

Ryszard Andrzejak<sup>1</sup>  
Rafał Poręba<sup>1</sup>  
Arkadiusz Derkacz<sup>2</sup>

## WPŁYW PRZEWLEKŁEGO ZATRUCIA OŁOWIEM NA PARAMETRY ZMIENNOŚCI RYTMU SERCA

THE INFLUENCE OF CHRONIC LEAD POISONING ON HEART RATE VARIABILITY PARAMETERS

<sup>1</sup> Z Kliniki Chorób Wewnętrznych, Zawodowych i Nadciśnienia Tętniczego

<sup>2</sup> Z Kliniki Kardiologii

Akademii Medycznej we Wrocławiu

### STRESZCZENIE

**Wstęp.** Jednym z mechanizmów wpływu przewlekłej ekspozycji na ołów jest dysregulacja układu autonomicznego. Analiza HRV jest przydatną, nieinwazyjną metodą oceniającą układ autonomiczny. Celem pracy była ocena HRV u osób zawodowo narażonych na działanie ołowiu. **Material i metody.** Badania wykonano u 43 hutników i 43 zdrowych mężczyzn dobranych na zasadzie doboru indywidualnego. U wszystkich badanych mężczyzn przeprowadzono 24-godzinne monitorowanie EKG metodą Holtera. **Wyniki.** Analiza czasowa HRV w obserwacji całodobowej oraz dla dziennej aktywności (6:00–22:00) i snu nocnego (22:00–6:00) wykazała, że parametr pNN50, który może być uznany za wskaźnik napięcia nerwu błędnego, był znacząco mniejszy u hutników w porównaniu ze zdrowymi mężczyznami ( $p < 0,05$ ). Większość parametrów czasowych i spektralnych HRV ocenianych w 15-minutowych przedziałach czasu dnia i nocy w grupie mężczyzn zawodowo narażonych na działanie ołowiu była mniejsza niż w grupie kontrolnej ( $p < 0,05$ ). **Wnioski.** U hutników HRV jest mniejsza niż u zdrowych mężczyzn, co wynika raczej ze zmniejszonego napięcia układu przywspółczulnego niż ze zwiększonego napięcia układu współczulnego. Med. Pr. 2004; 55 (2): 139–144

SŁOWA KLUCZOWE: ołów, zmienność rytmu serca (HRV), autonomiczny układ nerwowy

### ABSTRACT

**Background:** The dysfunction of the autonomic nervous system is one of the effects of chronic exposure to lead. Heart rate variability (HRV) is a non-invasive method used to estimate the autonomic system. The aim of the study was to estimate HRV in people occupationally exposed to lead. **Materials and Methods:** The study group included 43 copper-smelters and 43 healthy subjects matched individually. A 24-hour ECG Holter monitoring was performed in all men. **Results:** The HRV time analysis in a 24-hour observation, as well as for daily activities (6:00–22:00) and nocturnal sleep (22:00–6:00) showed that pNN50 parameter, an estimator of the vagus nerve function, was significantly lower in copper-smelters than in healthy subjects ( $p < 0.05$ ). The majority of time and spectral HRV parameters, estimated at 15-min intervals during day- and night-time in the group of lead exposed men, were lower than in the control group ( $p < 0.05$ ). **Conclusions:** In subjects occupationally exposed to lead, HRV is lower than in healthy men, which results rather from the decreased parasympathetic than from the increased sympathetic activity. Med Pr 2004; 55 (2): 139–144

KEY WORDS: lead, heart rate variability (HRV), autonomic nervous system

Adres autorów: Pasteura 4, 50-367 Wrocław, e-mail: sogood@poczta.onet.pl

Nadesłano: 20.05.2003

Zatwierdzono: 3.03.2004

© 2004, Instytut Medycyny Pracy im. prof. J. Nofera w Łodzi

## WSTĘP

Ołów, najbardziej rozpowszechniony w przyrodzie metal ciężki, powoduje uszkodzenie wielu narządów i układów w organizmie, zarówno w wyniku ostrego zatrucia jak i przewlekłej ekspozycji. Obecnie uważa się, że nie istnieje poziom progowy dla toksycznego działania ołowiu i że metal ten, w zakresie nawet bardzo niskich stężeń we krwi, może oddziaływać niekorzystnie, szczególnie na młode organizmy. Znany jest wpływ dużych dawek ołowiu na ośrodkowy i obwodowy układ nerwowy (1). Ołów zwalnia przewodnictwo nerwowe, wpływa na homeostazę wapnia i jest inhibitorem wielu enzymów (2). Bardzo istotne, zwłaszcza w wypadku przewlekłej ekspozycji, są zmiany stwierdzane w układzie krążenia. Przedłużająca się, znaczna ekspozycja na ołów może powodować miażdżycę i nadciśnienie tętnicze. Miażdżycorodne działanie ołowiu, sugerowane w badaniach epidemiologicznych i klinicznych, może zachodzić poprzez wpływ na zaburzenia gospodarki lipidowej (3,4) oraz zmniejszanie aktywności enzymów antyoksydacyjnych (5,6). Nadal dyskutowane są także następstwa ekspozycji na działanie małych dawek ołowiu. Badania epidemiologiczne, kliniczne i doświadczalne na zwierzętach dowodzą, że ołów

powoduje nadciśnienie tętnicze (7,8,9). Mechanizmy hipertensyjnego działania są różne. Wiadomo, że ołów oddziałuje na centralną (10) i obwodową regulację ciśnienia tętniczego przez układ nerwowy (11), mechanizmy regulacji hormonalnej, szczególnie układ renina-angiotensyna (12) i reaktywność ściany naczyń krwionośnych na czynniki presyjne (13).

Jednym z dyskutowanych mechanizmów wpływu przewlekłej ekspozycji na ołów jest dysregulacja układu autonomicznego. Jej efektem są między innymi zaburzenia zmienności rytmu serca wynikające z zachwiania równowagi pomiędzy aktywnością współczulnej i przywspółczulnej części układu autonomicznego. Przyjmuje się, że nieprawidłowa zmienność rytmu serca, występuje w wielu schorzeniach układu krążenia i należy traktować ją jako niekorzystny czynnik prognostyczny (14,15). Analiza zmienności rytmu serca (HRV; heart rate variability) jest przydatną, nieinwazyjną metodą w badaniach oceniających układ autonomiczny (16). W pracy podjęto próbę oceny zaburzeń układu wegetatywnego, analizując zmienność rytmu serca u osób poddanych przewlekłej ekspozycji na ołów.

Celem pracy była ocena stopnia zmienności rytmu serca (HRV) u mężczyzn (hutników) zawodowo narażonych na działanie ołowiu.

## MATERIAŁ I METODY

Badania wykonano u 43 mężczyzn (średni wiek:  $49,8 \pm 10,9$  lat), pracujących w hucie miedzi na stanowiskach bezpośrednio związanych z działaniem metali ciężkich, przede wszystkim ołowiu, to jest na wydziale metalurgicznym i przygotowania wsadu (wytapiacz metali, rafiniarz, konwertorowy). Staż pracy na tych stanowiskach wynosił od 10 do 24 lat (średnio  $17,5 \pm 7,2$ ). Średnie stężenie ołowiu (Pb) we krwi w tej grupie wynosiło  $468,31 \pm 86,38 \mu\text{g/l}$ , kwasu deltaaminolewulinowego (ALA) w moczu:  $4,27 \pm 1,38 \text{ mg/l}$  oraz wolnych protoporfiryn erytrocytarnych (FEP):  $36,81 \pm 5,45 \mu\text{g/dl}$ . Wyniki odnoszono do grupy 43 zdrowych mężczyzn (wiek:  $51,3 \pm 9,5$  lat) wyselekcjonowanych na zasadzie doboru indywidualnego, po uwzględnieniu takich czynników, jak wiek, palenie tytoniu, masa ciała oraz gospodarka lipidowa. W efekcie obie grupy nie różniły się znamienne pod względem wymienionych czynników. Do grupy kontrolnej dobierano pracowników fizycznych, aby zarówno charakter pracy, jak i wykonywane czynności zawodowe były podobne w obu grupach. Taki dobór grupy kontrolnej umożliwił wykluczenie ewentualnego wpływu na zmienność rytmu serca środowiskowych czynników zakłócających. Ze względu na zmianowy charakter pracy, występujący u części badanych hutników oraz znaczny wysiłek fizyczny związany z wykonywaniem pracy, ocenę HRV przeprowadzono po minimum 10-dniowym okresie wyłączenia z zajęć zawodowych.

Do badań zakwalifikowano tylko takich mężczyzn (zarówno hutników jak i mężczyzn z grupy kontrolnej), u których w oparciu o badania kliniczne oraz badania laboratoryjne wykluczono współistnienie chorób układu krążenia, metabolicznych i neurologicznych, które mogłyby mieć wpływ na ocenianą zmienność rytmu serca. Do badań nie zakwalifikowano też osób z zaburzeniami rytmu przekraczającymi więcej niż 10 procent ewolucji w zapisie holterowskim EKG.

U wszystkich mężczyzn wykonano 24-godzinne monitorowanie holterowskie EKG na taśmie magnetofonowej rejestratorem trzykanałowym MR 45, analizę obrazu EKG przeprowadzono w systemie Optima Jet firmy Oxford. Badani prowadzili normalną aktywność, a wykonywane czynności notowali w dzienniczkach, podając również godziny snu nocnego. Badanych pouczono, aby na czas rejestracji przestrzegali ustalonych godzin aktywności dziennej i odpoczynku nocnego. Dla właściwego przygotowania EKG do dalszej analizy edycje zapisu automatycznego zweryfikowano wizualnie. Zapis poddano ocenie czasowej, obejmującej całodobową rejestrację, oddzielnie godziny dziennej aktywności (6:00–22:00) i odpoczynku nocnego (22:00–6:00) oraz 15-minutowe przedziały czasu z dnia i nocy. Analizę spektralną dokonano w tych samych 15-minutowych fragmentach zapisu EKG z godzin dziennych oraz nocnych.

W analizie czasowej uwzględniono wskaźniki obliczane na podstawie oceny czasu trwania kolejnych odstępów RR rytmu serca (mRR, SDNN, SDNNi, SDANN) oraz określane na podstawie analizy różnic pomiędzy kolejnymi odstępami RR (rMSSD, pNN50) (17). Definicje i skróty badanych wskaźników podano w tabeli 1.

Analizę spektralną, ze względu na łatwość badania krótkich fragmentów czasowych, przeprowadzono przy użyciu opcji autoregresji, uwzględniając powszechnie przyjęty podział widma na przedziały o następujących zakresach częstotliwości: ultraniskie częstotliwości (ULF) do  $0,0033 \text{ Hz}$ , bardzo niskie częstotliwości (VLF) od  $0,0033 \text{ Hz}$  do  $0,04 \text{ Hz}$ , niskie częstotliwości (LF) od  $0,04 \text{ Hz}$  do  $0,15 \text{ Hz}$ , wysokie częstotliwości (HF) od  $0,15 \text{ Hz}$  do  $0,4 \text{ Hz}$  oraz stosunek LF:HF (B, balans) (18).

Stężenia ołowiu (Pb) we krwi pełnej oznaczono metodą bezpłomieniową w kuwecie grafitowej przy użyciu spektrometru absorpcji atomowej PU-9100 firmy Philips. Kwas deltaaminolewulinowy (ALA) w moczu oznaczany był metodą spektrofotometryczną (19). Wolne protoporfiryny erytrocytarne (FEP) oznaczano wg Piomellego i wsp. (20) metodą fluorymetryczną na fluorymetrze firmy Perkin-Elmer.

**Tabela 1.** Definicje i skróty wskaźników czasowej analizy zmienności rytmu serca  
**Table 1.** Definitions and abbreviations of time-domain analysis of heart rate variability

Wskaźnik Parameter	Definicja Definition
mRR	Średnia ze wszystkich odstępów RR rytmu zatokowego Mean of all RR intervals
SDNN	Odchylenie standardowe od średniej ze wszystkich odstępów zatokowych Standard deviation of all normal RR intervals (NN)
SDANN	Odchylenie standardowe od średniej wartości RR w kolejnych 5-minutowych przedziałach Standard deviation from the mean NN values at consecutive 5 min intervals
SDNNi	Średnia z odchyłeń standardowych w kolejnych 5-minutowych przedziałach Mean of standard deviations at consecutive 5 min intervals
rMSSD	Pierwiastek kwadratowy ze średniej sumy kwadratów różnic między kolejnymi odstępami RR Root mean square successive difference
pNN50	Odsetek różnic między kolejnymi odstępami RR przekraczających 50 ms Percent of differences between adjacent NN intervals greater than 50 ms

Analiza statystyczna została przeprowadzona w oparciu o program komputerowy STATISTICA 6.0 (StatSoft Polska, Kraków). Badane parametry porównywane były, ze względu na niespełnienie założenia normalności rozkładu zmiennych, za pomocą nieparametrycznego testu Kolmogorova-Smirnova. Korelacje między zmiennymi wyznaczano w oparciu o współczynnik korelacji „R” Spearmana. Za istotne statystycznie przyjmowano wartości dla  $p < 0,05$ . Badane parametry przedstawiono w postaci średnich ( $\bar{x}$ ) i ich odchyłeń standardowych (SD).

## WYNIKI

Badane grupy mężczyzn nie różniły się istotnie statystycznie podstawowymi parametrami ocenianymi w badaniu holterowskim (tabela 2). Jednoogniskowe, przedwczesne pobudzenia komorowe stwierdzono u 27 hutników (62,8%) i 24 mężczyzn z grupy kontrolnej (55,8%). W tym u 2 osób zawodowo narażonych na działanie ołowiu (4,6%) i u 2 osób z grupy kontrolnej (4,6%) występowały pary przedwczesnych pobudzeń komorowych (klasa 4A wg Lowna). Natomiast u pozostałych mężczyzn zaobserwowano jedynie niegroźne komorowe zaburzenia rytmu serca, mieszczące się w klasie 1A wg Lowna. Nie stwierdzono innych komorowych zaburzeń rytmu serca (pobudzenia wielogniskowe, salwy pobudzeń, pobudzenia R/T i częstoskurcze komorowe). Pojedyncze nadkomorowe pobudzenia przedwczesne występowały u 40 hutników (93,0%) i 41 mężczyzn z grupy kontrolnej (95,3%). Krótkotrwały częstoskurcz nadkomorowy stwierdzono u 2 mężczyzn zawodowo narażonych na działanie ołowiu (4,6%) i 3 mężczyzn z grupy kontrolnej (7,0%). Różnice pomiędzy badanymi grupami mężczyzn w ilości występowania zaburzeń rytmu serca nie były znamienne statystycznie.

Porównując pomiędzy sobą parametry analizy czasowej HRV w obserwacji 24-godzinnej w obu zbadanych grupach nie wykazano istotnych różnic statystycznych. Jedynie parametr pNN50 był znamienne mniejszy u osób zawodowo narażonych na działanie ołowiu w porównaniu do mężczyzn z grupy kontrolnej ( $p < 0,001$ ), (tabela 3).

Porównując parametry czasowej analizy HRV obliczone dla dziennej aktywności i godzin nocnych w obu zbadanych grupach wykazano, że jedynie pNN50 był istotnie statystycznie mniejszy u hutników w czasie dnia ( $p < 0,05$ ) i w godzinach nocnych ( $p < 0,001$ ) w porównaniu do grupy mężczyzn zdrowych (tabela 4).

Analizując parametry czasowe zmienności rytmu serca w 15-minutowych fragmentach dziennej aktywności i w 15-minutowych fragmentach snu nocnego stwierdzono istotnie statystycznie mniejsze wartości badanych parametrów w grupie osób zawodowo narażonych na ołów w porównaniu z grupą kontrolną. Jedynie parametr mRR nie różnił się znamienne statystycznie w obu badanych grupach (tabela 5).

U osób zawodowo narażonych na działanie ołowiu wszystkie wskaźniki częstotliwościowej analizy HRV były istotnie statystycznie mniejsze w porównaniu z grupą zdrowych mężczyzn zarówno w czasie dnia, jak i w nocy, przy statystycznie niezmiennym stosunku LF:HF (tabela 6).

**Tabela 2.** Parametry oceniane w 24-godzinym monitorowaniu EKG metodą Holtera w grupie hutników i w grupie kontrolnej. Wyniki są podane jako średnia  $\pm$  odchylenie standardowe  
**Table 2.** Estimated parameters of 24-hours ECG-Holter monitoring in copper-smelters and controls. Results are given as mean  $\pm$  standard deviation

	Hutnicy Copper-smelters	Grupa kontrolna Controls
Średnia częstość serca/min Mean heart rate/min	65,84 $\pm$ 28,26	62,35 $\pm$ 25,69
Maksymalna częstość serca/min Maximal heart rate/min	122,93 $\pm$ 64,12	116,82 $\pm$ 63,18
Minimalna częstość serca/min Minimal heart rate/min	50,73 $\pm$ 11,09	47,21 $\pm$ 19,02

**Tabela 3.** Analiza czasowa HRV w obserwacji 24-godzinnej u mężczyzn zawodowo narażonych na działanie ołowiu i mężczyzn zdrowych. Wyniki są podane jako średnia  $\pm$  odchylenie standardowe  
**Table 3.** Time-domain analysis of HRV in 24-hour observation in men occupationally exposed to lead and healthy subjects. Results are given as mean  $\pm$  standard deviation

	Hutnicy Copper-smelters	Grupa kontrolna Controls	p
mRR (ms)	856,36 $\pm$ 127,27	834,71 $\pm$ 106,28	ns
SDNN (ms)	142,72 $\pm$ 36,43	153,56 $\pm$ 51,72	ns
SDNNi (ms)	78,12 $\pm$ 31,69	85,25 $\pm$ 34,67	ns
SDANN (ms)	104,73 $\pm$ 27,85	116,34 $\pm$ 51,18	ns
rMSSD (ms)	77,54 $\pm$ 37,58	88,43 $\pm$ 52,33	ns
pNN50 (%)	9,02 $\pm$ 6,77	17,36 $\pm$ 11,27	$p < 0,001$

p	- istotność statystyczna; ns - nieistotny statystycznie.
p	- statistical significance; ns - non-significant.
mRR	- średnia ze wszystkich odstępów RR rytmu zatokowego.
mRR	- mean of RR.
SDNN	- odchylenie standardowe od średniej ze wszystkich odstępów zatokowych.
SDNN	- standard deviation of all normal RR intervals.
SDANN	- odchylenie standardowe od średniej wartości RR w kolejnych 5-minutowych przedziałach.
SDANN	- standard deviation of 5 min means of NN intervals.
SDNNi	- średnia z odchyłeń standardowych w kolejnych 5-minutowych przedziałach.
SDNNi	- mean of 5 min standard deviation of NN interval durations.
rMSSD	- pierwiastek kwadratowy ze średniej sumy kwadratów różnic między kolejnymi odstępami RR.
rMSSD	- root mean square successive difference.
pNN50	- odsetek różnic między kolejnymi odstępami RR przekraczających 50 ms.
pNN50	- percent of differences between adjacent normal RR intervals greater than 50 ms.

Nie wykazano istnienia jakiegokolwiek korelacji między wskaźnikami toksykologicznymi (stężeniem ołowiu we krwi, kwasu deltaaminolewulinowego w moczu oraz protoporfiryn erytrocytarnych) a żadnym z badanych parametrów zarówno analizy czasowej jak i spektralnej HRV. W ocenie zależności wieku z analizowanymi parametrami zmienności rytmu serca stwierdzono, że wraz z wiekiem zmniejsza się zmienność rytmu serca, napięcie układu współczulnego i przywspółczulnego. Dotyczyło to jednak obu badanych grup mężczyzn.

**Tabela 4.** Analiza czasowa HRV w czasie dziennej aktywności (6:00–22:00) oraz w czasie snu nocnego (22:00–6:00) u mężczyzn zawodowo narażonych na działanie ołowiu i mężczyzn zdrowych. Wyniki są podane jako średnia ± odchylenie standardowe

**Table 4.** Time-domain analysis of HRV during daily activity (6:00–22:00) and during nocturnal sleep (22:00–6:00) in men occupationally exposed to lead and healthy subjects. Results are given as mean ± standard deviation

	6:00–22:00		p	22:00–6:00		P
	hutnicy Copper-smelters	grupa kontrolna Controls		hutnicy Copper-smelters	grupa kontrolna Controls	
mRR (ms)	802,67 ± 132,87	778,23 ± 94,22	ns	937,62 ± 136,76	943,18 ± 123,12	ns
SDNN (ms)	131,35 ± 38,17	138,95 ± 37,82	ns	102,56 ± 42,73	112,98 ± 44,56	ns
SDNNi (ms)	82,53 ± 34,82	88,74 ± 36,87	ns	63,71 ± 32,65	74,41 ± 35,89	ns
SDANN (ms)	85,75 ± 25,75	92,27 ± 28,84	ns	66,68 ± 33,85	68,71 ± 25,84	ns
rMSSD (ms)	84,93 ± 45,56	89,24 ± 49,53	ns	51,67 ± 28,73	64,23 ± 39,73	ns
pNN50 (%)	8,73 ± 5,42	13,35 ± 7,92	p < 0,05	9,45 ± 6,49	20,18 ± 10,61	p < 0,001

p – istotność statystyczna; ns – nieistotny statystycznie.

p – statistical significance; ns – non-significant.

mRR – średnia ze wszystkich odstępów RR rytmu zatokowego.

mRR – mean of RR.

SDNN – odchylenie standardowe od średniej ze wszystkich odstępów zatokowych.

SDNN – standard deviation of all normal RR intervals.

SDANN – odchylenie standardowe od średniej wartości RR w kolejnych 5-minutowych przedziałach.

SDANN – standard deviation of 5 min means of NN intervals.

SDNNi – średnia z odchyleń standardowych w kolejnych 5-minutowych przedziałach.

SDNNi – mean of 5 min standard deviation of NN interval durations.

rMSSD – pierwiastek kwadratowy ze średniej sumy kwadratów różnic między kolejnymi odstępami RR.

rMSSD – root mean square successive difference.

pNN50 – odsetek różnic między kolejnymi odstępami RR przekraczających 50 ms.

pNN50 – percent of differences between adjacent normal RR intervals greater than 50 ms.

**Tabela 5.** Analiza czasowa HRV w 15-minutowych fragmentach dziennej aktywności oraz 15-minutowych fragmentach snu nocnego u mężczyzn zawodowo narażonych na działanie ołowiu i zdrowych mężczyzn. Wyniki są podane jako średnia ± odchylenie standardowe

**Table 5.** Time-domain analysis of HRV in 15-min intervals of daily activity and 15-min intervals of nocturnal sleep in men occupationally exposed to lead and healthy subjects. Results are given as mean ± standard deviation

	15 minut – dzień 15 minutes – day		p	15 minut – noc 15 minutes – night		P
	hutnicy Copper-smelters	grupa kontrolna Controls		hutnicy Copper-smelters	grupa kontrolna Controls	
mRR (ms)	752,43 ± 131,76	753,47 ± 123,26	ns	962,49 ± 146,37	994,12 ± 151,28	ns
SDNN (ms)	63,26 ± 28,54	89,24 ± 36,13	p < 0,01	46,67 ± 22,34	74,98 ± 47,02	p < 0,01
SDNNi (ms)	54,71 ± 24,83	75,97 ± 35,12	p < 0,01	40,34 ± 18,50	70,12 ± 43,47	p < 0,01
SDANN (ms)	20,65 ± 12,65	34,89 ± 25,61	p < 0,05	14,61 ± 9,83	18,51 ± 10,95	p < 0,05
rMSSD (ms)	49,05 ± 37,76	71,56 ± 38,09	p < 0,01	32,47 ± 17,29	61,75 ± 38,48	p < 0,01
pNN50 (%)	6,82 ± 4,58	13,16 ± 9,83	p < 0,01	9,57 ± 6,36	25,37 ± 12,59	p < 0,001

p – istotność statystyczna; ns – nieistotny statystycznie.

p – statistical significance; ns – non-significant.

mRR – średnia ze wszystkich odstępów RR rytmu zatokowego.

mRR – mean of RR.

SDNN – odchylenie standardowe od średniej ze wszystkich odstępów zatokowych.

SDNN – standard deviation of all normal RR intervals.

SDANN – odchylenie standardowe od średniej wartości RR w kolejnych 5-minutowych przedziałach.

SDANN – standard deviation of 5 min means of NN intervals.

SDNNi – średnia z odchyleń standardowych w kolejnych 5-minutowych przedziałach.

SDNNi – mean of 5 min standard deviation of NN interval durations.

rMSSD – pierwiastek kwadratowy ze średniej sumy kwadratów różnic między kolejnymi odstępami RR.

rMSSD – root mean square successive difference.

pNN50 – odsetek różnic między kolejnymi odstępami RR przekraczających 50 ms.

pNN50 – percent of differences between adjacent normal RR intervals greater than 50 ms.

**Tabela 6.** Analiza częstotliwościowa HRV w 15-minutowych fragmentach dziennej aktywności oraz 15-minutowych fragmentach snu nocnego u mężczyzn zawodowo narażonych na działanie ołowiu i zdrowych mężczyzn. Wyniki są podane jako średnia  $\pm$  odchylenie standardowe

**Table 6.** Frequency-domain analysis of HRV in 15-min intervals of daily activity and 15-min intervals of nocturnal sleep in men occupationally exposed to lead and healthy subjects. Results are given as mean  $\pm$  standard deviation

	15 minut – dzień 15 minutes – day		p	15 minut – noc 15 minutes – night		p
	hutnicy Copper-smelters	grupa kontrolna Controls		hutnicy Copper-smelters	grupa kontrolna Controls	
ULF (ms)	9,79 $\pm$ 6,22	15,74 $\pm$ 10,83	p < 0,05	8,54 $\pm$ 5,34	12,83 $\pm$ 9,25	p < 0,05
VLF (ms)	26,57 $\pm$ 14,47	39,72 $\pm$ 15,68	p < 0,01	22,74 $\pm$ 12,43	33,67 $\pm$ 19,49	p < 0,01
LF (ms)	24,03 $\pm$ 12,52	35,23 $\pm$ 24,61	p < 0,05	18,39 $\pm$ 7,99	30,67 $\pm$ 23,97	p < 0,01
HF (ms)	14,91 $\pm$ 9,63	22,05 $\pm$ 15,05	p < 0,05	16,28 $\pm$ 11,03	27,56 $\pm$ 21,74	p < 0,01
LF:HF	1,90 $\pm$ 0,80	1,77 $\pm$ 0,63	ns	1,44 $\pm$ 0,67	1,30 $\pm$ 0,55	ns

p – istotność statystyczna; ns – nieistotny statystycznie.

p – statistical significance; ns – non-significant.

ULF – ultra niskie częstotliwości.

ULF – ultra low frequency.

VLF – bardzo niskie częstotliwości.

VLF – very low frequency.

LF – niskie częstotliwości.

LF – low frequency.

HF – wysokie częstotliwości.

HF – high frequency.

LF:HF – stosunek LF:HF.

LF:HF – balance LF:HF.

## OMÓWIENIE

Wpływ ołowiu na układ krążenia u ludzi wciąż nie jest dobrze poznany, mimo iż przewlekła ekspozycja na ten metal jest zjawiskiem częstym. Celowym wydaje się poszukiwanie patomechanizmów toksycznego działania ołowiu na układ krążenia poprzez jego wpływ na układ autonomiczny. W dostępnej literaturze w sposób niejednoznaczny tłumaczony jest wpływ tego metalu na autonomiczny układ nerwowy. Według Niu i wsp. ołów nie powoduje dysfunkcji wegetatywnej (21). Większość autorów podkreśla jednak jego wpływ na występowanie dysregulacji autonomicznej. Częściej mówi się, że ołów zmniejsza aktywność parasympatyczną (22,23,24). Jedynie nieliczne badania wykazują niekorzystny wpływ tego metalu na układ współczulny (25). Metodą pozwalającą w sposób nieinwazyjny określać równowagę współczulno-przywspółczulną jest ocena zmienności rytmu serca (HRV). Według dostępnej literatury podobne próby podejmowane były już przez innych badaczy, ale ich wyniki są różne (24,25).

Przebadana grupa pracowników huty zawodowo narażonych na działanie ołowiu liczyła 43 mężczyzn. Średnie stężenie ołowiu we krwi hutników wynosiło  $468,3 \pm 86,3 \mu\text{g/l}$  (norma do  $500 \mu\text{g/l}$ ). Wartości wolnych protoporfiryn erytrocytarnych i kwasu delta-aminolewulinowego w moczu były prawidłowe, co świadczy o zwiększonym wchłanianiu ołowiu, ale w stopniu dopuszczalnym dla populacji narażonej zawodowo na działanie tego czynnika. U badanych nie stwierdzono klinicznych objawów zatrucia ołowiem ani toksykologicznych cech przeciążenia organizmu tym metalem. Dobór grupy badanej pozwolił więc na ocenę wczesnych zmian indukowanych przez ołów. Nie oceniono różnic w stężeniach ołowiu w obu badanych grupach,

gdź ten parametr był z założenia czynnikiem różnicującym. Zarówno w grupie hutników, jak i mężczyzn z grupy kontrolnej nie występowały osoby ze schorzeniami metabolicznymi, neurologicznymi i ze strony układu krążenia, celem ograniczenia wpływu tych chorób na funkcję baro- i chemoreceptorów (26,27). Wiadomym jest, że wyżej wymienione choroby mogą mieć wpływ na zmienność rytmu serca (28).

Analiza czasowa zmienności rytmu serca (HRV) przeprowadzona zarówno w zakresie całej doby oraz oddzielnie dla godzin dziennej aktywności jak i snu nocnego wykazała, że parametr pNN50, który może być uznany za wskaźnik napięcia nerwu błędnego, był istotnie statystycznie mniejszy u osób zawodowo narażonych na działanie ołowiu w porównaniu z mężczyznami z grupy kontrolnej. Może to świadczyć o mniejszym u nich napięciu układu przywspółczulnego.

Istotnie statystycznie mniejsze wartości większości parametrów analizy czasowej u osób zawodowo narażonych na działanie ołowiu w porównaniu do zdrowych mężczyzn z grupy kontrolnej w czasie 15-minutowego leżenia zarówno w godzinach nocnych jak i dziennych wskazują na istnienie różnic w napięciu układu autonomicznego w obu badanych grupach. Znamienne mniejsze wartości rMSSD i pNN50, świadczące pośrednio o napięciu nerwu błędnego, także wskazywać mogą na zmniejszone napięcie układu przywspółczulnego u hutników.

Analiza spektralna HRV tych samych 15-minutowych odstępów czasowych, przeprowadzona dla pewniejszej oceny obu składowych układu autonomicznego wykazała, że u osób zawodowo narażonych na działanie ołowiu wszystkie badane parametry były istotnie mniejsze niż u zdrowych mężczyzn zarówno w czasie dnia jak i w nocy, przy niezmienionym statystycznie stosunku LF:HF. Powyższe różnice parametrów

częstotliwościowej analizy HRV (ULF, VLF i LF) przemawiają za mniejszym napięciem układu współczulnego u osób narażonych na działanie ołowiu. Znamienne mniejsza wartość HF u hutników, świadcząca o mniejszym u nich napięciu części przywspółczulnej układu autonomicznego, przy współlistniejącym u nich mniejszym napięciu części współczulnej układu autonomicznego, potwierdza przypuszczenie o tym, że obniżona zmienność rytmu serca u hutników nie jest następstwem wzmożonej aktywności układu współczulnego. Towarzyszące tym zjawiskom nieistotne zwiększenie stosunku LF:HF u mężczyzn zawodowo narażonych na działanie ołowiu może pośrednio świadczyć o innym poziomie równowagi współczulno-przywspółczulnej w tej grupie badanych.

Pewnym ograniczeniem pracy jest przeprowadzenie obecnych badań jedynie u hutników bez klinicznych objawów zatrucia ołowiem ani toksykologicznych cech przeciążenia organizmu tym metalem. Niestety, ze względu na często współlistniejące, w jawnej klinicznie postaci ołowicy, nadciśnienie tętnicze oraz uszkodzenie ośrodkowego układu nerwowego, mogące same przez się wpływać na zaburzenie równowagi wegetatywnej, ocena w tej grupie pierwotnej patologii tego układu byłaby niezwykle trudna. Jednak analiza zmienności rytmu serca w takiej grupie byłaby niezmiernie interesująca i powinna być w przyszłości przeprowadzona celem pogłębienia wiedzy o zagadnieniu.

## WNIOSKI

1. U osób zawodowo narażonych na działanie ołowiu stwierdzono mniejszą zmienność rytmu serca niż u zdrowych mężczyzn.

2. Mniejsza zmienność rytmu serca u hutników wynika raczej ze zmniejszonego napięcia układu przywspółczulnego niż ze zwiększonego napięcia układu współczulnego.

## PIŚMIENNICTWO

- Fowler B.A., Du Vall G.E.: Effects of lead on the kidneys. Roles of high affinity lead-binding proteins. *Environ. Health Perspect.* 1991; 91: 77-80.
- Stohs S.J., Bagchi D.: Oxidative mechanisms in the toxicity of metal ions. *Free Rad. Biol. Med.* 1995; 18: 321-336.
- Skoczyńska A., Smolik R., Jeleń M.: Lipid abnormalities in rats given small doses of lead. *Arch. Toxicol.* 1993; 67: 200-204.
- Gatagonova T.M.: Characteristics of the serum lipids in workers of lead industry. *Med. Tr. Prom. Ekol.* 1994; 12: 17-21.
- Shukla A., Shukla G.S., Srimal R.C.: Cadmium - induced alterations in blood-brain barrier permeability and its possible correlation with decreased microvessel antioxidant potential in rat. *Human Experim. Toxicol.* 1996; 15: 400-405.
- Sarkar S., Yadav P., Bhatnagar D.: Cadmium - induced lipid peroxidation and the antioxidant system in rat erythrocytes: the role of antioxidants. *J. Trace. Elem. Med. Biol.* 1997; 11: 8-13.
- Revis N.W., Major T.C., Horton C.Y.: The effects of calcium, magnesium, lead or cadmium on lipoprotein metabolism and atherosclerosis in the pigeon. *J. Environ. Pathol. Toxicol.* 1980; 4: 293-304.
- Revis N.W., Zinsmeister A.R., Bull R.: Atherosclerosis and hypertension induction by lead and cadmium ions: An effect prevented by calcium ion. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 1981; 78: 6494-6498.
- Perry H. M., Erlanger M.W.: Increase in the blood pressure of rats chronically fed low doses of lead. *Environ. Health Perspect.* 1988; 78: 107-111.
- Boscolo P., Carmignani M.: Neurohumoral blood pressure regulation in lead exposure. *Environ. Health Perspect.* 1988; 78: 101-106.
- Castro F.I.: Plasma catecholamine activity in chronic lead poisoning. *Vet. Hum. Toxicol.* 1990; 32: 152-153.
- Campbell W.B., Meredith P.A., Scott J.J.: Lead exposure and changes in the renin-angiotensin-aldosterone system in men. *Toxicol. Lett.* 1985; 25: 25-32.
- Chai S., Webb R.C.: Effects of lead on vascular reactivity. *Environ. Health Perspect.* 1988; 78: 85-89.
- Lombardi F., Sandrone G., Spinnler M.T., Torzillo D., Lavezzaro G.C., Brusca A. i wsp.: Heart rate variability in the early hours of an acute myocardial infarction. *Am. J. Cardiol.* 1996; 77: 1037-1044.
- Tuiniga Y.S., van Veldhuisen D.J., Brouwer J., Haaksma J., Crijs HJ, Man in't Veld A.J. i wsp.: Heart rate variability in left ventricular dysfunction and heart failure: effects and implications of drug treatment. *Br. Heart J.* 1994; 72: 509-513.
- Adamopoulos S., Piepoli M., McCance A., Bernardi L., Rocadaelli A., Ormerod O. i wsp.: Comparison of different methods for assessing sympathovagal balance in chronic congestive heart failure secondary to coronary artery disease. *Am. J. Cardiol.* 1992; 70: 1576-1582.
- Ewing D.J., Neilson J.M., Travis P.: New method for assessing cardiac parasympathetic activity using 24 hour electrocardiograms. *Br. Heart J.* 1984; 52: 396-402.
- Bigger J.T. Jr., Fleiss J.L., Steinman R.C., Rolnitzky L.M., Kleiger R.E., Rottman J.N.: Correlations among time and frequency domain measures of heart period variability two weeks after acute myocardial infarction. *Am. J. Cardiol.* 1992; 69: 891-898.
- Berko G.Y., Durko J.: A new possibility for the determination of  $\delta$ -amino-laevulinic acid in urine on the basis of Manzerall-Aranick method. *Clin. Chim. Acta* 1972; 37: 443-444.
- Piomelli S.: A micromethod for free erythrocyte porphyrins. *J. Lab. Clin. Med.* 1973; 23: 932-940.
- Niu Q., Li Z., Abbritti G.: Study on the changes of heart-rate in lead-exposed workers. *Wei. Sheng. Yan. Jiu.* 1998; 27: 9-11
- Murata K., Araki S., Yokoyama K., Uchida E., Fujimura Y.: Assessment of central, peripheral, and autonomic nervous system functions in lead workers: neuroelectrophysiological studies. *Environ. Res.* 1993; 61: 323-336.
- Murata K., Araki S.: Assessment of autonomic neurotoxicity in occupational and environmental health as determined by ECG R-R interval variability: a review. *Am. J. Ind. Med.* 1996; 30: 155-163.
- Murata K.: Assessment of autonomic neurotoxicity of environmental and occupational factors as determined by heart rate variability: recent findings. *Nippon. Eiseigaku. Zasshi.* 1999; 54: 516-525.
- Murata K., Araki S., Yokoyama K., Nomiya K., Nomiya H., Tao Y.X. i wsp. Autonomic and central nervous system effects of lead in female glass workers in China. *Am. J. Ind. Med.* 1995; 28: 233-244
- Bigger J.T. Jr, La Rovere M.T., Steinman R.C., Fleiss J.L., Rottman J.N., Rolnitzky L.M. i wsp.: Comparison of baroreflex sensitivity and heart period variability after myocardial infarction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1989; 15: 1511-1518.
- Noritake M., Takase B., Kudoh K., Kugai N., Kurita A., Nagata N.: Diurnal change in heart rate variability in healthy and diabetic subjects. *Intern. Med.* 1992; 31: 453-456.
- Trimarco B., Lembo G., De Luca N., Volpe M., Ricciardelli B., Condorelli G., i wsp.: Blunted sympathetic response to cardiopulmonary receptor unloading in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy. A possible compensatory role of atrial natriuretic factor. *Circulation* 1989; 80: 883-892