

УДК 661.744.2-057.2:616-074

## ГИГИЕНИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ КОМПЛЕКСА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ДЛЯ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ И ПРОФИЛАКТИКИ НАРУШЕНИЯ ЗДОРОВЬЯ РАБОТНИКОВ ПРОИЗВОДСТВА ФТАЛАТОВ

Карамова Л.М., Власова Н.В.

ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека», Уфа, Россия

*Показано, что воздействие химических веществ, которые обращаются в технологических процессах на производстве фталатов, проявляется развитием ранних метаболических нарушений, связанных с условиями труда, характерных для начальных стадий и возможных профессиональных и производственно - обусловленных заболеваний*

**Ключевые слова:** Химическое производство; профессиональная обусловленность заболеваний; доклиническая диагностика

**Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.**

## HYGIENIC SUBSTANTIATION OF INDICATORS FOR EARLY DIAGNOSTICS AND PREVENTION OF ILL HEALTH OF WORKERS OF PHTHALATES PRODUCTION

Karamova L.M., Vlasova N.V.

Ufa Institute of Occupational Health and Human Ecology, Ufa, Russia

*It has been shown that the effects of chemicals used in technological processes in the production of phthalates are manifested in the development of early metabolic disorders associated with working conditions and characteristic for the initial stages of possible occupational and work-related diseases.*

**Key words:** Chemical production; work-relatedness of diseases; preclinical diagnosis

**Authors declare lack of the possible conflicts of interests.**

Химическая промышленность является крупнейшей и динамично развивающейся отраслью экономики России, характеризуется внедрением производств новой продукции, все более современных технологий и высокопроизводительного оборудования. Вместе с тем, эта отрасль занимает одно из ведущих мест по потенциальной опасности для здоровья [1,2,3]. Поэтому поиск ранних признаков нарушений здоровья и прогнозы донозологических состояний являются важным эффективным методом национальной политики охраны здоровья работающих. В 2005 году сдано в эксплуатацию первое в России предприятие по производству сложных полиэфиров терефталевой кислоты. Полиэфиры терефталевых кислот являются одним из важнейших продуктов органического синтеза, широко применяется в самых различных отраслях промышленности. Особенно для изготовления упаковочных материалов, в том числе для пищевых продуктов и лекарственных средств. Вместе тем, фталаты относятся к стойким органическим соединениям, являются высокотоксичными веществами и, обладающими кумулятивными свойствами. Биологические эффекты фталатов в основном установлены в эксперименте. Влияние условий труда при производстве фталатов на организм работающих остается малоизученным, поэтому

гигиеническая оценка условий труда и обоснование их воздействия на организм является актуальной.

**Цель исследования.** Научное обоснование информативных клинико-лабораторных показателей для ранней диагностики нарушений здоровья работающих на производстве фталатов.

**Материалы и методы.** Проведены комплексные гигиенические и физиологические исследования условий труда на производствах терефталевой кислоты, очищенной терефталевой кислоты, полиэтилентерефталата на предприятии ОАО «ПОЛИЭФ». Оценка условий труда основывалась на результатах аттестации рабочих мест с учетом тяжести и напряженности труда, параметров микроклимата, воздействия физических и химических факторов [4]. Оценка профессионального риска проведена согласно Руководству Р 2.2.1766-03 [5]. Выполнены комплексные медицинские исследования рабочим основных профессий предприятия – аппаратчиков (61 человек), впервые вступивших в трудовую деятельность. Средний возраст этой когорты 25,0±1,2 лет, средний стаж 2,0±0,3 года. Гематологическое исследование включало определение содержания гемоглобина, эритроцитов, ретикулоцитов и лейкоцитарную формулу. Подсчет форменных элементов проводился на гематологическом анализаторе «Sysmex KX-21» согласно общепринятым методикам. Проводимые исследования включали в себя изучение активности ферментов аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), щелочной фосфатазы (ЩФ), глутамилтранспептидазы (ГГТ), показателя гиперчувствительности (содержание иммуноглобулина Е общего), индекса аллергизации (ИА) и показателя пролиферативных реакций (содержание раковоэмбрионального антигена), определение гликогена и миелопероксидазы в нейтрофилах с использованием среднего цитохимического коэффициента. Все методики выполнялись с использованием стандартных наборов фирмы «Вектор – Бест». Результаты исследований обрабатывались с использованием программного пакета прикладных программ статистического анализа «Statistika for Windows» с определением средних величин, показателя достоверности по коэффициенту Стьюдента (t) и уровня значимости (p).

**Результаты и обсуждение.** Результаты гигиенических исследований показали, что ведущим производственным фактором является химический, который включает вещества от первого до четвертого классов опасности с различным характером биологического действия на организм. Это вещества раздражающего, общетоксического, аллергенного и канцерогенного действия.

Содержание большинства вредных веществ в воздухе рабочей зоны всех производств не превышало соответствующих ПДК. Однако, установлено превышение ПДК терефталевой кислоты в производстве терефталевой кислоты в 1,5 раза, в производстве очищенной терефталевой кислоты в 2,8 раз, в производстве полиэтилентерефталата в 1,8 раза. По уровню содержания отдельных токсических веществ химический фактор согласно Руководству Р 2.2.2006-05 оценен по классу вредности и опасности в технологических цехах, как 3.3. Учитывая присутствие в воздухе рабочей зоны веществ с однонаправленным эффектом действия на организм, мы подсчитали сумму долей их ПДК. Коэффициент суммации веществ, обладающих однонаправленным действием превышает единицу по раздражающему действию почти до 9,8 раз, по аллергенному до 4 раз, по канцерогенному до 4,63 раз, и общетоксическому до 5,8 раз. Все они более выражены в цехе очищенной терефталевой кислоты.

Психофизиологические исследования позволили оценить труд аппаратчика по тяжести, как вредный первой степени (3.1), по напряженности, как вредный второй степени (3.2). Замеры уровня шума, выполненные на различных точках пребывания аппаратчиков, показали превышение от 5 до 15 дБА в технологических корпусах, в электролизных, компрессорных, машинном зале, в холодильной, азотной станциях всех производств. Самые высокие уровни до 21 дБА в машинном зале производства полиэтилентерефталата.

Исследование микроклиматических параметров, освещение, температура на всех производственных участках соответствуют допустимым и оптимальным условиям. Общая оценка условий труда аппаратчика оценена, как вредный третьей степени (3.3).

Проведенное комплексное углубленное клинико-функциональное обследование этой когорты показало, что за первый год работы у 13,6% рабочих имеются отклонения в показателях системы крови. В производстве очищенной терефталевой кислоты такие отклонения отмечены почти у 20,0%. После 5-ти лет первичного контакта с фталатами у двоих из трех рабочих выявлены те или иные изменения выходящие за пределы физиологических колебаний. У аппаратчиков этот показатель ежегодно увеличивался нарастающим темпом в среднем в 1,5 раза (1,1-1,6 раз), в целом за 5 лет работ достигнув увеличения в 2,5 раза.

Так, по нашему мнению в организме реализуется механизм адаптации и компенсации к профессионально-производственным условиям.

В первый год работы картина крови характеризуется снижением показателя гемоглобина, эритроцитов, тромбоцитов, увеличением сегментоядерных лейкоцитов. В последующие годы постепенно нарастает число рабочих с эозинофилией, с умеренным лимфоцитозом. При стаже 5 лет признаки анемии выявлены у каждого второго. У всех обнаружен ретикулоцитоз и лимфоцитоз. Так кровь, как наиболее чувствительная и наиболее рано реагирующая система на внешние воздействия интегрально отражает реакцию организма на негативное воздействие производственных факторов (табл.1).

Выявлено угнетение активности миелопероксидазы (87,5%) и гликогена (23,8%). Повышение активности ЩФ и глутамилтранспептидазы (ГГТ) (25,0%).

Таблица1

**Частота гематологических отклонений у первичных рабочих в зависимости от стажа (%)**

Гематологические показатели	Отклонение показателей	Стаж на предприятии					
		1 год	2 год	3 год	4 год	5 лет	Сред значения
Гемоглобин, г/л	> 160 г/л	0,0±0,0	0,0±0,0	13,0±7,2	4,5±4,2	0,0±0,0	9,8±8,6
	< 110 г/л	10,0±8,0	12,5±10,5	8,7±6,0	18,2±8,2*	50,0±18,9* $\chi^2=36,2$ $p<0,05$	14,8±10,3
Эритроциты, $10^{12}/л$	> $5,1 \cdot 10^{12}/л$	8,1±7,2	12,5±10,5	39,1±10,4 $\chi^2=39,1$ $p<0,0001$	18,2±8,2	20,6±15,3	20,6±11,7 $\chi^2=5,4$ $p<0,05$
	< $4,0 \cdot 10^{12}/л$	11,8±8,6 $\chi^2=10,5$ $p<0,01$	12,5±10,5 $\chi^2=11,3$ $p<0,001$	4,3±4,3	4,5±4,2	0,0±0,0	3,3±5,2
Ретикулоциты, %	> 1,2%	0,0±0,0	0,0±0,0	0,0±0,0	7,1±5,5 $\chi^2=5,43$ $p<0,05$	100,0±0,0* $\chi^2=196,0$ $p<0,0001$	33,3±13,6
Сегментоядерные, %	> 70%	15,6±9,2	25,0±13,7	18,2±8,2	0,0±0,0	0,0±0,0	13,1±9,7

Эозинофилы, %	> 5%	0,0±0,0	0,0±0,0	4,8±4,4	4,5±4,2	4,9±4,4	3,3±5,2
Моноциты, %	> 12%	0,0±0,0	0,0±0,0	0,0±0,0	0,0±0,0	0,0±0,0	0,0±0,0
Лимфоциты, %	> 40%	0,0±0,0	0,0±0,0	8,7±6,0 $\chi^2=7,12$ p<0,01	52,7±10,6 $\chi^2=68,86$ p<0,0001	100,0±0,0 $\chi^2=196,0$ p<0,0001	26,4±12,7
СОЭ, мм/ч	> 10 мм/ч	0,0±0,0	0,0±0,0	0,0±0,0	0,0±0,0	0,0±0,0	0,0±0,0
Тромбоциты, 10 <sup>9</sup> /л	< 180*10 <sup>9</sup> /л	10,5±8,2	12,5±10,5	14,3±7,5	27,3±9,5 $\chi^2=5,8$ p<0,02*	25,0±16,4* $\chi^2=4,2$ p<0,05	13,4±9,8*

Примечание:\* - достоверность различий (p<0,05)

Увеличение числа эозинофилов начинается с 3 года работы и с годами клинически подтверждает аллергенную способность фталатов. Об этом же свидетельствуют повышенное содержание иммуноглобулина Е и индекса аллергизации (ИА) (табл.2).

**Таблица2**

**Частота отклонений некоторых биохимических и цитохимических показателей среди первично трудоустроившихся аппаратчиков в динамике первых 5 лет работы (%)**

Показатели	Отклонения от нормы	1 год	2 год	3 год	4 год	5 год	Сред значения
АЛТ, Е/л	м> 41	-	-	-	18,2±7,9 $\chi^2=17,9$ p<0,0001	25,0±17,7 $\chi^2=26,3$ p<0,0001	11,1±4,1
	ж>31	-	-	-	-	50,0±20,4 $\chi^2=64,0$ p<0,0001	6,3±3,1
АСТ, Е/л	м> 41	-	-	-	9,1±5,9 $\chi^2=7,5$ p<0,01	16,4±15,1 $\chi^2=15,7$ p<0,0001	7,5±3,4
ЩФ, Е/л	м> 270	-	-	-	9,1±5,9 $\chi^2=7,5$ p<0,01	25,0±17,7 $\chi^2=26,3$ p<0,0001	4,4±2,6
	ж> 240	-	-	-	28,2±9,2 $\chi^2=30,5$ p<0,0001	25,0±17,7 $\chi^2=26,3$ p<0,0001	25,0±5,6
ГГТ, Е/л	м> 49	12,8±12,8 $\chi^2=11,3$ p<0,001	25,0±17,7 $\chi^2=11,6$ p<0,001	-	-	-	4,4±2,6
	ж> 32	-	-	-	23,6±8,7 $\chi^2=24,5$ p<0,001	-	18,8±5,0
IgE, МЕ/мл	м>100	12,5±12,5	25,0±17,7	28,5±9,6	27,2±9,1 $\chi^2=5,9$ p<0,05	12,5±12,0	24,4±5,5
	ж>100	-	-	-	9,1±5,9	-	12,5±4,3
Эозинофилы, %	> 5%	-	-	4,8±4,4	4,5±4,2	4,9±4,4	3,3±5,2
ИА, уе	< 0,6	8,3±8,3	12,5±12,0	30,4±9,8	36,4±9,8	12,5±12,0	27,9±5,8
	> 1,2	-	-	13,3±7,2	13,6±7,0	37,5±19,8	13,1±4,4

Гликоген, уе	< 1,71	-	-	17,4±8,1 $\chi^2=11,4$ p<0,0007	24,5±8,8 $\chi^2=19,6$ p<0,00001	23,8±17,4 $\chi^2=18,7$ p<0,00001	18,2±5,0
	> 2,52	-	-	8,7±6,0	4,5±4,2	12,5±12,0 $\chi^2=4,6$ p<0,03	6,6±3,2
М/П, уе	< 2,53	-	4,0±8,0	20,8±8,7 $\chi^2=21,4$ p<0,0001	86,3±7,0 $\chi^2=148,3$ p<0,00001	87,5±13,5 $\chi^2=152,0$ p<0,0001	79,8±5,2
	> 2,6	-	-	0,9±2,0	4,5±4,2	12,5±12,0	3,3±2,3

Примечание:\* - достоверность различий (p<0,01)

Учитывая, что фталаты относятся к канцерогенам нами выполнено определение раково-эмбрионального антигена. Повышенные концентрации этого маркера наблюдаются в производствах терефталевой кислоты и полиэтилентерефталата, с первых же лет работы, нарастающие в динамике.

Для выявления взаимосвязи между факторами профессионального риска и лабораторными показателями определения силы влияния и степени производственной обусловленности различных видов нарушений здоровья нами проведена количественная оценка относительного риска по их максимальным значениям и этиологической доли.

Высокая степень производственной обусловленности установлена для показателей красной крови, щелочной фосфатазы. Почти полную степень производственной обусловленности имеют ретикулоциты, эозинофилы, тромбоциты, иммуноглобулин Е, холестерин.

Таким образом результаты наших исследований позволили установить, что к основным факторам, влияющим на формирование нарушений здоровья относятся действующие концентрации терефталевой кислоты, превышающие ПДК в 1,5-2,8 раза, комплекс химических веществ характеризующиеся остро- и однонаправленным действием, производственный шум, превышающий нормативы и общие закономерности их действия на организм: анемический синдром (снижение содержания гемоглобина и эритроцитов, ретикулоцитоз); полиморфные, регуляторные нарушения метаболизма (подавление активности миелопероксидазы); сенсбилизация и аллергизация организма (эозинофилия, повышенное содержание иммуноглобулина Е); мембраноповреждающим эффектом (повышение активности аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы, а так же ферментов холестаза щелочной фосфатазы и глутамилтранспептидазы); канцерогенный риск (повышение концентрации раково-эмбрионального антигена).

По итогам работы предложен комплекс клиничко-лабораторных показателей, информативных для раннего выявления нарушений здоровья, связанных с условиями труда.

#### Список литературы:

1. Бакиров А.Б. Здоровье работающего населения как приоритетная социально-гигиеническая проблема/ А.Б. Бакиров // Медицинский вестник Башкортостана. – 2006. - Т.1, №1. - С.18 - 21.
2. Измеров Н.Ф. Актуализация вопросов профессиональной заболеваемости» / Н. Ф. Измеров// Здравоохранение Российской Федерации. – 2013. - №2. - С.14 - 17.

3. Карамова Л.М. Заболевания, связанные с условиями труда в нефтеперерабатывающей, нефтехимической, химической промышленности : монография / Л.М. Карамова, А.Б. Бакиров. - 2011. – 267 с.
4. Руководство Р 2.2.2006-05 : «Руководство по гигиенической оценке факторов рабочей среды и трудового процесса. Критерии и классификация условий труда» М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2005. - 142 с.
5. Р.2.2.1766-03 Руководство по оценке профессионального риска для здоровья работников. Организационно-методические основы, принципы и критерии оценки : руководство. – М.: Федеральный центр Госсанэпиднадзора Минздрава России, 2004. – 24 с.

Поступила/Received: 05.08.2017

Принята в печать/Accepted: 22.08.2017