

Účinky chemických látek na organismus

1. Úvod:

Průmyslová toxikologie studuje účinky chemických látek na organismus pracovníků.

Chemická škodlivina – chemická látka, která při proniknutí do organismu nebo při kontaktu s ním může vyvolat jeho poškození.

Jed – látka způsobující otravu v malých nebo opakovaně malých dávkách. Zvláště nebezpečné jedy, ostatní jedy, omamné látky – definováno Nařízením vlády.

Účinek látky – výsledek procesu vzájemného působení látky a organismu. Účinek závisí na dávce, expozici, stavu organismu a na dalších okolnostech.

Expozice – vystavení organismu působení škodlivým účinkům látky. Nejčastější branou vstupu chemických škodlivin (plyny, páry, aerosoly) v pracovním prostředí je dýchací ústrojí. V průmyslu většinou expozice smíšená, chronická s jednou převažující cestou vstupu.

Nejvyšší přípustné koncentrace – NPK–P – takové koncentrace plynů, par a aerosolů chemických škodlivin v ovzduší, které dle současných poznatků nevyvolají poškození zdraví. NPK je kompromisem mezi zdravotnickými požadavky (optimalizace pracovního prostředí) a ekonomickými možnostmi.

Osud látky v organismu zahrnuje příjem, vstřebávání, transport, distribuci, biotransformaci a vylučování látky a jejích metabolitů z organismu. Jde tedy o veškeré fyzikální a chemické děje, kterými látka prochází od vstupu až po vyloučení z organismu.

Biotransformace je soubor chemických přeměn, kterým přijatá látka podléhá v organismu. Projde-li látka v organismu chemickou přeměnou, dojde v její molekule buď k přerušení existující kovalentní vazby nebo ke vzniku nové vazby či ke změně mocenství atomu (iontu). Produktem biotransformačních reakcí je metabolit.

2. Účinky chemických látek

Toxické látky mohou zasahovat celý organismus nebo poškozovat pouze některé orgány, tkáň, buňky. Existuje rozdílná vnímavost k chemické škodlivině mezi živočišnými druhy i uvnitř jednoho druhu.

Obecné dělení látek do skupin podle účinku:

dráždivé

alergenní

mutagenní

teratogenní

karcinogenní

systemové – neurotoxické
hepatotoxické
nefrotoxické
hematotoxické

A **Dráždivé účinky:** místní poškození kontaktních tkání

- silné kyseliny a zásady, anorganické kyseliny, silné zásady, látky primárně dráždivé kůži (akutní, chronická iritační dermatitida, při dlouhodobém působení i alergické kontaktní dermatitidy, plynné látky, páry - dráždí dýchací ústrojí i spojivky a oční rohovku

B **Alergenní účinky:**

Alergie je imunitní reakce (primárně obranná reakce organismu), která má nepříznivé důsledky pro organismus. Alergeny jsou látky antigenní povahy - bílkoviny, polysacharidy, lipidy, nebo hapteny – např. Ni, Cr, Be. Kontaktní alergeny (textilní vlákna přírodní i umělá, zvířecí prachy, plísňe, kvasinky apod.) u precitlivělých osob vyvolávají ekzémy různého typu.

C **Mutagenní účinky:**

Mutace je náhle vzniklá, neusměrněná a trvalá změna vlastností nebo znaků organismu podmíněná změnou genetického materiálu buňky. Faktory vyvolávající mutace - mutageny. Mutace v pohlavních buňkách - gametické, v ostatních buňkách - somatické. Mutovaná buňka může být eliminována, nebo opravena reparačními mechanismy, nebo u postiženého jedince může vzniknout buněčný klon s pozměněnou genetickou informací.

Podle mechanismu vzniku a úrovně na které mutace působí se dělí na:

- **genové mutace** – vznikají změnou pořadí nukleotidů v molekule DNA, postihující jednotlivé geny. Změna pořadí AK v NK, následuje např. změna syntézy enzymu. Největší riziko z hlediska genetické zátěže populace.
- **chromozomové mutace** (aberrace) – postihují celý blok genů na více chromozomech, Vzniknou zlomem chromozomu nebo ztrátou části chromozomu. Mohou vést k aktivaci onkogenů.
- **genomové mutace** – změnou počtu chromozomů v buňce ovlivňují genetickou informaci. Neslučitelné s dalším vývojem nebo vážné poškození (m. Down)

Mutace zasahují významně do života organismu:

Gametické mutace jsou příčinou spontánních potratů, snížené plodnosti svých nositelů, ovlivňují negativně vývoj postižených potomků.

Somatické mutace u postiženého mohou iniciovat nádorový proces nebo přispívají ke snížené funkci orgánů a tkání i k urychlenému stárnutí celého organismu, postihne-li zárodek během intrauterinního života, výsledkem je smrt zárodku nebo malformace orgánů, končetin apod. Dochází k překrývání účinku mutagenního a karcinogenního.

D **Teratogenní účinky:**

Zásah zevního faktoru během intrauterinního vývoje ovlivní proces dělení a diferenciaci buněk - hrubé malformace orgánové, skeletu, i funkční. Není zde změna genotypu ani přenos do dalších generací.

E Karcinogenní účinky:

Somatická mutace vzniklá u dospělého jedince může vést k indukci nádorového procesu. Existuje úzký vztah mezi mutagenezí a karcinogenezí, společným jevem je mutace. V počátečních fázích procesu se ještě mohou příznivě uplatnit reparační mechanismy nebo imunitní systém.

Genotoxické látky s pozdními účinky (mutagenní, teratogenní, karcinogenní) jsou všudypřítomné a je proto třeba maximálně snižovat jejich výskyt v prostředí a zejména profesionální expozici – nádorová onemocnění i počet vrozených vývojových vad a spontánních abortů má vzestupnou tendenci.

Významné genotoxické látky:

polycyklické aromatické uhlovodíky – benzyren, naftylamin, benzidin

rozpouštědla – tetrachlormetan, chloroform

pesticidy – DDT, aldrin

vinylchlorid, nitrosaminy, některé kovy – Cr, Ni, As a jejich sloučeniny, aflatoxiny
produkované plísní *Aspergillus flavus*.

F Systémové účinky:

Podle místa působení lze toxické látky dělit na látky s místními a systémovými účinky. Místní účinky vznikají v místě prvního kontaktu látky s organismem (kůže, spojivky, sliznice dutiny ústní, plíce). Většina látek vykazuje systémový účinek - vzniká po vstřebání a distribuci látky v organismu. Klíčovou roli v distribuci, biotransformaci a vylučování toxických látek hrají játra a ledviny, proto jsou kritickými orgány pro mnohé toxické látky. Postiženy jsou nejčastěji **nervový systém, následuje oběhový, krevní a krvetvorný systém, játra, ledviny, plíce a kůže**. Rovněž orgány s vysokou mitotickou aktivitou (sliznice střev, gonády, kostní dřev) bývají výrazně poškozeny. Toxický účinek závisí na koncentraci látky v místě působení a citlivosti orgánu (tkáně). Biotransformací v játrech se většinou toxické látky mění na méně toxické či netoxické metabolity, ale existují i výjimky.

1. neurotoxické účinky:

- velké rozdíly v citlivosti jednotlivých částí NS jsou dány anatomickými, fyziologickými a biochemickými zvláštnostmi neuronů, axonů a podpůrných struktur. Hematoencefalická bariéra do jisté míry brání vstupu toxických látek
- k poškození buněk NS dochází přímo působením toxické látky nebo sekundárně, např. účinkem anoxie (neurony)
- poruchy nervového systému, včetně poruch psychických a změn v chování jsou průvodními symptomy téměř každé akutní otravy, často provází i otravy chronické

Podle primárně toxického účinku dělíme neurotoxické látky na:

- látky způsobující anoxii: projevem je encefalopatie. Příklad: oxid uhelnatý, kyanové sloučeniny, z léků barbituráty.
- Látky poškozující selektivně v CNS i PNS. Trietylcín, olovo, thalium, telur.
- Látky vyvolávající periferní axonopatii: včetně sensorických neuropatií: etanol, akrylamid, sirouhlík, organofosfáty, n-hexan
- Látky poškozující primárně buněčné tělo neuronu: alkylsloučeniny rtuti
- Látky poškozující neuromuskulární spojení -synapse: DDT, olovo

- Látky způsobující lokalizované poškození CNS: -specifické poškození určité anatomické oblasti CNS kvůli vysoké afinitě k toxické látce dané krevním zásobením nebo výhradní biochemickou specializací oblasti: př.: DDT, alkylsloučeniny rtuti, mangan
- Látky působící více mechanismy: olovo, alkylrtuť, mangan

2. Hepatotoxické účinky:

Probíhá zde biotransformace, významná vylučovací schopnost žluči.

- přímé toxické poškození jater: po akutní expozici může být selhání jater až smrt, při chronické expozici cirhóza. PŘ: tetrachlormetan, některé insekticidy, etanol, fosfor, měď, železo, haloethan, řada léků.
- Imunitně zprostředkované toxické poškození jater: po opakované expozici některým látkám, s latencí, nekróza hepatocytů, fibrotizace tkáně. PŘ: Haloethan, dinitrofenol, analgetika, antibiotika, hormony. Onemocnění jater, jejich poškození vlivem alkoholu či infekce zvyšuje jejich citlivost k působení toxických látek.
- expozice monomerům vinylchloridů, nitrosaminů, polyhalogenovaných uhlovodíků, organochlorových pesticidů, barvivům auraminu, p-aminobenzenu, podezření na karcinogenitu je i u trichlorethylenu, mykotoxinů.

3. Nefrotoxické účinky:

Postižení ledvin vlivem toxických látek je časté a dochází k závažným poruchám jejich funkce. Toxická látka se krví rychle dostává do ledvin. Glomerulární filtrace látky je snížena vazbou na krevní bílkoviny (k primárnímu poškození tubulů nedochází –s výjimkou kadmia). Při další pasáži tubuly se látka koncentruje, což zvyšuje možnost jejího toxického působení. Poškození horní části nefronu vede k projevům nefrózy, v dolní části k projevům intersticiální nefritidy. Toxické působení látek na ledviny je dále ovlivněno věkem, snížením průtoku krve ledvinami a celkovým onemocněním (DM, hypertenze, ateroskleróza). Snížení funkce ledvin vlivem různých onemocnění významně zvyšuje toxicitu některých látek.

K poškození ledvin dochází přímým působením na buňky ledvin nebo imunitním mechanismem po určité době latence.

Projevem poškození ledvin je oligurie až anurie, snížená schopnost koncentrace moči se ztrátou solí a tekutin, ztráta specifických aminokyselin, těžká ztráta bílkovin (nefrotický syndrom), většinou na projevů urémie.

Významný nefrotický účinek mají: trichlormetan (chloroform, tetrachlormetan, nitroestery (nitroglycerin, nitroglykol). Ke vzniku nádorů vede expozice polycyklickým uhlovodíkům, 3metyl cholentrenu, benzo -a- pyrenu, naftylaminu, 4 aminodifenolu, dimetylnitrosaminům, benzidinu.

4. Hematotoxické účinky:

Krevní buňky i buňky kostní dřeně jsou k působení některých toxických látek velmi citlivé. Vyšší citlivost je u dětí a u starších osob.

Hematologické syndromy dělíme do 2 skupin:

1. hematologické změny jsou určující a stálou složkou onemocnění (současně bývají postiženy i jiné orgány): akutní otrava arsenovodíkem (hemolýza, poškození ledvin), anilinem, nitrobenzenem, dalšími amino a nitroderiváty (methemoglobinemie, Heinzova tělíska v erythrocytech a hemolýza), otrava olovem (biochemické poruchy

syntézy hemu, hypochromní anémie, poškození nervové soustavy), otrava benzenem (dřeňový útlum, leukemie)

- v klinickém obraze převládá poškození jiného orgánu, hematologické změny jsou sekundární a nepravidelné: př: chronická otrava trinitrotoluenem

Chemické škodliviny vyvolávají následující hematologické změny:

- změny objemu cirkulující krve (hemokoncentrace z dehydratace) – u akutních otrav
- změny krevních elementů:
 - o erytrocyty: polyglobulie (expozice oxidu uhelnatému, kobaltu, manganu)
anémie (arsenovodíkem, aromatické amino, nitroderiváty – anilin, nitrobenzen), autoimunitní hemolýza
dyshemopoeza (olovo)
aplazie (benzen)
změny krevního barviva, hemu: vznik karbonylhemoglobinu (expozice oxidu uhelnatému), vznik methemoglobinu (dusitany, dusičné estery, aromatické amino a nitro deriváty), změny bílkovinné složky: vznik Heinzových tělísek - aromatické amino a nitro deriváty)
 - o leukocyty: leukocytóza – reaktivní při akutní otravě oxidem uhelnatým, organickými rozpouštědly
leukopenie – periferní (autoimunitní reakce na různé sloučeniny),
- dřeňové – panmyelopatie z přímého poškození (benzen, trinitrotoluen), autoimunitní, hemoblastóza - benzen
 - o trombocyty – trombocytopenie stejné povahy jako leukopenie
- hemoragické diatézy – při trombocytopenii. Mohou vznikat i sekundárně při poškození jater.

3. Měření a hodnocení expozice škodlivým látkám

Zaměstnavatel je povinen hodnotit a omezovat rizika v pracovním prostředí (určení zdroje škodlivin, stupně nebezpečnosti látek, délku a typ expozice, porovnání expozice s limity a výsledky vyšetření). Překročení limitů na pracovišti znamená, že zde mohou být expozice, převyšující přípustné riziko poškození zdraví. Po tomto zjištění následují opatření směřující ke snížení koncentrace škodliviny, pokud nejsou možná, je práce zařazena mezi rizikové, provádí se náhradní opatření (OOPP, režim) a kontroly zdravotního stavu prostřednictvím preventivních prohlídek zaměstnanců. Prevence směřuje k eliminaci používání nebezpečných látek nebo alespoň jejich náhradě méně nebezpečnými, ke snižování expozice technicky, technologicky a organizačně, k vyloučení osob s vysokým rizikem poškození zdraví .

Ke zjištění expozice škodlivinám v pracovním prostředí se využívá měření koncentrace škodlivin v pracovním ovzduší (chemická analýza ovzduší) spolu se zjišťováním koncentrace škodliviny nebo metabolitu v biologickém materiálu pracovníka (nejčastěji v moči nebo vydechané vzduchu) a doplňujících informací (o rozložení koncentrace škodliviny v ovzduší pracovního místa v prostoru a čase, o fyzické zátěži pracovníka během výkonu práce, o osudu látky v organismu).

Chemická analýza ovzduší pracoviště: jedná se o měření velmi nízkých hladin chemických látek v ovzduší (stopová měření). Měření musí odrážet dlouhodobou hladinu chemických látek i krátkodobé výkyvy hodnot.

Výstup z měření koncentrace škodlivin musí být použitelný pro rozhodnutí o překročení či nepřekročení závazné hygienické normy.

Nejvyšší přípustné koncentrace

Používají se v hygienických oborech při preventivním i běžném dozoru jako norma pro pracovní ovzduší. Vyhlašuje je hlavní hygienik, jsou navrhovány na základě zkušeností ze sledování vztahů mezi koncentrací látky v ovzduší a zdravotním stavem exponovaných pracovníků i přejímáním aktuálních vědeckých poznatků.

NPK–P průměrné: nesmějí být překročeny v celosměnovém průměru pracovní směny
mezní: koncentrace, které nesmějí být překročeny vůbec (2-5násobek NPK–P).

NPK-P platí pro 8 hodinovou pracovní dobu, s možnými korekcemi pro delší pracovní směny či vyšší fyzickou náročnost práce. Udávají se v mg/m³.

Přípustné expoziční limity – PEL: celosměnově časově vážené průměry koncentrací látek v pracovním ovzduší, které ani při celoživotní profesionální expozici neohrozí zdraví, pracovní schopnost ani výkonnost pracovníka.

Hodnoty NPK-P a PEL jsou uvedeny v příloze NV o ochraně zdraví zaměstnanců. U látek, které je nemají stanoveny předpisem, se postupuje podle legislativy EU, odborného doporučení Státního zdravotního ústavu nebo hygienické služby (OOVZ).

Biologické expoziční testy - BET:

V expozičním testu stanovujeme koncentraci chemické škodliviny nebo jejího metabolitu v biologickém materiálu, především v tělesných tekutinách. Určujeme tak stupeň zatížení exponovaného organismu chemickou látkou. Prokáže-li biologický test přítomnost chemické látky, lze předpokládat profesionální expozici (při současném vyloučení expozice neprofesní), je možno posoudit velikosti této expozice a případné zdravotní riziko.

V praxi se nejčastěji používá vyšetření moči, krve nebo vydechovaného vzduchu, méně slin, stolice, vlasů. Pro vypracování BET je třeba znát detailně metabolismus látky u člověka, cesty vstupu a kinetiku vylučování z organismu – proto BET existují jen pro malé množství chemických látek.

Expoziční testy stanovují v biologickém materiálu

- **přímo chemickou škodlivinu** – Hg, Pb, fluoridy v moči nebo Pb, CO v krvi
- **přímý metabolit škodliviny** (v moči mandelát při expozici styrenu, benzenu, hippurát při expozici toluenu, fenol při expozici benzenu)
- **biologický účinek vyvolaný přítomností dané škodliviny v organismu** (u osob exponovaných olovu se stanovuje delta-aminolevulát nebo koproporfyrin v moči, aktivita 5-aminolevulátdehydratázy v krvi, u osob exponovaných organofosfátovým a karbamátovým insekticidům se stanovuje aktivita acetylcholinesterázy v krvi)
- **mobilizační testy** – pro kovy, např. Pb: principem je zvýšené vylučování kovu močí po podání komplexotvorné látky

Rozvíjí se i biologický monitoring u expozice mutagenům a karcinogenům – cytogenetickou analýzou periferní krve se hodnotí změny počtu chromozomálních aberací.

Hodnocení BET:

Výsledky BET se porovnávají s **biologickými limity** (referenční hodnoty, udávající takové velikosti expozice, o kterých za současného stavu vědeckého poznání předpokládáme, že neohrožuje zdraví exponovaných osob).

BET podlimitní = vyhovující

Překročení limitu u kolektivu = závažné hygienické závady v pracovním prostředí – zjistiť příčinu, zopakovat vyšetření, zakročit na ochranu exponovaných - vyřazením z rizika nebo zkrácením expozice

Překročení limitu u jednotlivce = pátrat po odlišných činnostech, dodržování technologie, mimopracovní expozici, mimořádné vnímavosti těchto osob. Objasnit pracovníkovi riziko, při známkách intoxikace jej převést na nerizikové pracoviště.