозу, приєднання інфекційного процесу (ангіна, пневмонія, абсцеси тощо).

Діагноз

Типові форми гострої і хронічної бензолної інтоксикації неважко розпізнати.

Для встановлення діагнозу бензолної інтоксикації насамперед необхідно мати дані, що підтверджують контакт хворого з бензолом. Важливе значення мають повторні дослідження периферичної крові, пункція кісткового мозку.

Лікування

Специфічних антидотів при бензолній інтоксикації немає.

При гострій інтоксикації необхідно негайно вивести потерпілого із зони ураження, забезпечити йому спокій, не допускати переохолодження. Збудженим хворим призначають седативні засоби (препарати брому, валеріани тощо), за показаннями — внутрішньовенне вливання глюкози з аскорбіновою кислотою, серцево-судинні засоби (кофеїн, камфора, кордіамін, строфантин). Цитітон і штучна вентиляція легень показані при зупинці дихання.

При хронічній інтоксикації залежно від клінічних проявів та тяжкості перебігу захворювання показане застосування таких методів лікування:

1. Загальнозміцнювальне: вітамінотерапія (вітаміни групи В і вітамін С), перебування хворого на свіжому повітрі, повноцінне харчування.
2. Седативні засоби.
3. Стимулятори лейкопоезу (натрію нуклеїнат, лейкоген, пентоксил).
4. Глюкокортикостероїди.
5. Трансфузії цільної крові, лейкоцитарної, еритроцитарної, тромбоцитарної маси.
6. Антигеморагічні та гемостатичні засоби.
7. Трансплантація кісткового мозку.
8. Антибактеріальні препарати.

Експертиза працездатності

При гострій інтоксикації бензолом тривалість тимчасової непрацездатності становить при відсутності залишкових явищ від 3 до 15 днів. Після повного одужання потерпілі можуть повернутися до колишньої роботи. Якщо після перенесеної гострої інтоксикації, особливо тяжкої форми, спостерігаються залишкові явища у вигляді стійких функціональних порушень з боку ЦНС, терміни тимчасової непрацездатності можуть бути більш тривалими. При наявності ознак органічних розладів зі сторони ЦНС хворі залежно від ступеня проявів ураження мають потребу в раціональному працевлаштуванні поза контактом з токсичними речовинами і направленні на медико-соціальну експертну комісію (МСЕК) для встановлення відповідної групи інвалідності з професійного захворювання.

При виявленні ознак хронічної інтоксикації бензолом контакт хворих з речовинами, що впливають на кровотворення, протипоказаний. У цих випадках ре-

комендується раціональне працевлаштування на роботах, не пов'язаних із впливом бензолу і його гомологів. Працездатність зберігається.

Працездатність хворих з бензольною інтоксикацією середньої тяжкості знижена. Їм протипоказана робота в контакт з токсичними речовинами, фізичним перенапруженням, переохолодженням. При наявності виражених геморагічних проявів, анемії вони можуть бути непрацездатними. Таких хворих варто направляти на МСЕК для встановлення групи інвалідності з професійного захворювання.

При тяжких стадіях хронічної бензольної інтоксикації хворі, як правило, непрацездатні, часто при вираженій клінічній симптоматиці мають потребу в сторонньому догляді.

Профілактика

У попередженні розвитку бензольної інтоксикації, виявленні ранніх форм захворювання, у своєчасному проведенні лікувальних і профілактичних заходів найбільш важливе значення мають попередні і періодичні медичні огляди.

Попередні при прийомі на роботу і періодичні медичні огляди повинні проводитися відповідно до

чинного наказу МОЗ України № 246 від 21 травня 2007 року, п. 1.35 «Вуглеводні ароматичні: бензол та його похідні (толуол, ксилол, стирол, етилбензол, діетилбензол тощо)» додатку 4 до пункту 2.6 «Порядок проведення медичних оглядів працівників певних категорій».

Згідно з цим переліком бензол належить до категорії промислових канцерогенів.

Конфлікт інтересів. Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

Список літератури

1. Ігнат'єв О.М., Мацегора Н.А., Ярмула К.А., Панюта О.І., Ямілова Т.М., Брянська Т.П., Шухтін В.В. Професійні отруєння ароматичними вуглеводнями. Режим доступу: http://herald.com.ua/2013/02_11/Ignatev.htm

2. Ткачишин В.С. Професійні хвороби. К.: Інформаційно-аналітичне агентство, 2011. С. 491-499.

Отримано/Received 19.09.2021

Рецензовано/Revised 01.10.2021

Прийнято до друку/Accepted 05.10.2021 ■

V.S. Tkachyshyn

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Benzene poisoning

Abstract. Benzene is a member of the aromatic hydrocarbon group and belongs to the group of blood poisons that cause inhibition of bone marrow hematopoiesis with the development of hypoplastic or aplastic anemia. The benzene can result in acute and chronic intoxication. Under industrial conditions, the penetration of benzene and its homologues into the human body is possible through the lungs and intact skin. The symptoms of changes in the nervous system and bone marrow hematopoiesis in acute and chronic exposure to benzene are different. Acute intoxication manifests itself with symptoms of damage to the central nervous system with the phenomena of general brain disorders, similar to poisoning with substances with narcotic properties. Chronic intoxication develops slowly, unnoticed by the patient, and is characterized by bone marrow damage with impaired blood cell formation. An atypical form

of chronic benzene intoxication is the development of benzene leukemia. Therefore, benzene belongs to the group of industrial carcinogens. Typical forms of acute and chronic benzene intoxication are easy to recognize. To establish the diagnosis of benzene intoxication, it is necessary at first to have data confirming the patient's contact with benzene. Repeated studies of peripheral blood, bone marrow puncture are important. There are no specific antidotes for benzene intoxication. Symptomatic treatment is performed only. Therefore, it is important to prevent the development of benzene intoxication in the workplace before the stage of deep irreversible disorders.

Keywords: benzene; acute and chronic intoxication; clinical manifestation; anemia; disorders of the bone marrow hematopoiesis; carcinogen; leukemia