

ГБОУ ВПО «ПГМУ им. академика Е. А. Вагнера Минздрава России»
Кафедра факультетской терапии №2 и профессиональных болезней с курсом
профпатологии ФДПО

**РИСКИ РАЗВИТИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ
ВНУТРЕННИХ ОРГАНОВ, СВЯЗАННЫХ С
РАБОТОЙ, У РАБОТНИКОВ ХИМИЧЕСКОГО
ПРОИЗВОДСТВА**



д.м.н. ТАРАНЕНКО ЛЮДМИЛА АНДРЕЕВНА

Актуальность

- ❧ Известно, за последние годы продолжается снижаться общая численность трудоспособного населения и увеличивается средний возраст трудящихся. При этом около 70% трудового населения страны за 10 лет до пенсионного возраста имеют серьезную патологию.
- ❧ Одной из основных причин является несвоевременное выявление начальных признаков профессиональных и профессионально-обусловленных заболеваний, поздно начатое лечение, что приводит к ограничению трудоспособности, ранней инвалидности и формирует дефицит трудовых ресурсов.
- ❧ В создавшихся условиях еще большее значение приобретает гигиеническая и медико-профилактическая деятельность, направленная на увеличение трудового долголетия работающих.
- ❧ Химическое производство метанола - перспективная, постоянно развивающаяся отрасль со сложным технологическим циклом производства. Лица, работающие в условиях экспозиции к метанолу и формальдегиду, постоянно подвергаются риску развития профессионально обусловленных заболеваний.
- ❧ Учитывая ограничение в обследованиях при влиянии метанола и формальдегида на организм работающих согласно приказу №302н, не всегда удается выявить риски развития профессионально обусловленных заболеваний, что формирует необходимость разработки и обоснования наиболее информативных критериев и методов, позволяющих проводить раннюю диагностику и оценить эффективность лечебных мероприятий.

ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ

Всего
в исследовании участвовали
3528 человек
Средний возраст = $42,02 \pm 9,08$ лет

Основная группа -
работники химического
предприятия по производству
метанола и формальдегида

Группа сравнения

Работа не связана с вредными и опасными
условиями труда $n=1644$ (770 женщин)
Средний возраст = $43,36 \pm 8,61$

1 группа

Работа в непосредственном
контакте с метанолом и
формальдегидом.
 $n=538$ (109 женщин)
Средний возраст = $40,63 \pm 8,21$

2 группа

Работа вне контакта с
метанолом и формальдегидом.
 $n=1346$ (466 женщин)
Средний возраст = $43,41 \pm 7,34$

Исследование проводилось в два этапа:

I этап - изучение условий труда и здоровья
работников на периодическом медицинском
осмотре в соответствии с приказом № 302 н
от 12.04.2011

II этап – по показаниям стационарное
дообследование и лечение в центре
«Медицины труда» на базе ФБУН «ФНЦ
медико-профилактических технологий
управления рисками здоровью населения».

☞ Профессиональные группы, участвующие в процессе производства метанола и формальдегида с превышением ПДК по метанолу и формальдегиду:

- аппаратчики конверсии,
- аппаратчики выпаривания,
- аппаратчики кристаллизации,
- аппаратчики синтеза,
- аппаратчики перегонки,
- аппаратчики центрифугирования,
- аппаратчики подготовки сырья и отпуска полуфабрикатов;
- промывальщики-пропарщики.

☞ Всего с превышением ПДК 438 человек (65%) из 538 работников, представленных в первой группе.

Ведущие вредные факторы условий труда



Оценка классов **условий труда** работников химического производства, работающих с превышением по метанолу и формальдегиду

(1 группа)

Профессии n=545 (57%)	Метанол и формальдегид	Другие химические вещества	Электромагнитные поля	Шум	Вибрация общая	Микроклимат	Освещение	Тяжесть труда	Напряженность труда	Общая оценка условий труда
Аппаратчики подготовки сырья, отпуска полуфабрикатов и продукции – 4 и 5 разряда	3.2	2	2	2	2	2	3.1	3.1	3.1	3.1
Аппаратчики сжигания 4-го разряда	3.1	2	2	2	-	2	3.1	3.1	3.1	3.1
Аппаратчики кристаллизации	3.1	2	2	2	-	2	3.1	3.1	3.1	3.1
Аппаратчики перегонки	3.1	2	2	3.1	-	2	3.1	3.1	3.1	3.1
Аппаратчики синтеза 5-го разряда	3.1.	2	2	3.1	-	2	3.1	3.1	3.1	3.1
Промывальщики-пропарщики	3.1	2	2	2	-	2	3.1	3.1	3.1	3.1

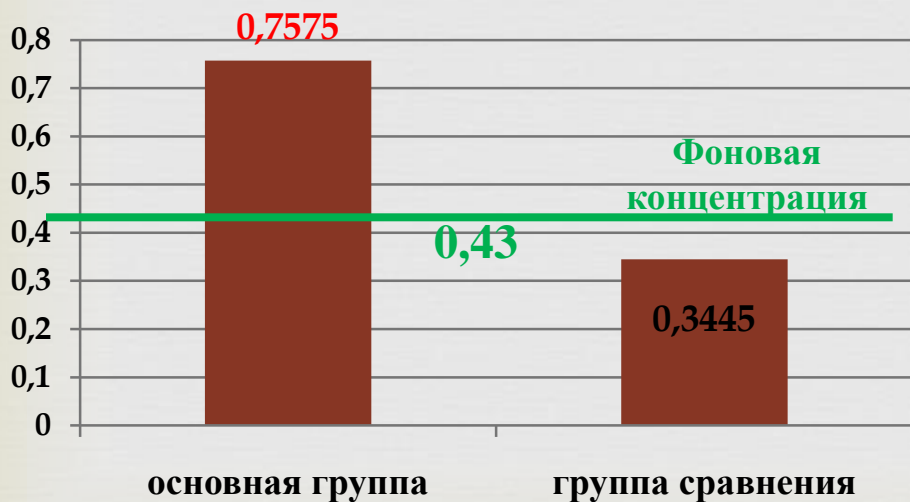
Формальдегид в крови, мкг/см³



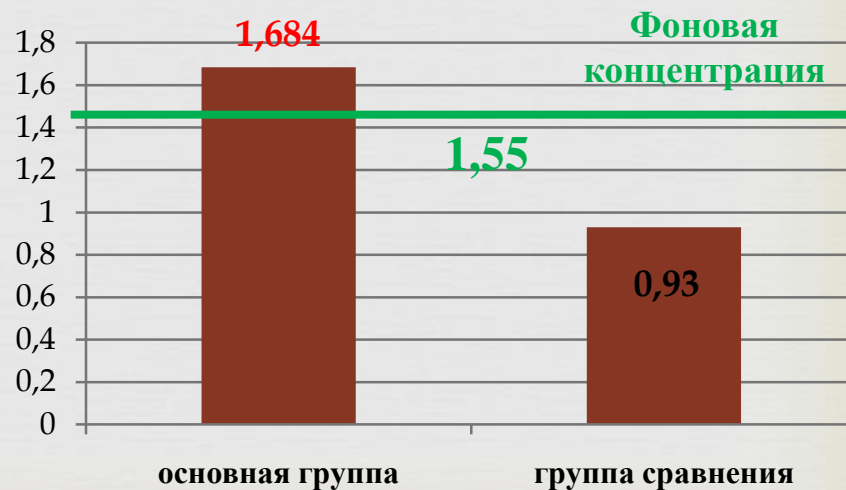
Формальдегид в моче, мкг/см³



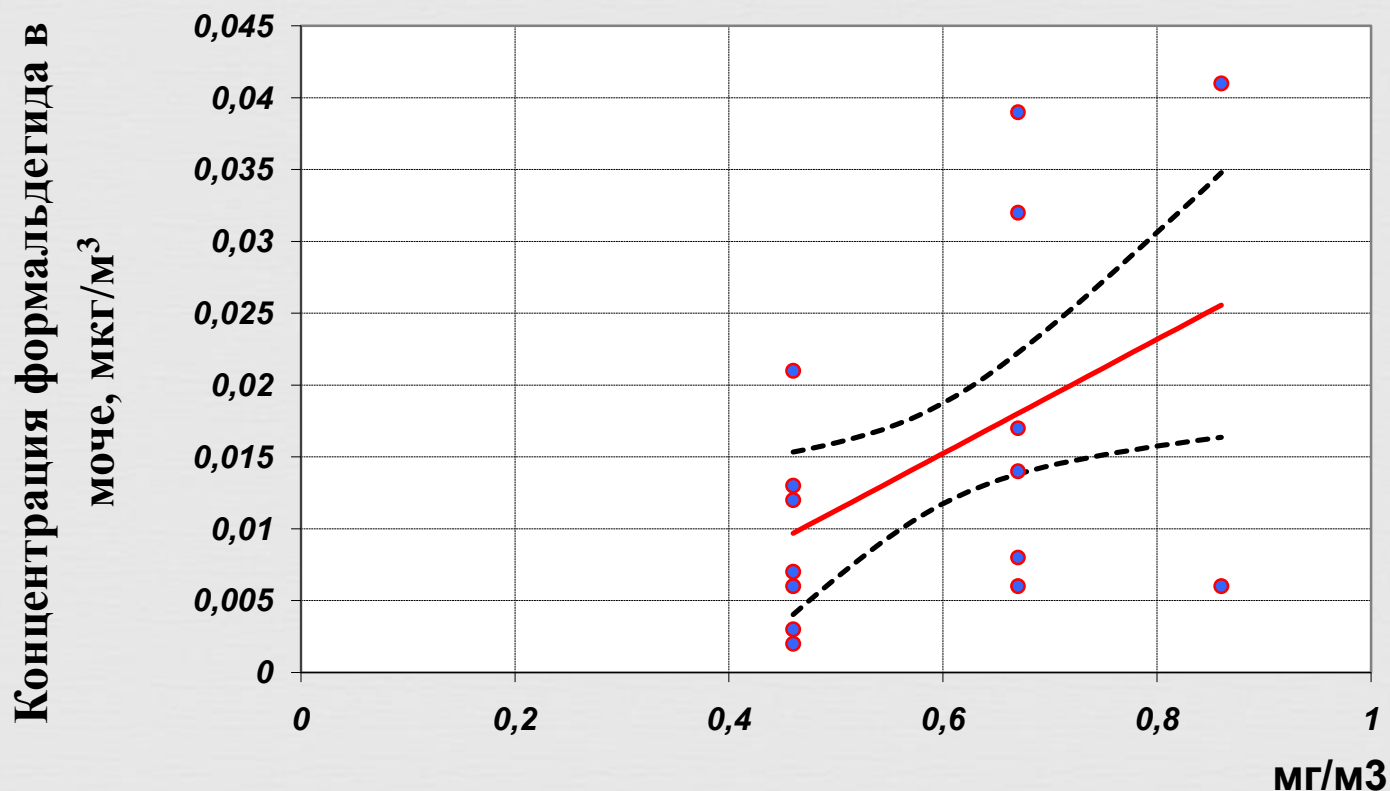
Метиловый спирт в крови, мкг/см³



Метиловый спирт в моче, мкг/см³



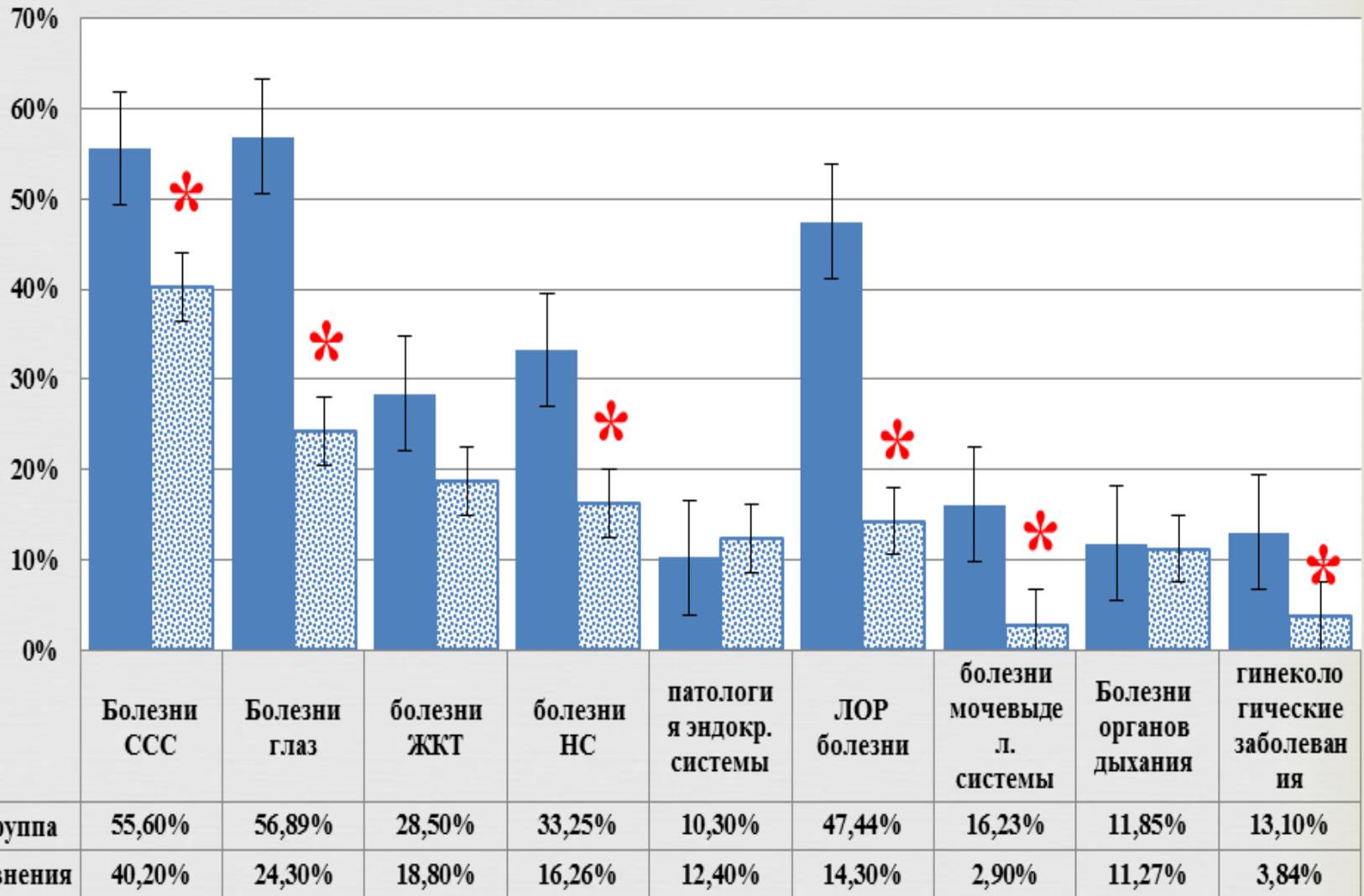
Зависимость уровня формальдегида в моче от концентрации формальдегида в воздухе рабочей зоны.



Концентрация формальдегида в воздухе рабочей зоны

корреляционная связь между среднесменной концентрацией формальдегида в воздухе рабочей зоны с уровнем формальдегида в моче $R^2 = 0,46$, $p < 0,05$

Соматическая заболеваемость



Онкологическая заболеваемость

Всего 62 заболевания (7,56%)

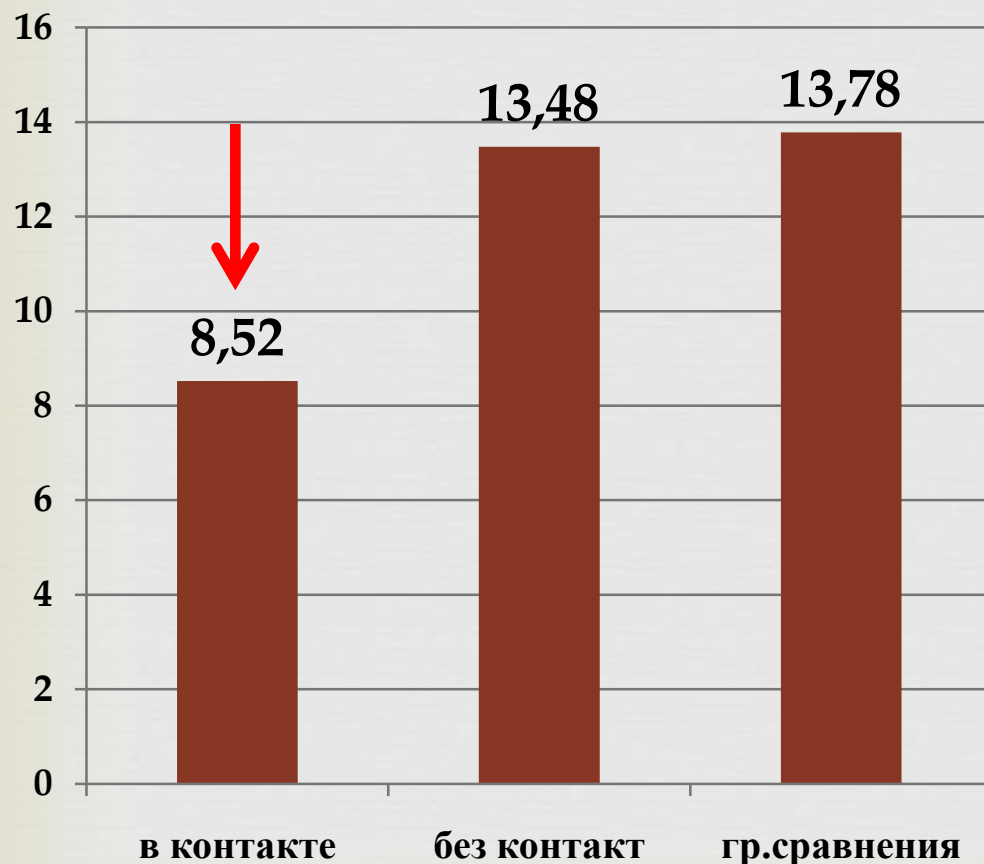


☞ **Стаж работы** на предприятии на момент установления онкозаболевания у всех работников составил **более 15-20 лет.**

☞ Среди женщин **48,7%** - гормонозависимые онкозаболевания у женщин периода перименопаузы

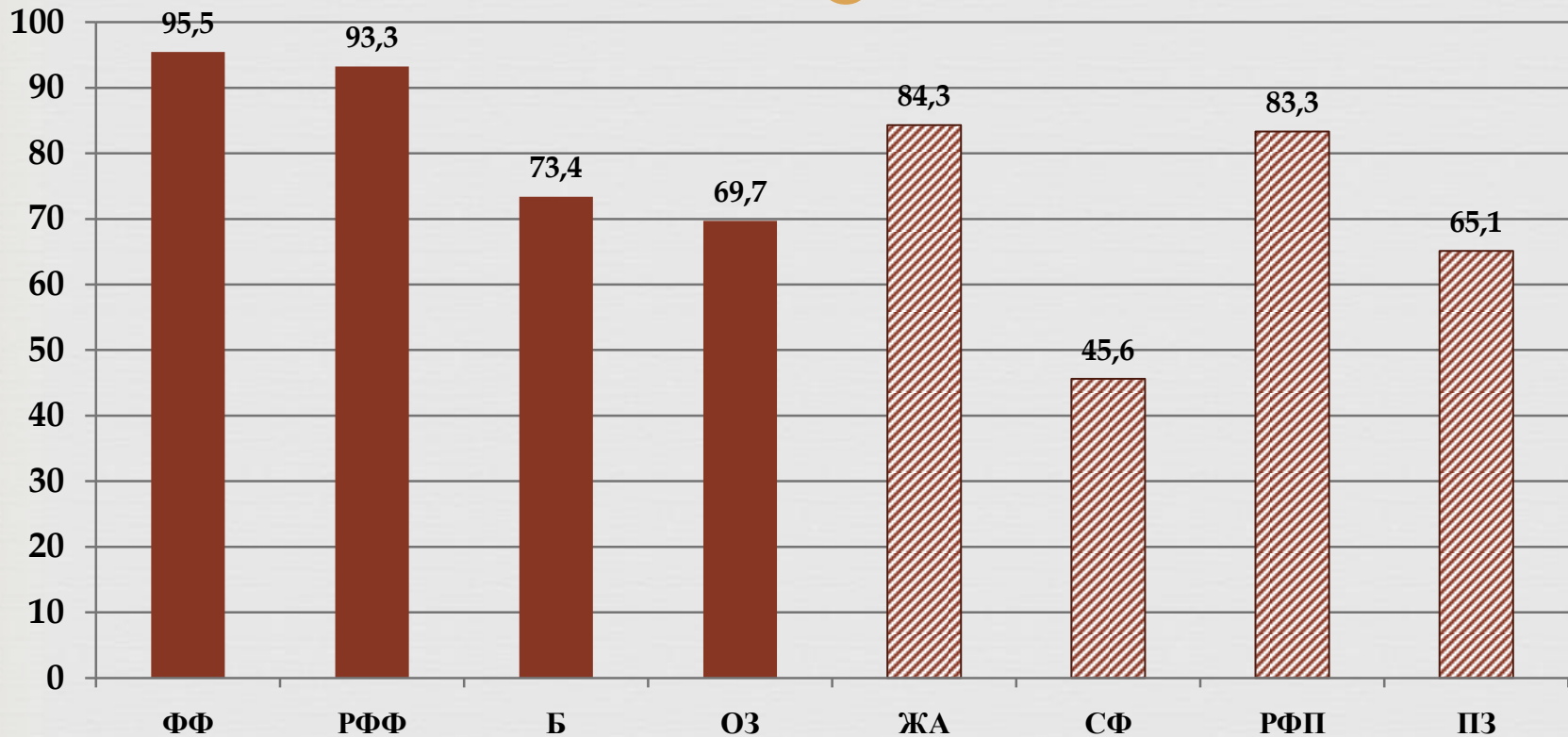
Врожденные пороки развития у детей

Стаж работы на момент зачатия, лет



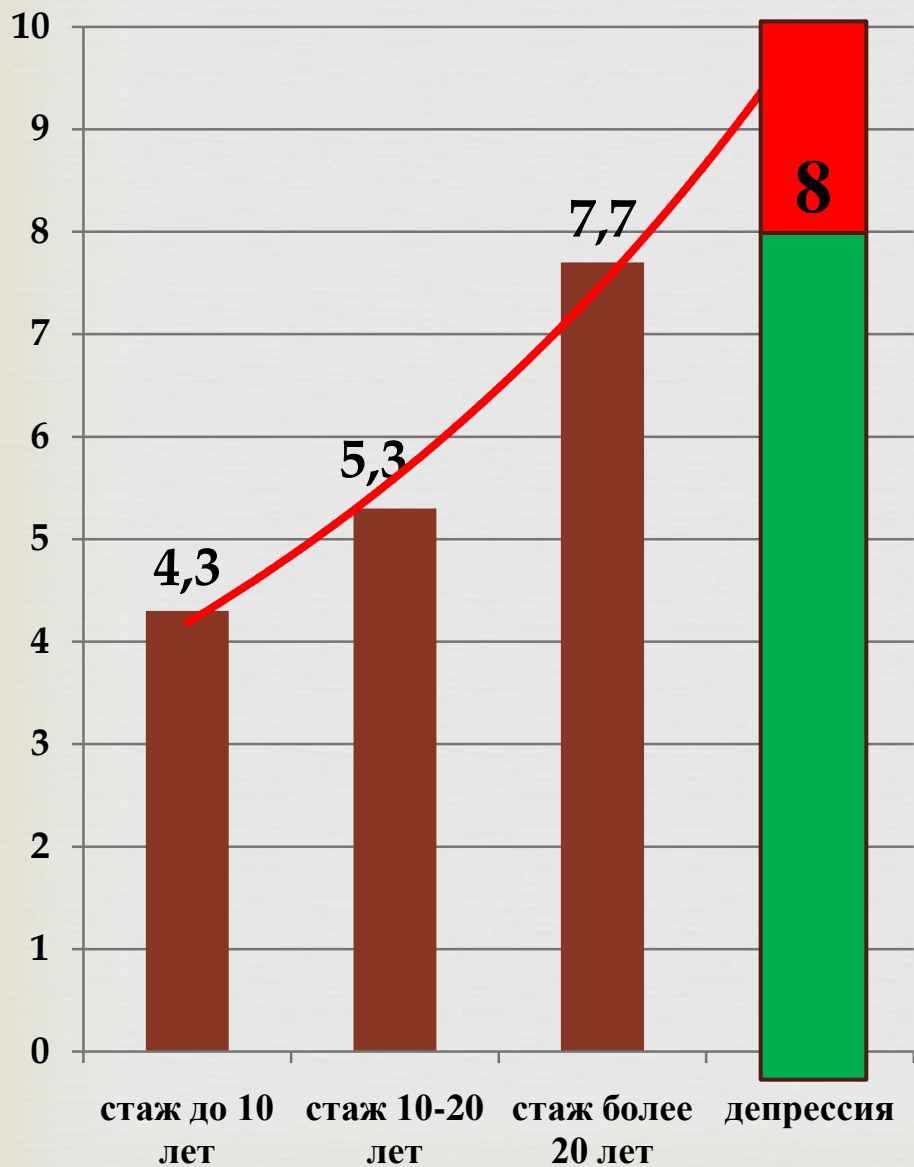
- ☞ Всего выявлено 77 ВПР у детей, родители которых работали на производстве;
- ☞ Частота встречаемости в 3 раза выше, чем в популяции;
- ☞ В 74,35% - ВПР пищеварительной системы.
- ☞ Связь с работой: высокая $RR = 5,6$, (95% CI 7,10 – 9,94), $\chi^2 = 3,54$, $EF = 95\%$.
- ☞ Отмечается прямая положительная корреляция между стажем работы и возрастом (по Спирмену $r = 0,81$; $R^2 = 0,65$).

Качество жизни (SF-36), баллы

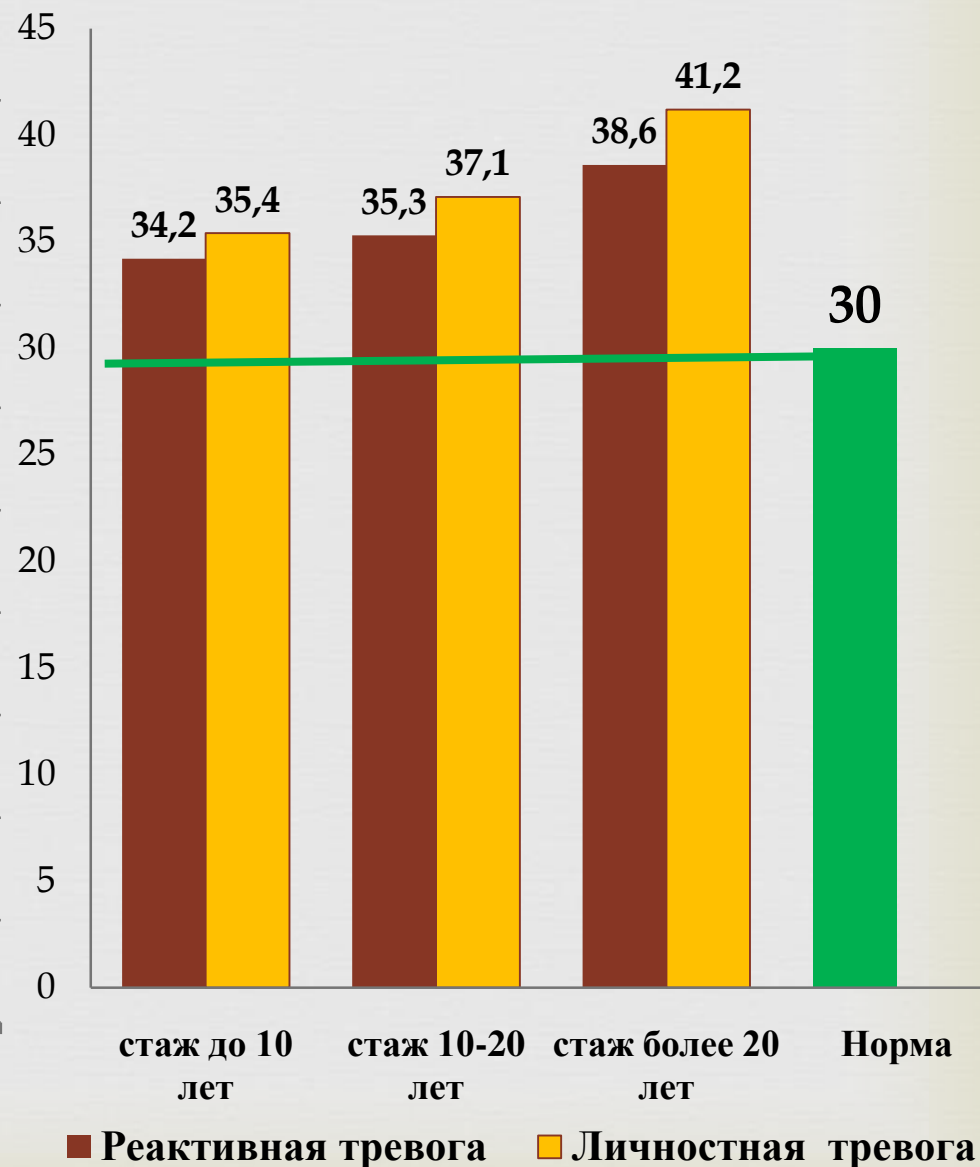


физическое функционирование (ФФ), ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием (РФФ), интенсивность боли (Б), общее состояние здоровья (ОЗ), жизненная активность (ЖА), социальное функционирование (СФ), ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием (РФП), психологическое здоровье (ПЗ).

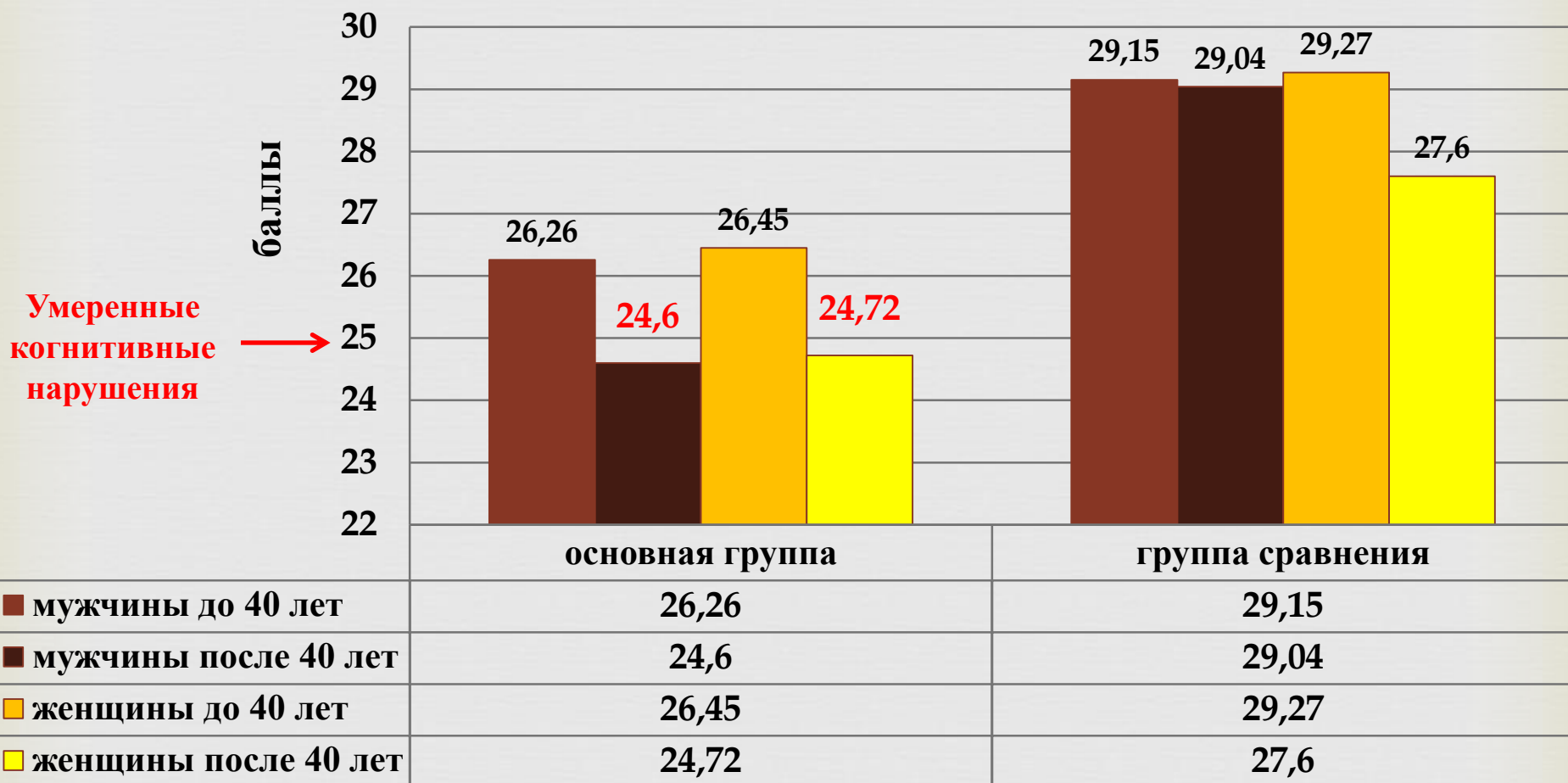
Шкала Готланда, баллы (ИЗУЧЕНИЕ ДЕПРЕССИИ)



Шкала Спилберга, баллы (ИЗУЧЕНИЕ ТРЕВОГИ)



Когнитивные нарушения - МоСа тест, баллы

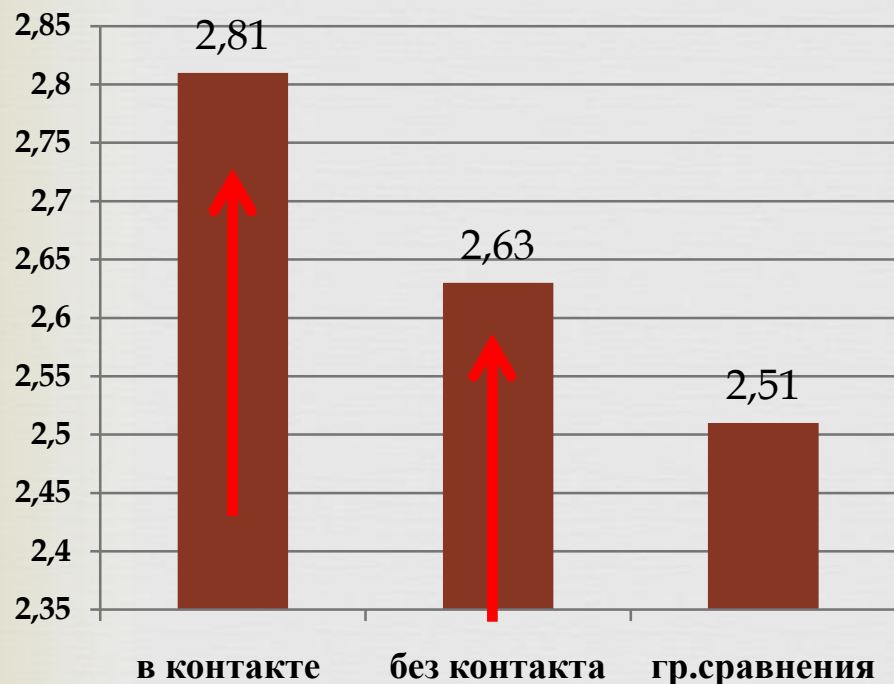


Высокая связь умеренных когнитивных нарушений с влиянием химических веществ: OR=59,6 (95% CI 22,6 – 156,6), RR = 25,7 (95% CI 11,9 – 55,4), EF= 96,1%, $\chi^2=68,8$ (табличное 3,8)

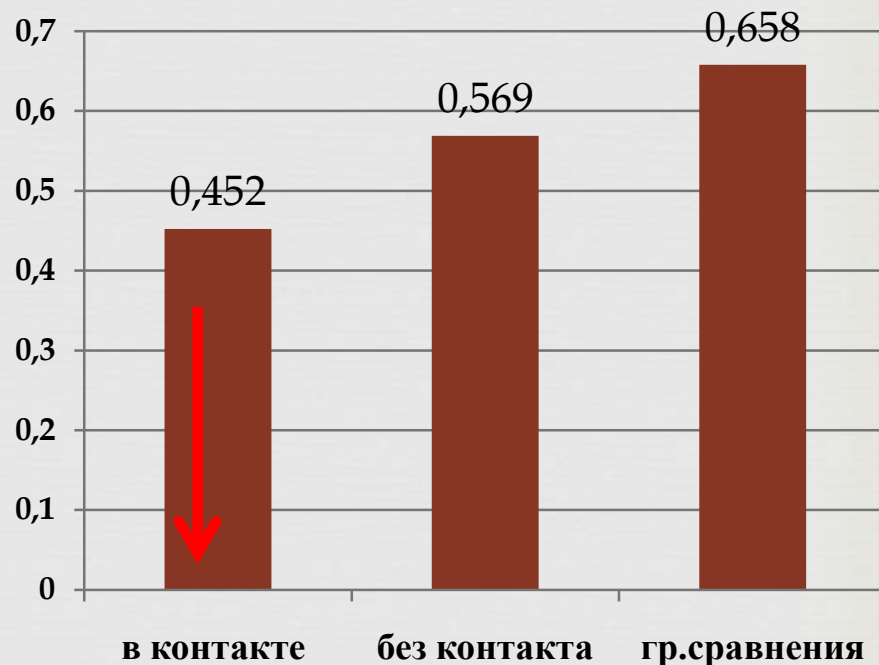
Слабая связь с возрастом: $R^2 = 0,32$.

Адаптационный потенциал

Адаптационный потенциал (АП)



Уровень функционального состояния (УФС)

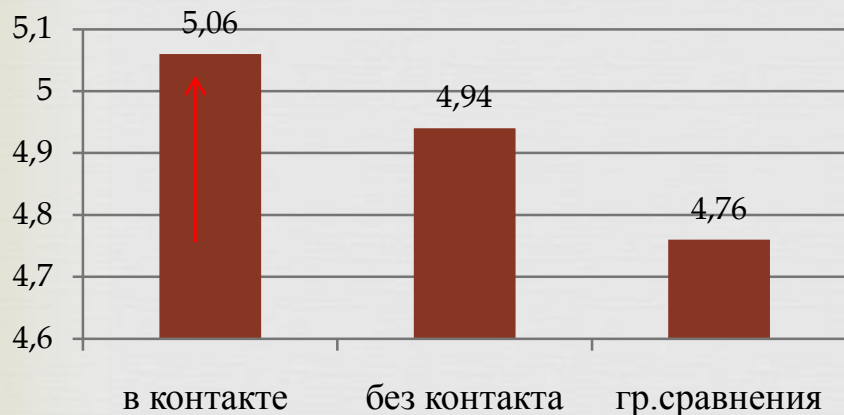


АП: OR = 3,5 (95% CI 2,1 – 5,8);
RR = 2,34 (95% CI 1,6 – 3,3),
расчетная величина $\chi^2 = 23,2$
(табличная 3,8), EF = 57,2 %.

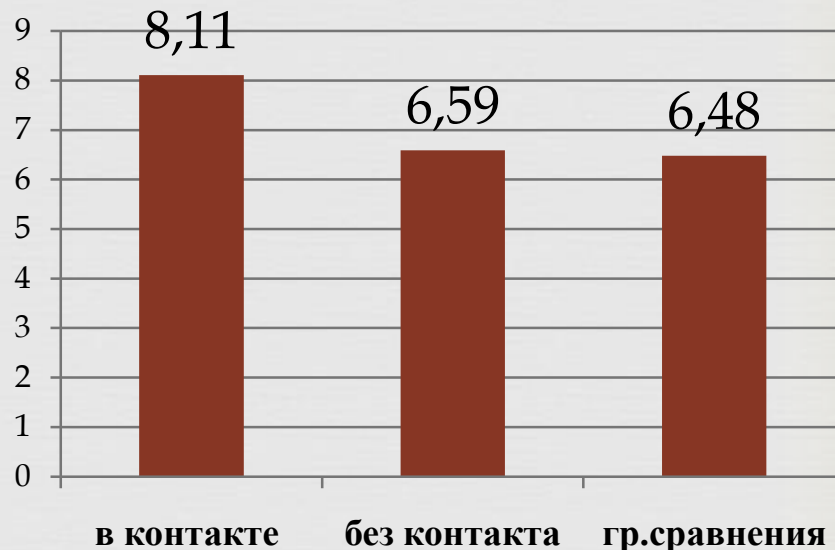
УФС: OR = 10,47 (95% CI 6,6 – 16,6); RR 3,5 (95% CI 2,73 – 4,48), расчетная величина $\chi^2 = 98,3$ (табличная 3,8), EF = 71 %.

Гематологический синдром

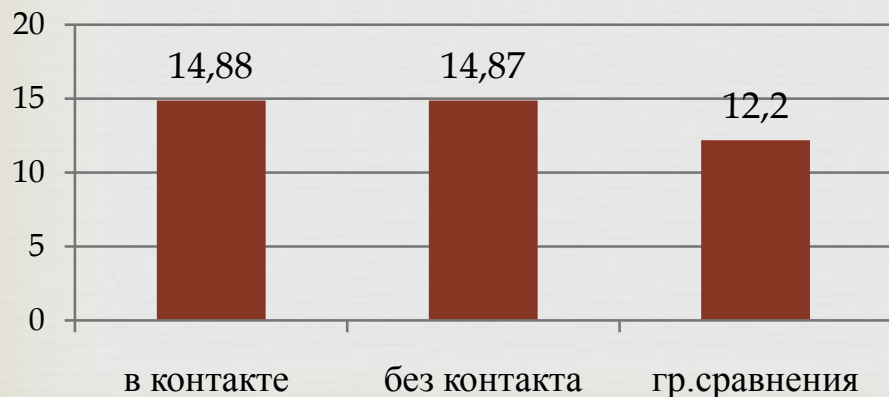
Эритроциты, ($R^2=0,526$, $p=0,002$
для формальдегида)



Лейкоциты, $10^9/л$



RDWс, ($R^2=0,616$, $p=0,0001$ для
формальдегида)

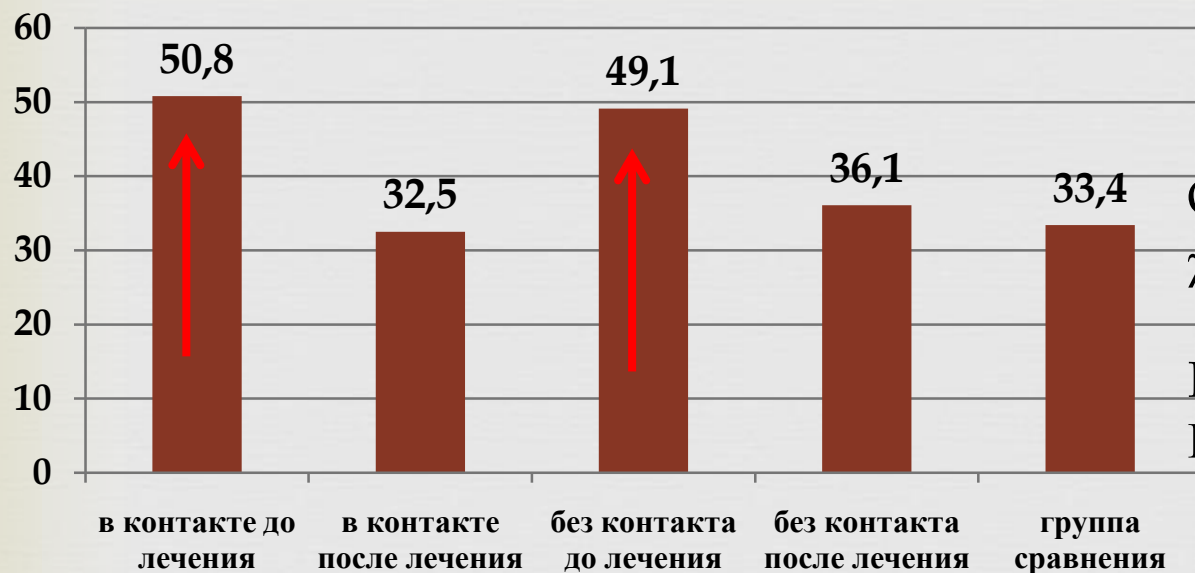


☞ **Формальдегид** способствует повышению:

- лейкоцитов крови ($R^2=0,498$, $p=0,001$, $BMC=0,009$),
- моноцитов ($R^2=0,452$, $p=0,0001$) и СОЭ ($R^2=0,699$, $p=0,0001$).

☞ **Метанол:** повышает уровень лейкоцитов крови ($R^2=0,0,604$, $p=0,012$, $BMC=0,418$)

Холестатический печеночный синдром



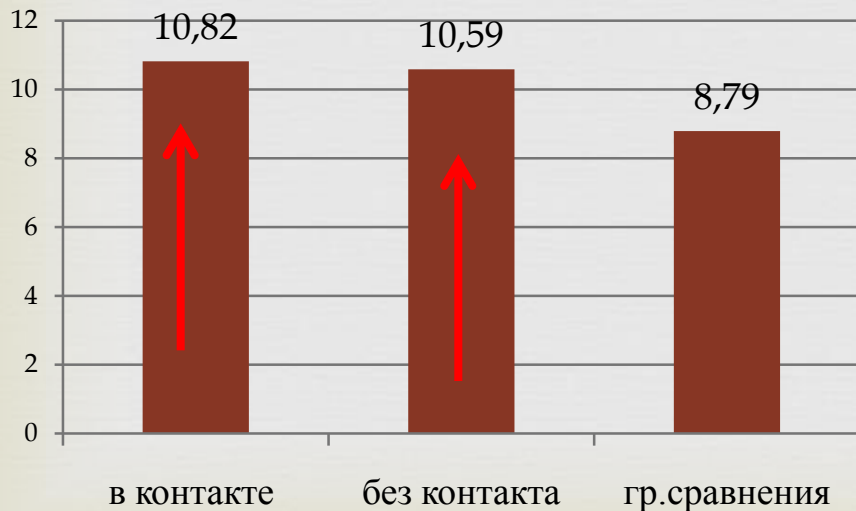
ГГТП, Ед/л.

OR = 36,4, (95% CI 24,3 – 54,6),
 $\chi^2 = 305,1$;

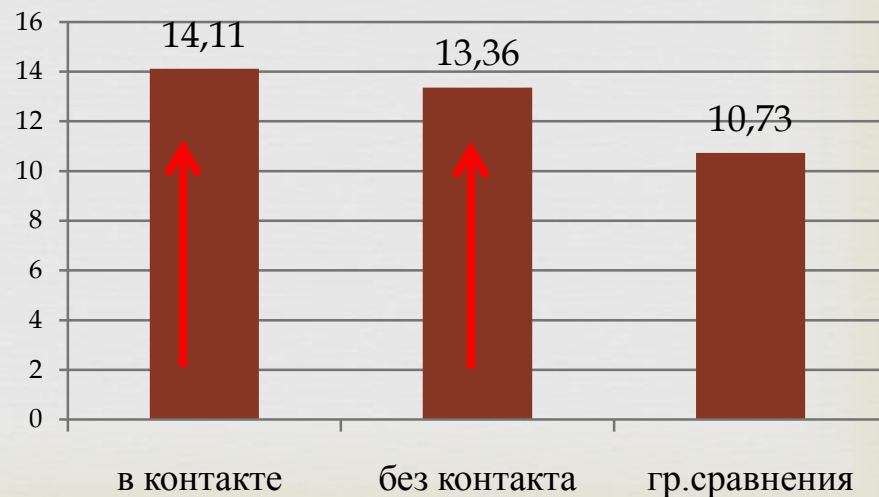
RR = 2,76, (95% CI 2,5 – 3,1),
EF = 64 %.

Иммуно-воспалительный печеночный синдром

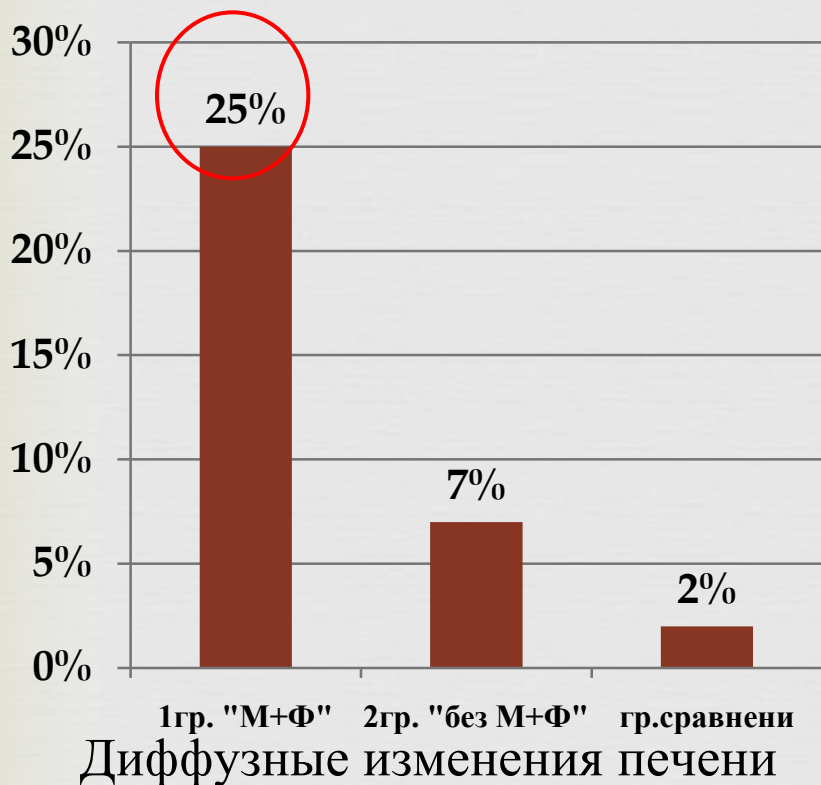
Бета-глобулины, г/куб.дм,



Гамма-глобулины, г/куб.дм

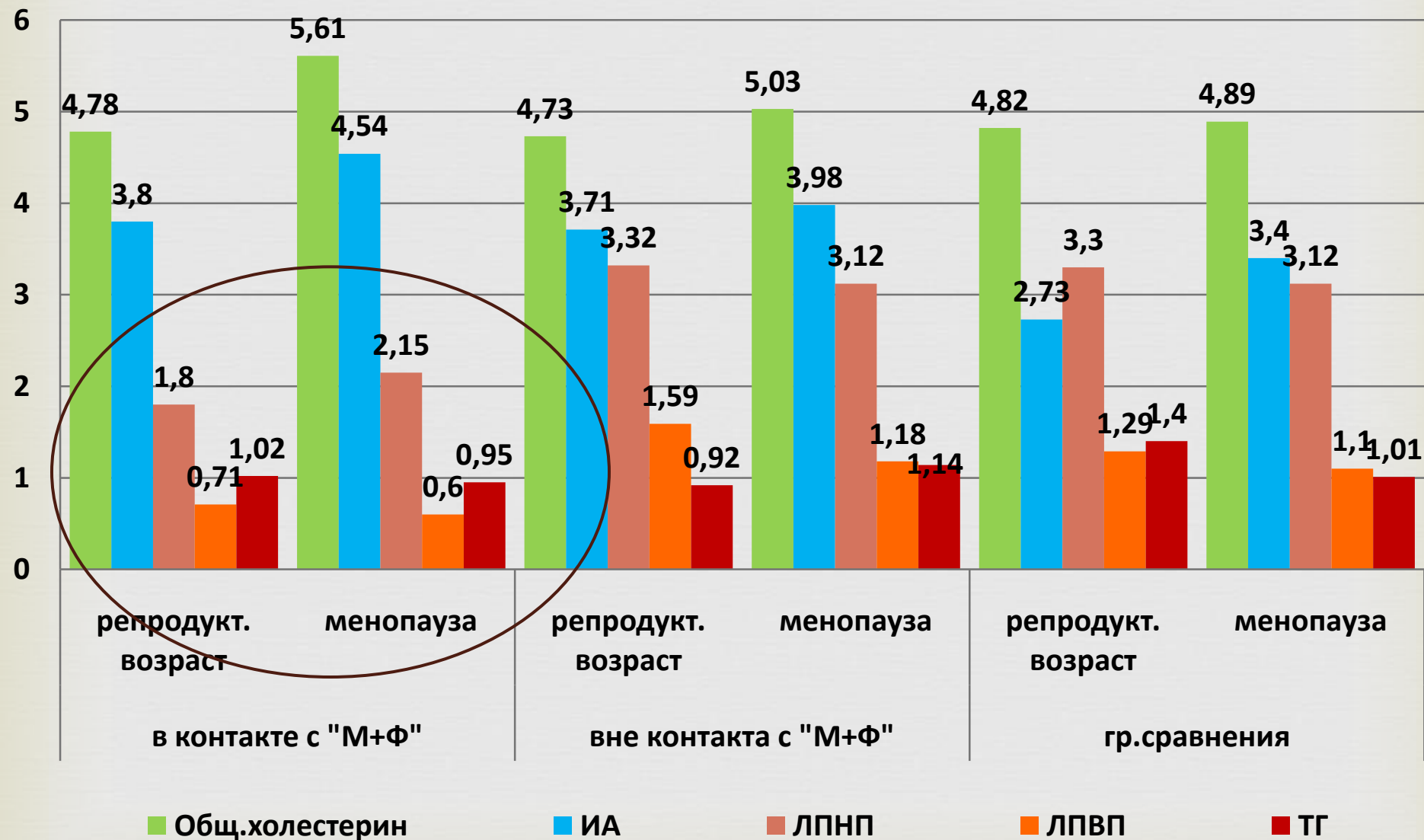


УЗИ печени

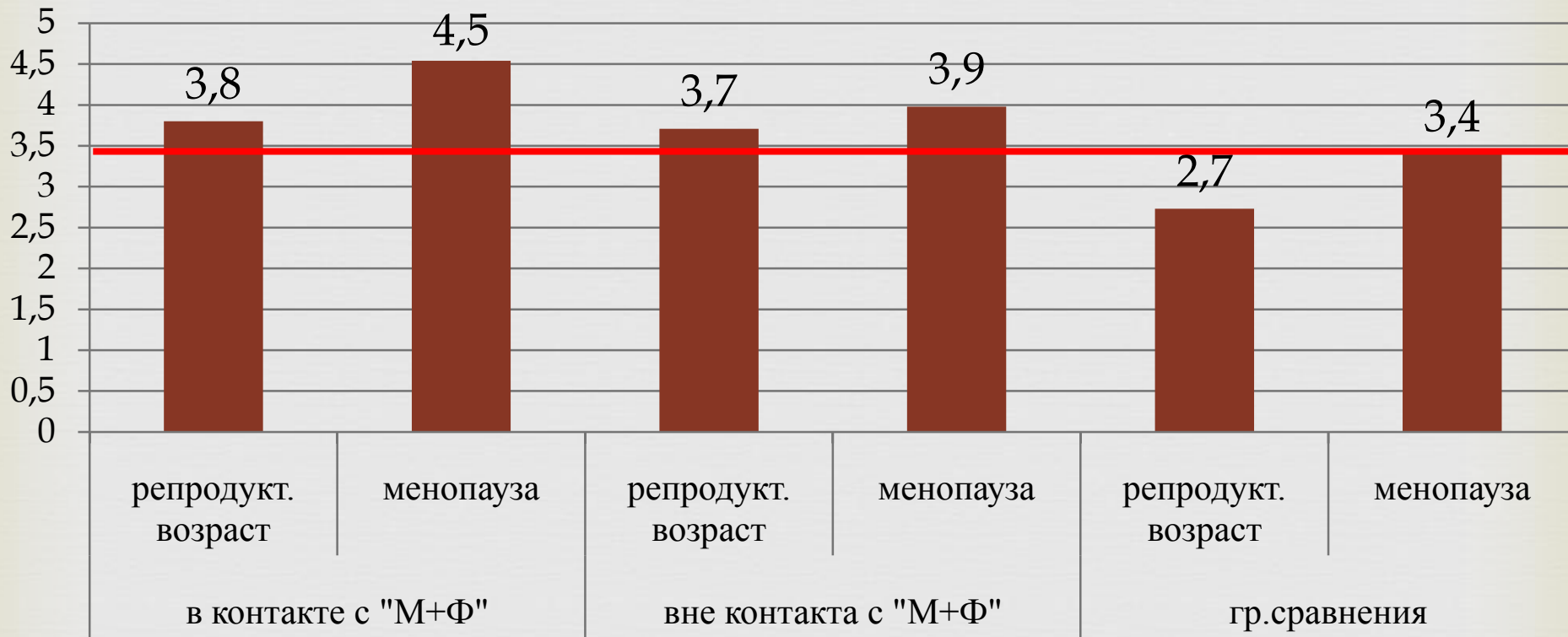


Диффузные изменения в печени имеют высокую связь с работой:
 $OR = 7,2$ (95% CI 2,54 – 20,21); $\chi^2 = 13,87$ (табличная 3,8);
 $RR = 5,75$ (95% CI 2,29 – 14,4); EF=82%.

Липидный обмен, женщины



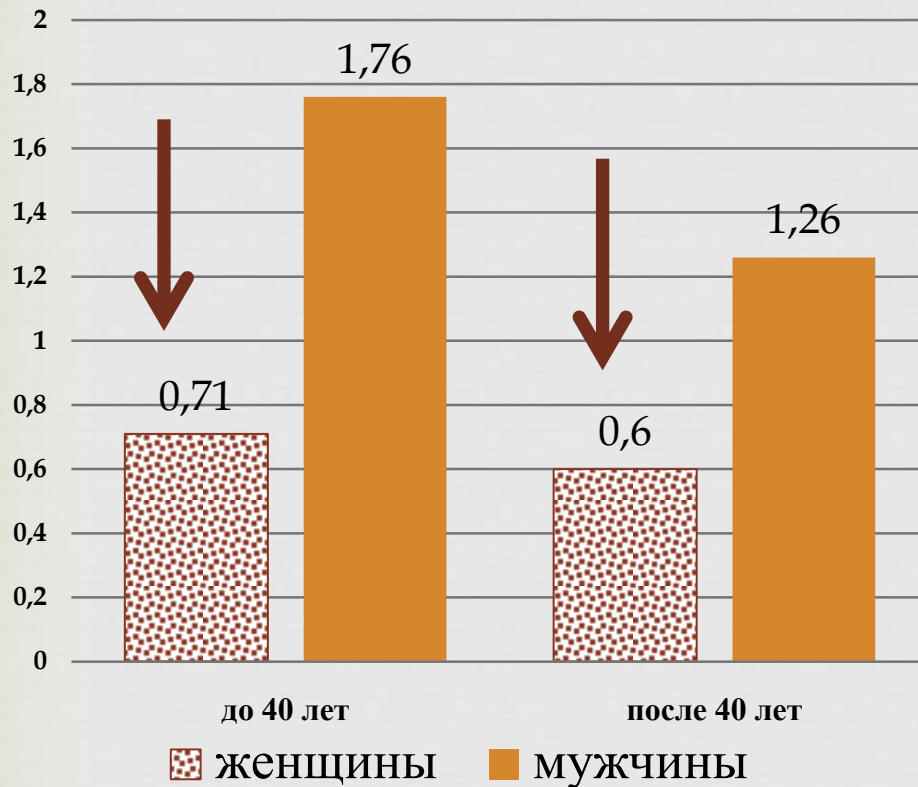
Индекс атерогенности у женщин



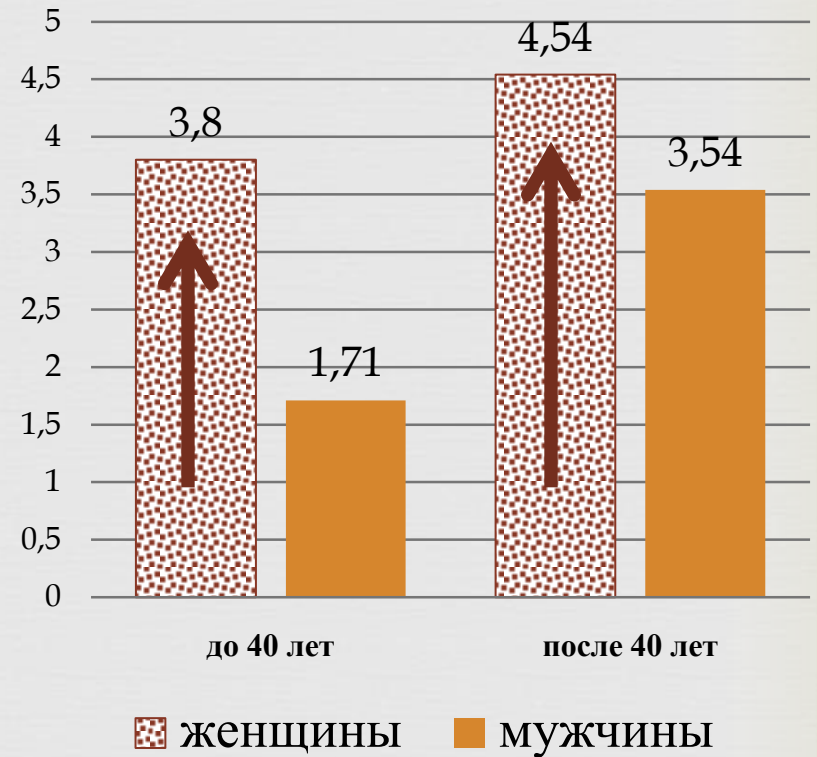
☞ Репродуктивный возраст: $OR = 38,8$ (95% CI 23,03 – 65,34); $\chi^2 = 189,1$ (табличная 3,8); $RR = 15,21$ (95% CI 10,3 – 22,4); $EF=93\%$.

☞ Перименопауза: $OR = 43,44$ (95% CI 25,5 – 73,8); $\chi^2 = 194,8$ (табличная 3,8); $RR = 21,4$ (95% CI 13,9 – 32,9); $EF=95,3\%$,

Дислипидемия

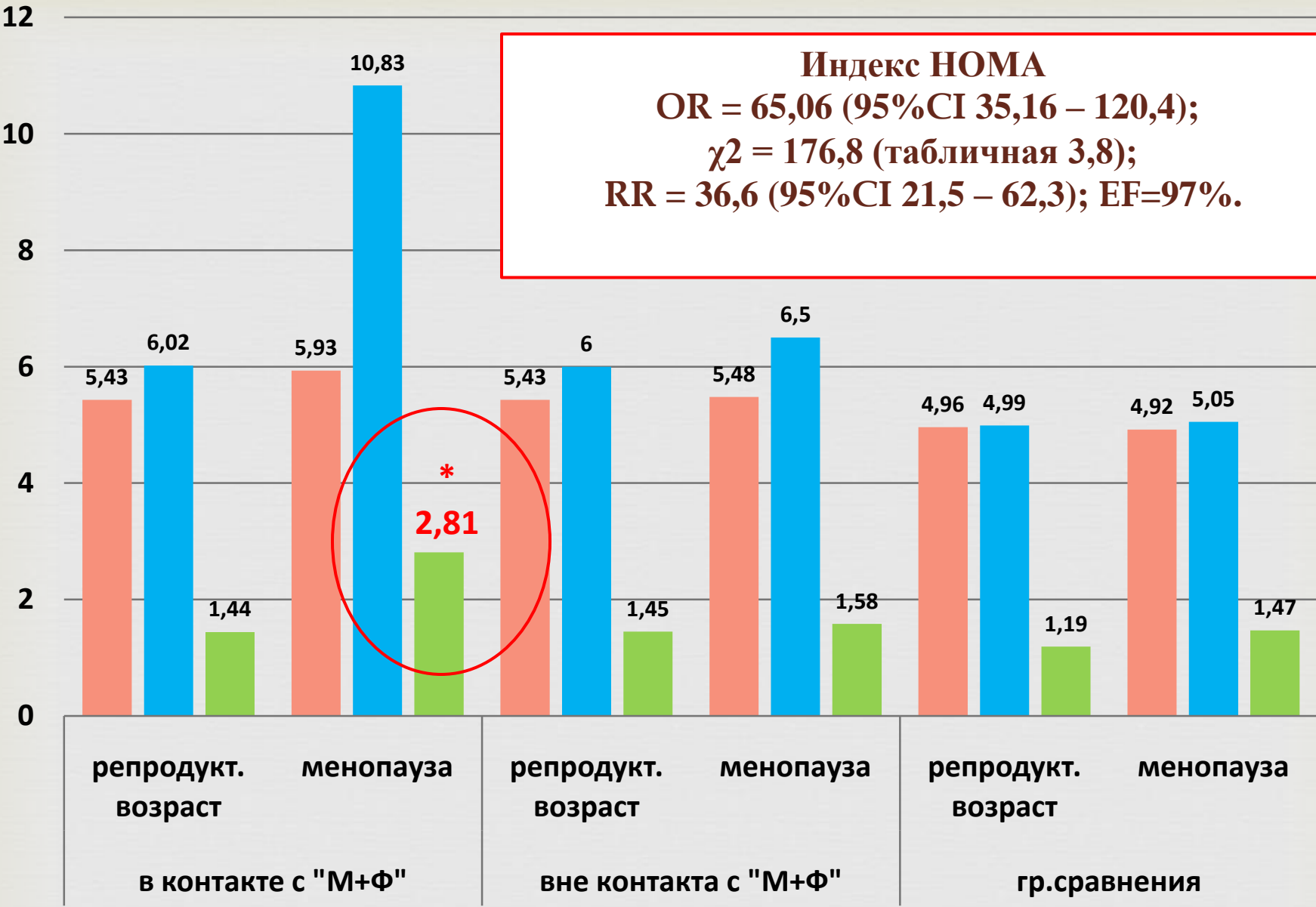


Уровень **ЛПВП** у работников группы контакта с метанолом и формальдегидом, ммоль/л.



Уровень **ИА** у работников группы контакта с метанолом и формальдегидом.

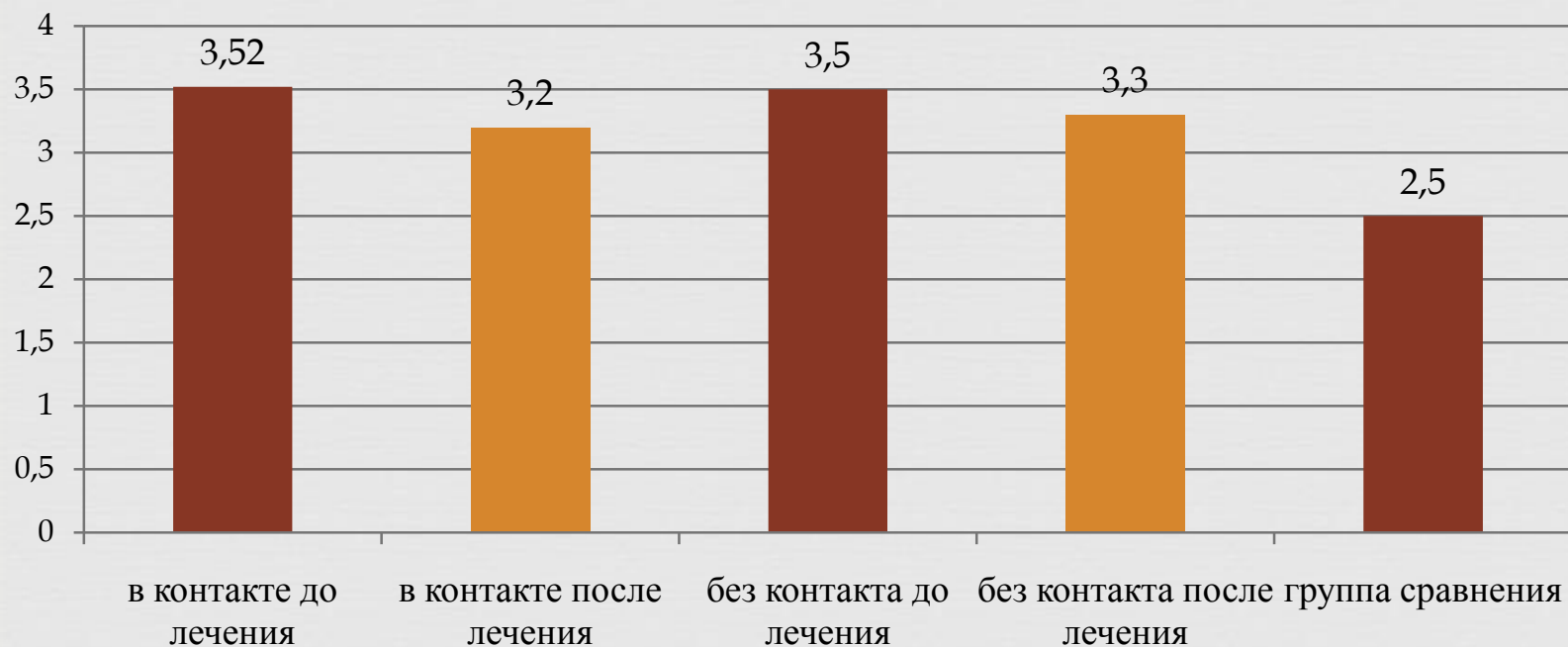
Индекс НОМА
 $OR = 65,06$ (95%CI 35,16 – 120,4);
 $\chi^2 = 176,8$ (табличная 3,8);
 $RR = 36,6$ (95%CI 21,5 – 62,3); EF=97%.



■ глюкоза крови ■ инсулин ■ индекс НОМА

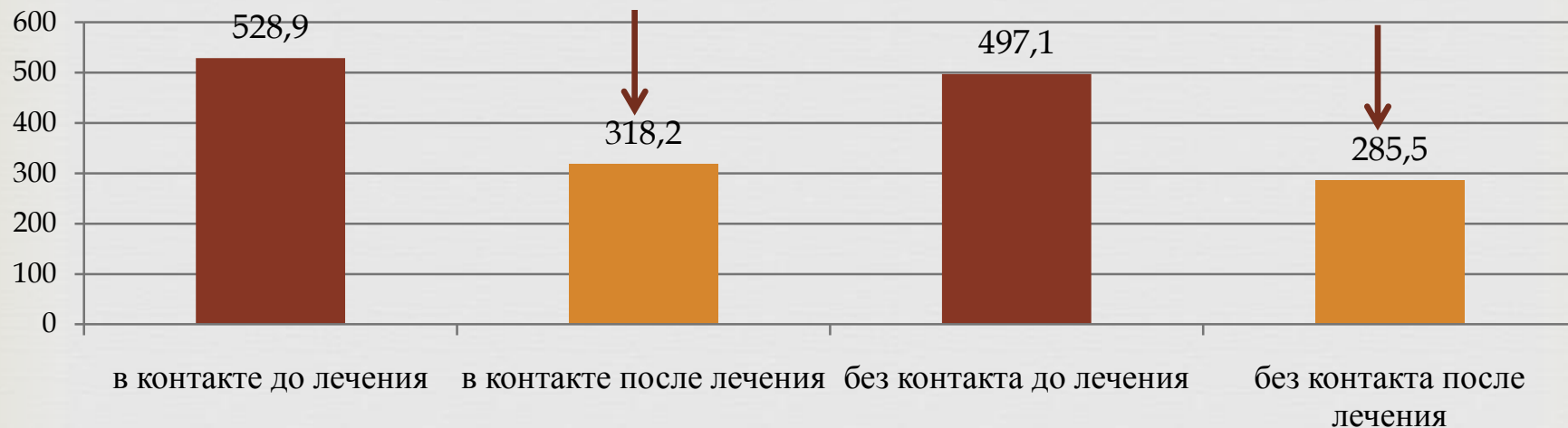
Активация перекисного окисления липидов

Уровень МДА до и после лечения, мкмоль/л

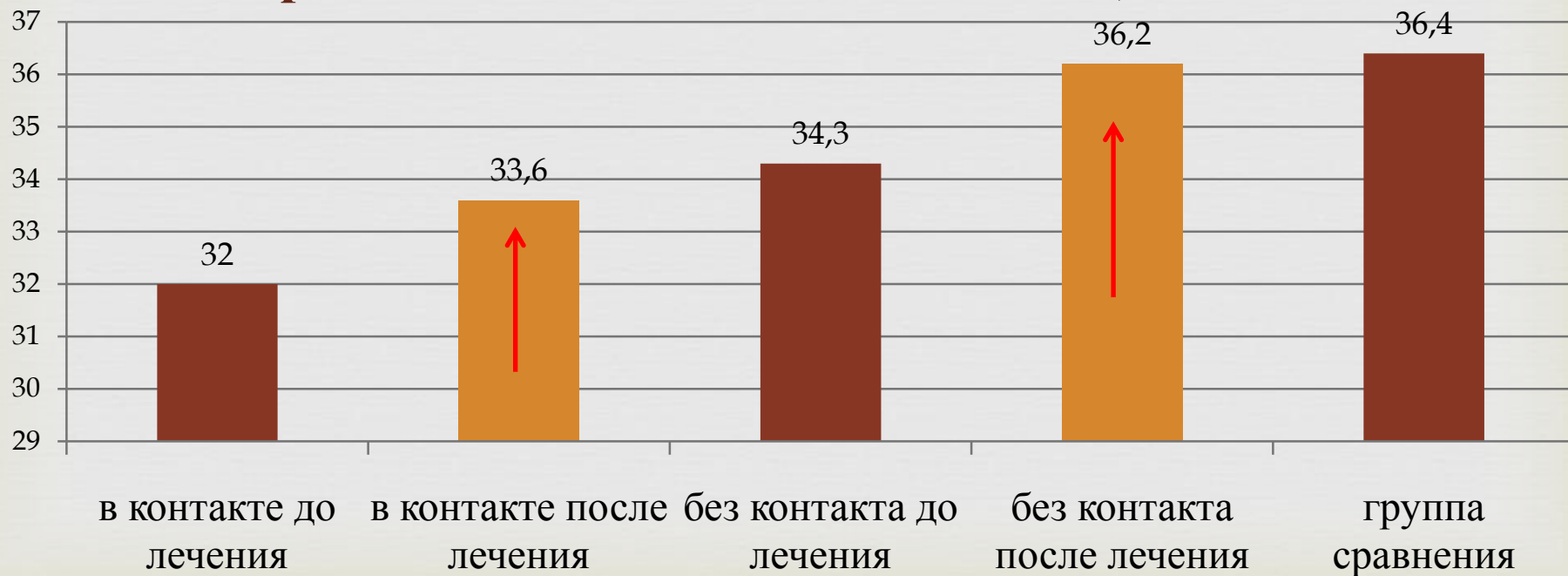


Уровень гидроперекисей липидов

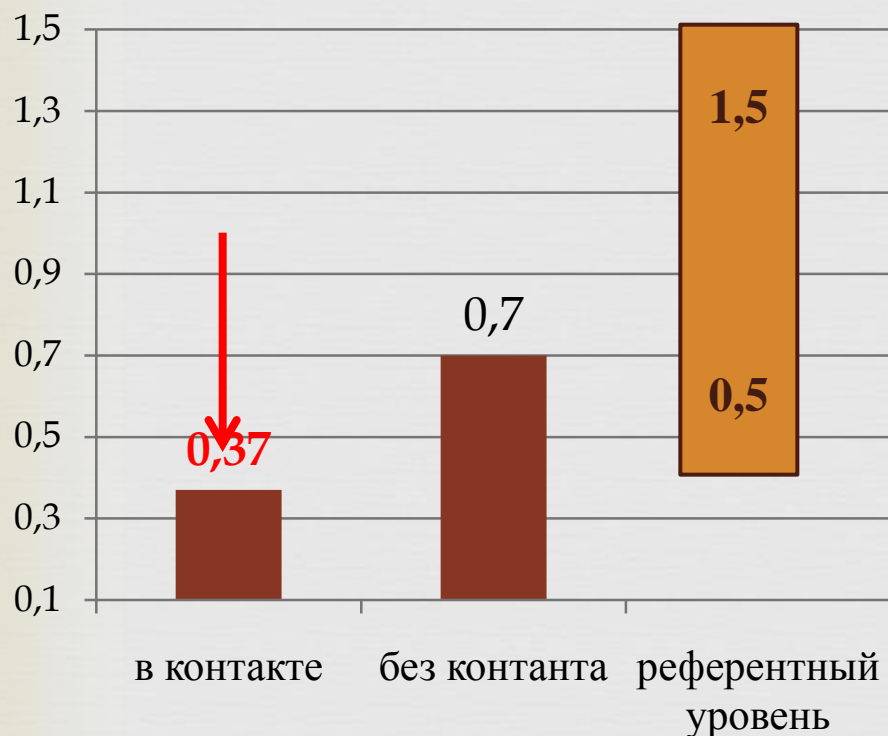
до и после лечения, моль/дм³



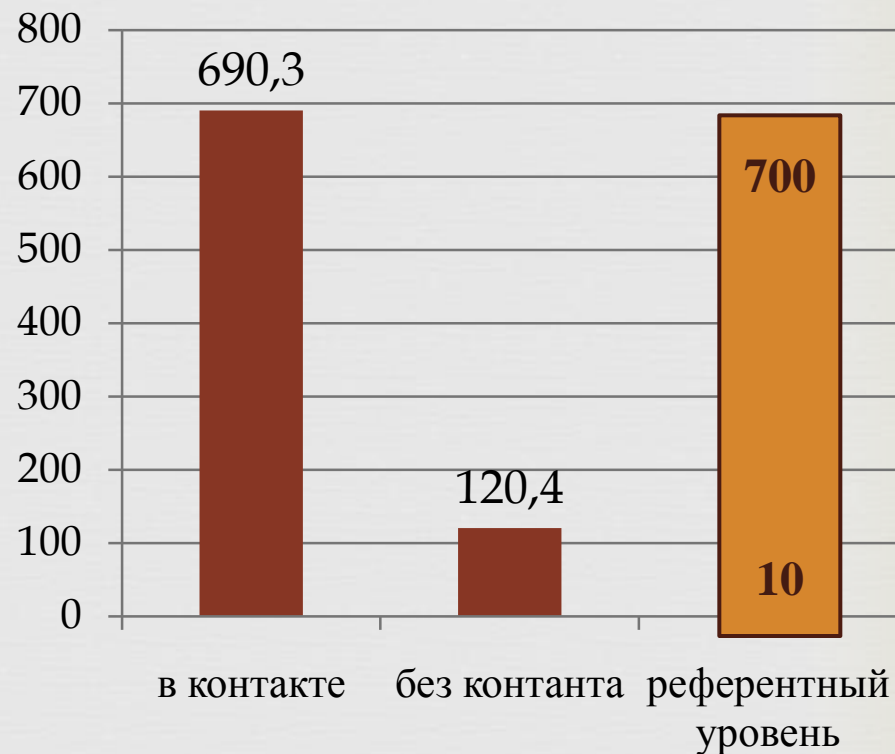
Уровень АОА до и после лечения, %



Фактор Виллебранда, Е/мл



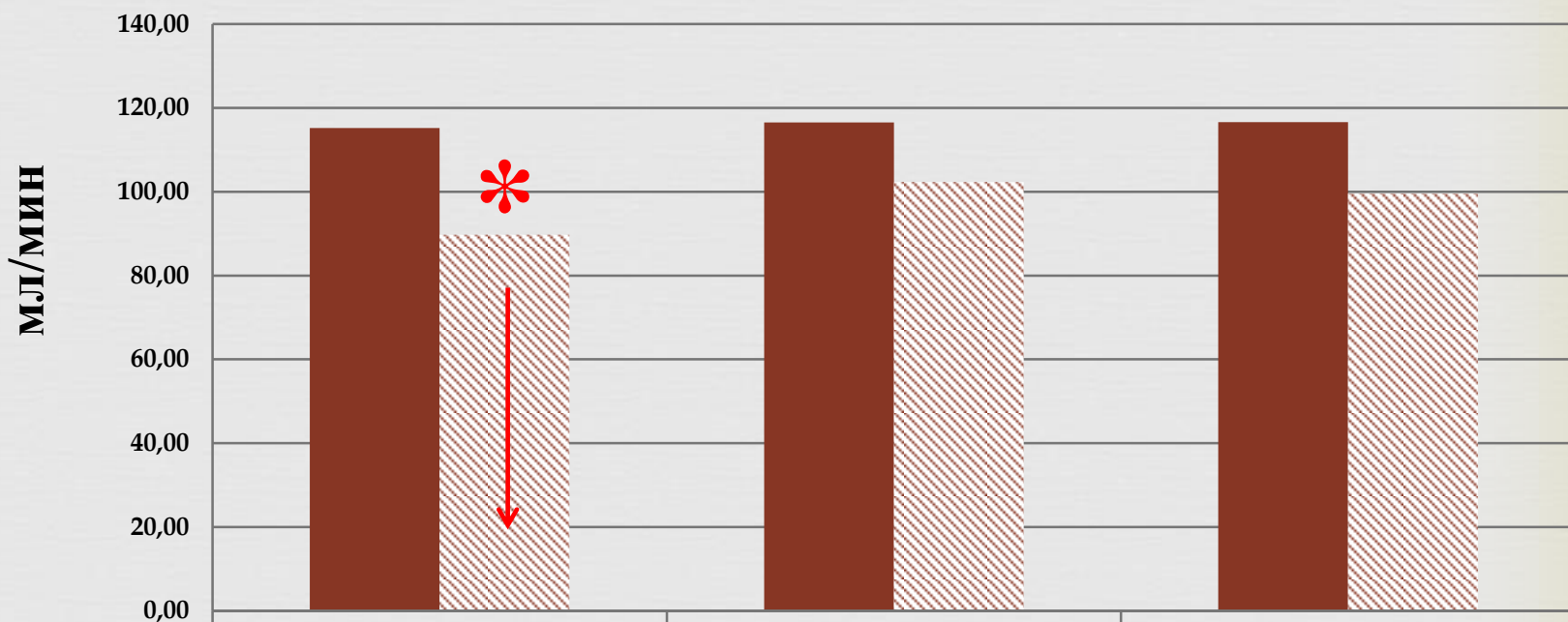
VEGF, пг/мл.



☞ Патент на изобретение - решение о выдаче патента от 23 сентября 2013г. по заявке №2012148076/15.

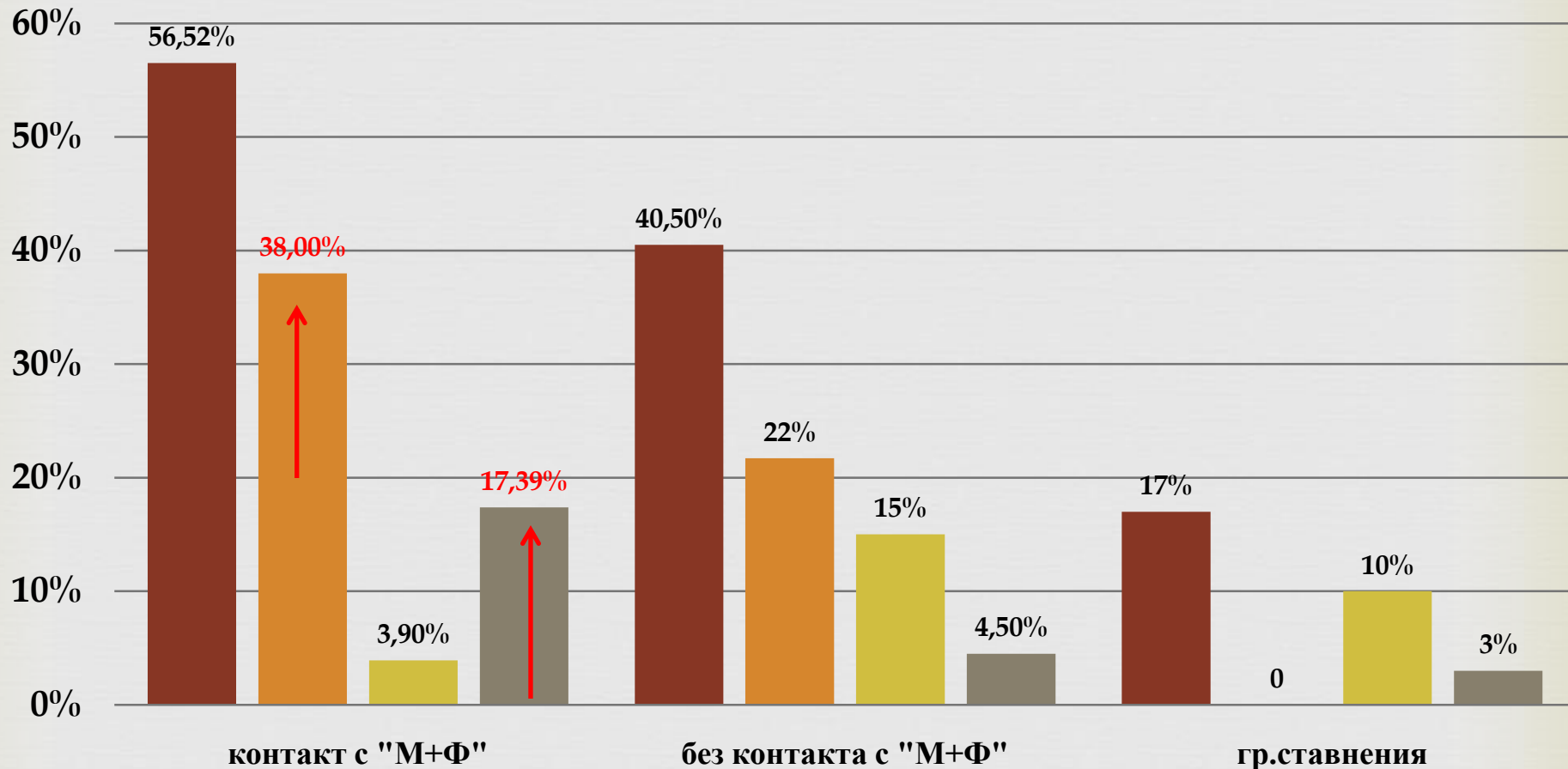
☞ Впервые определено превышение показателя VEGF у женщин, работающих с физическим перенапряжением. Доказано, что при превышении показателя VEGF 80 пг/мл и более диагностируются эндотелиальная дисфункция при имеющимся остеоартрозе, происходит усугубление клинической симптоматики.

Скорость клубочковой фильтрации по формуле Кокрофта-Голта



	1 группа	2 группа	группа сравнения
■ мужчины	115,19	116,52	116,63
▨ женщины	89,78	102,27	99,56

Риноцитограммы исследуемых



■ неспецифическое воспаление

■ защитные изменения

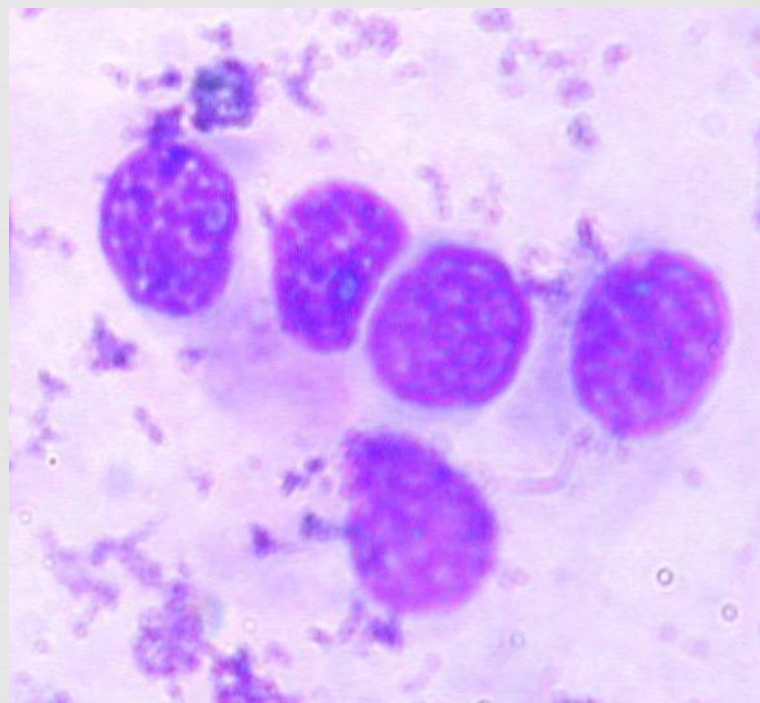
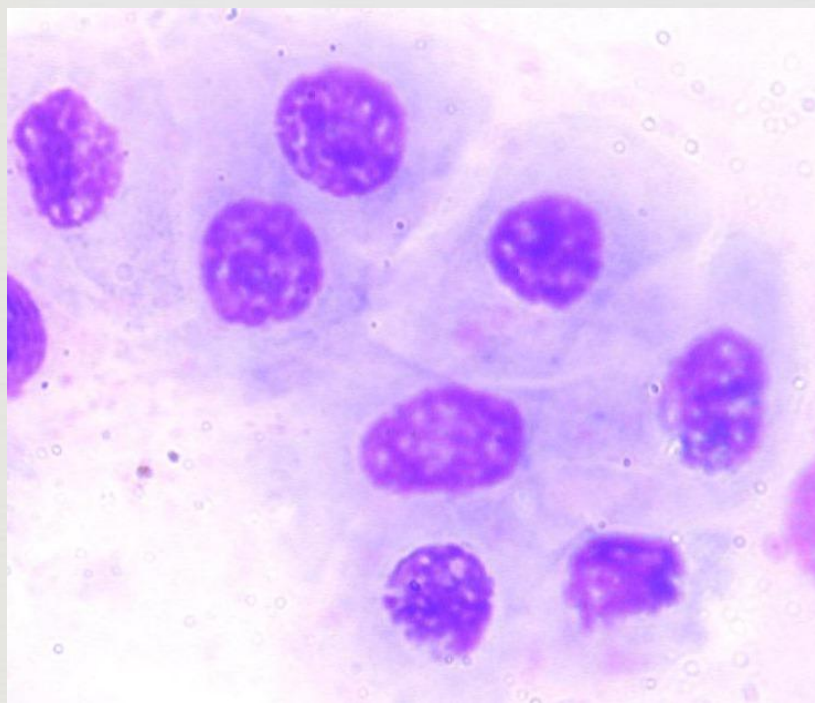
■ вазомоторные изменения

■ дегенеративные изменения

Связь ринопатии с работой

Защитные изменения

Дегенеративные изменения



OR = 2,71 (95% CI 1,28 – 5,73);
 $\chi^2 = 16,87$ (табличная 3,8); RR 2,29
(95% CI 1,23 – 4,27); EF = 56,4 %

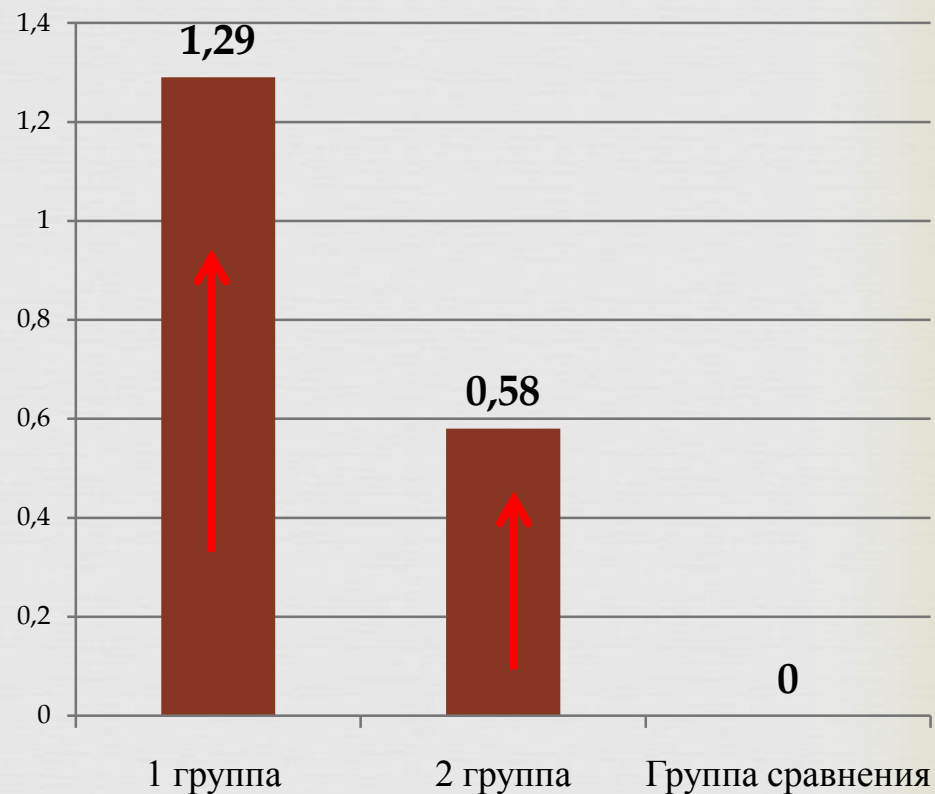
OR = 3,28 (95% CI 1,25 – 8,57);
 $\chi^2 = 5,9$ (табличная 3,8); RR 2,89
(95% CI 1,22 – 6,8); EF = 65,4 %.

Сенсибилизация к формальдегиду

IgE общий, мкг/л

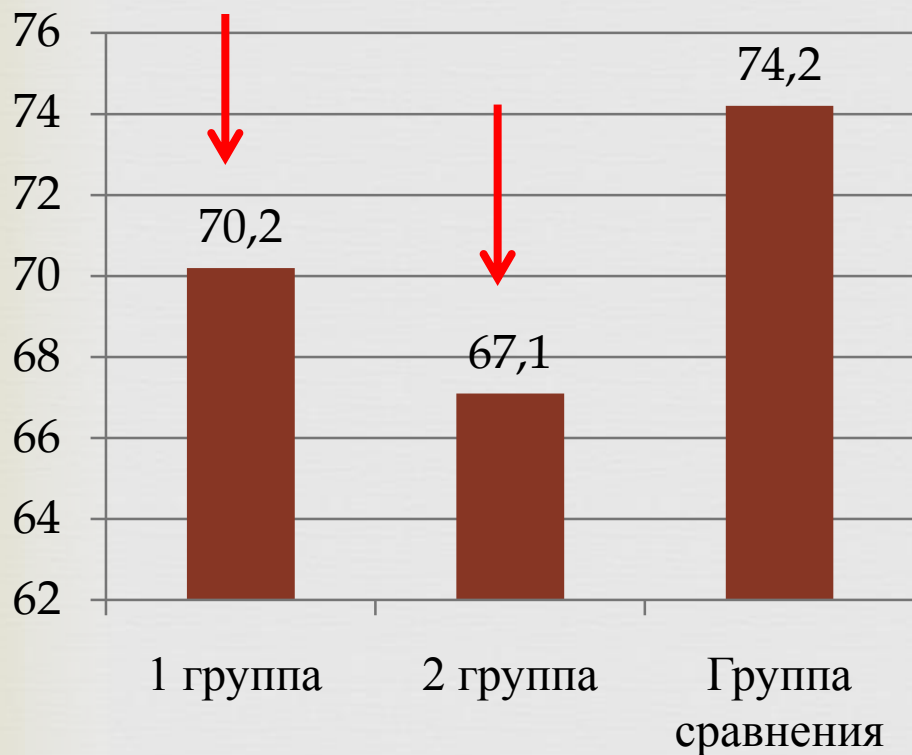


IgE специфический к формальдегиду, мкг/л

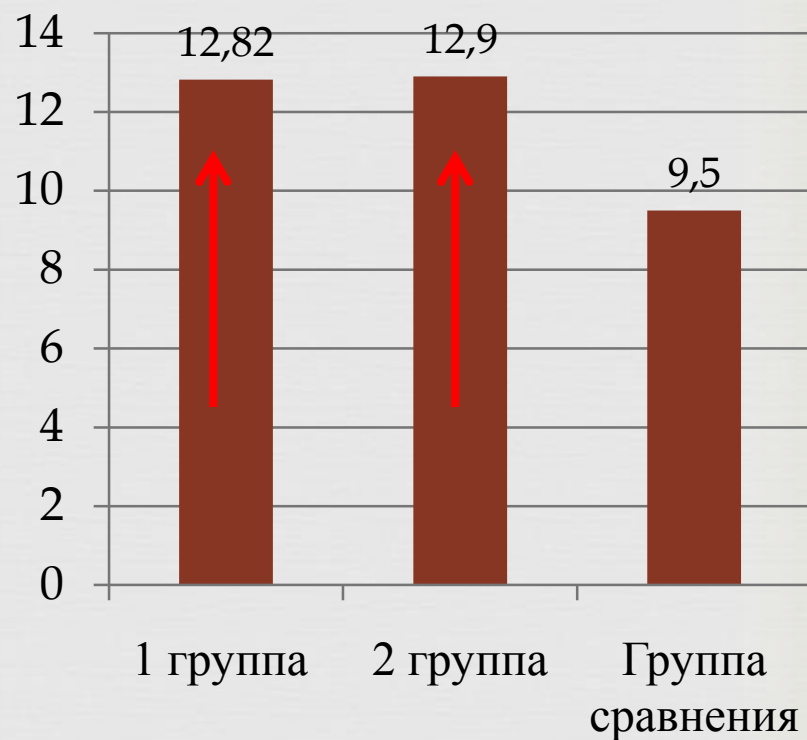


Клеточный иммунитет

CD3+, %

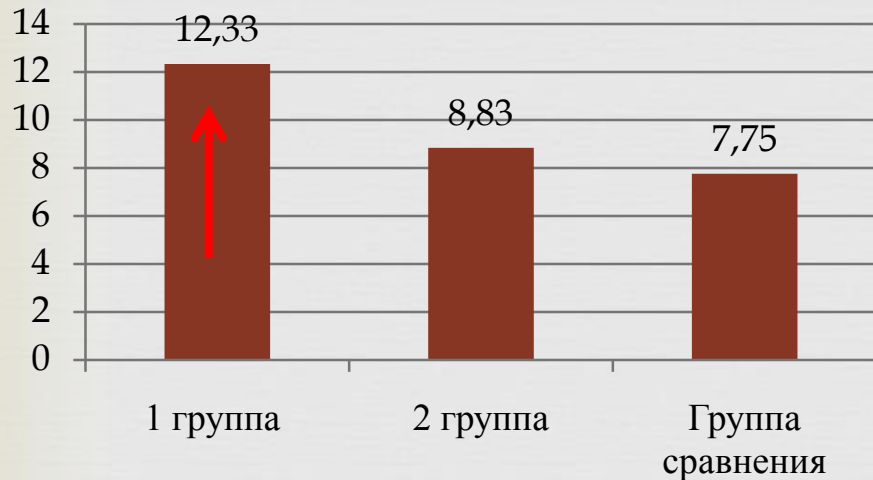


CD19+, %



Клеточный иммунитет

CD3+CD25+, %



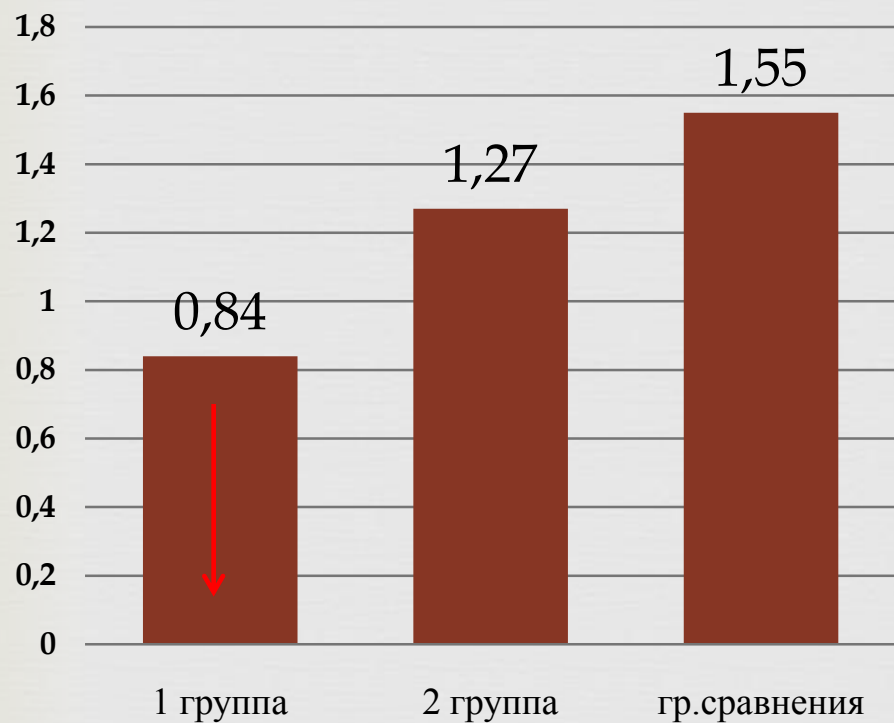
CD3+CD95+, %



- ❧ Решение о выдаче патента от 31 января 2014г. по заявке № 2014103124
- ❧ Впервые определен интегральный критерий, позволяющий оценить степень (пороговое значение) неблагоприятного воздействия формальдегида на организм человека, а именно на клеточный иммунитет.
- ❧ Интегральный показатель - отношение установленного процента числа CD3+CD95+ - лимфоцитов к проценту числа CD4+CD25+CD127- - лимфоцитов
- ❧ При значении этого интегрального показателя равного и более 40 диагностировали нарушение клеточного иммунитета у работников при воздействии формальдегида.

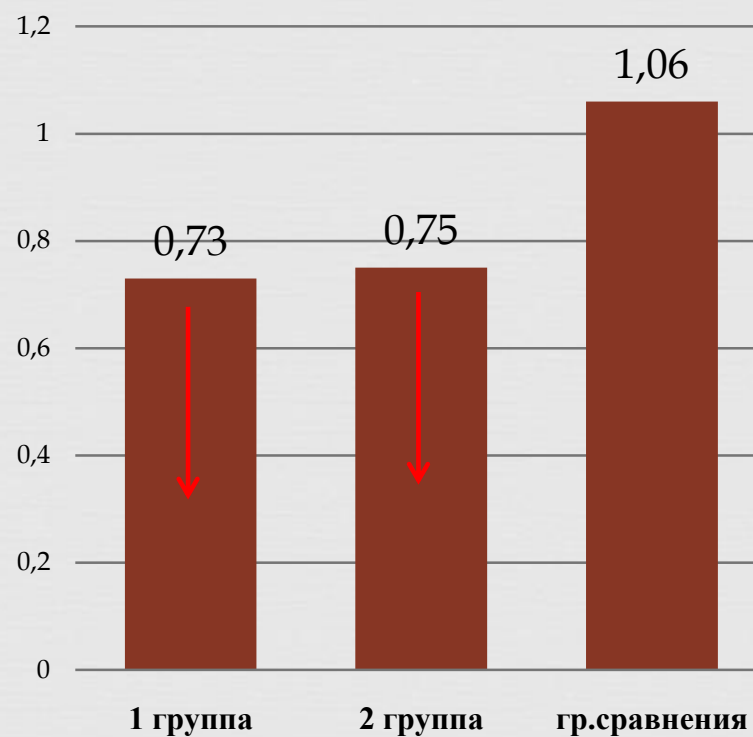
АПОПТОЗ

p 53,%



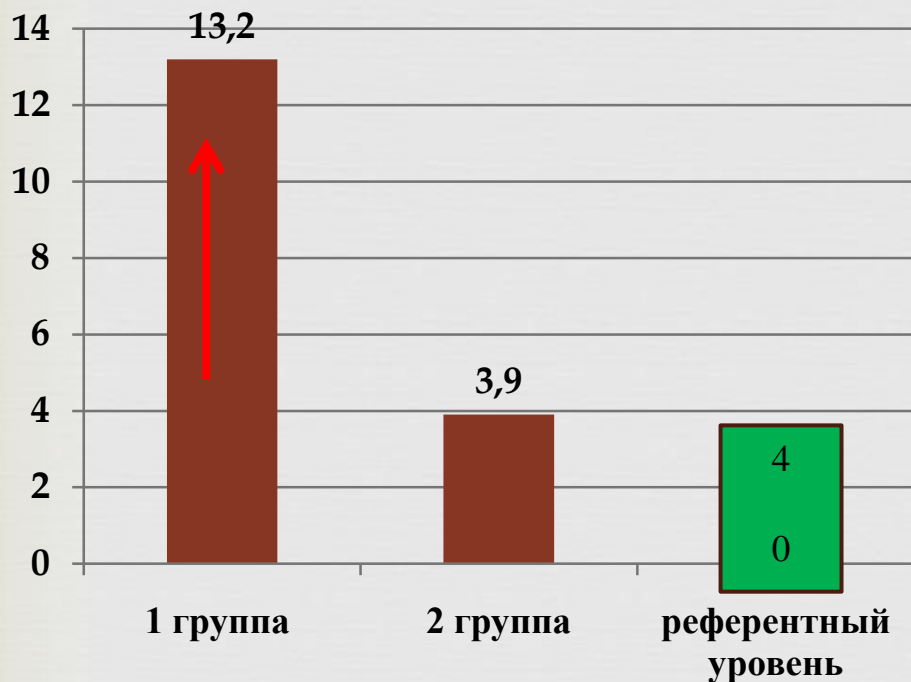
ФАГОЦИТОЗ

Фагоцитарное число

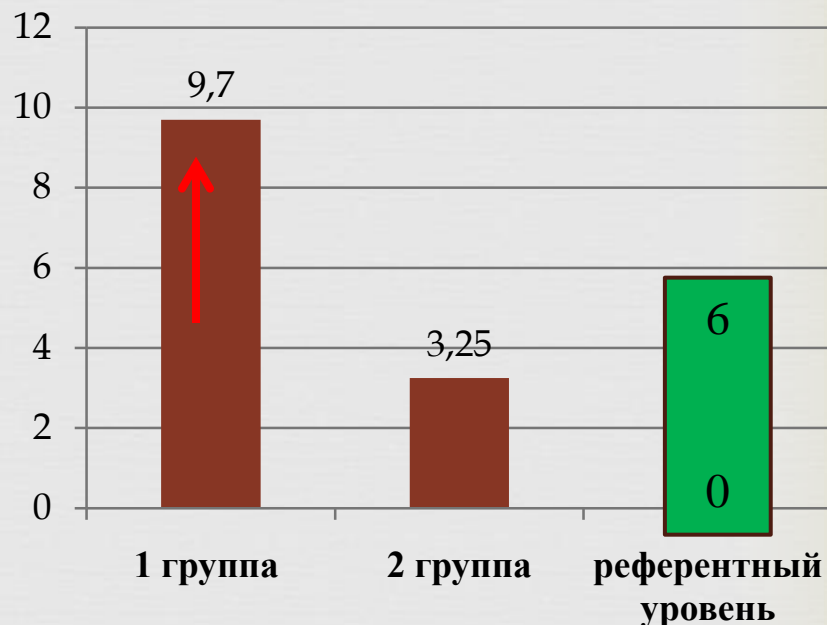


Цитокины сыворотки крови

ИЛ-4, пг/мл



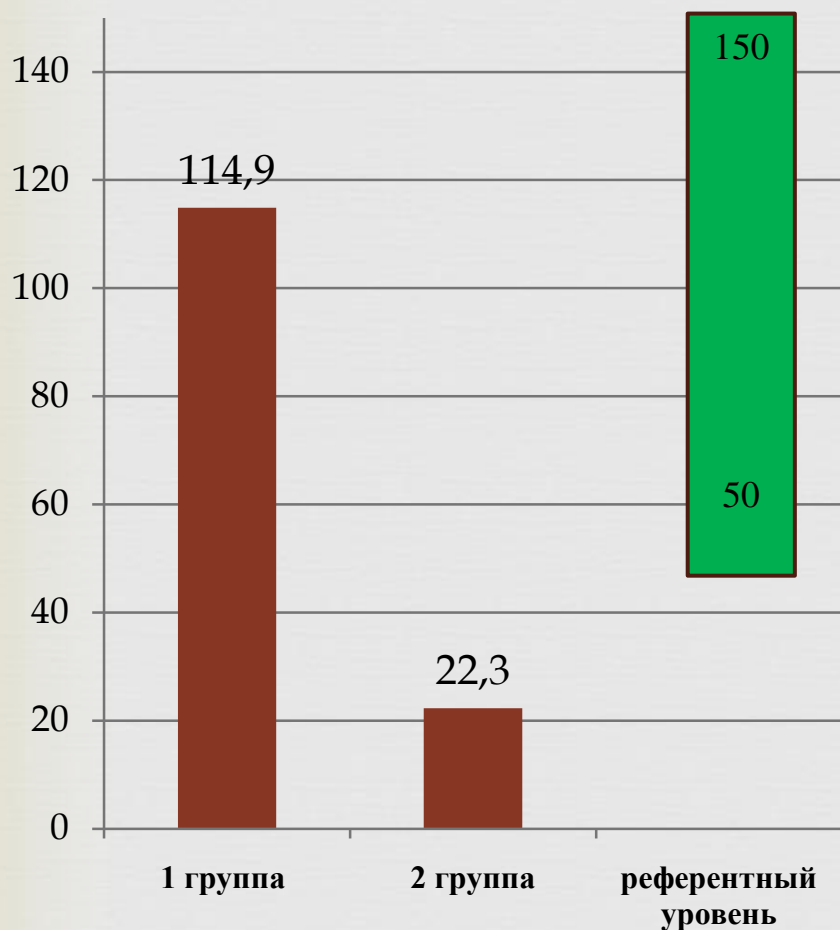
ФНО-альфа, пг/мл



положительная корреляционная связь
между увеличением содержания
формальдегида и повышением уровня
ИЛ-4: $R^2=0,757$, $P=0,006$

Цитокины сыворотки крови

МСР-1, пг/мл



↑ Общие холестерин ($R^2=0,766$, $p=0,002$),
Абс.числа эозинофилов ($R^2=0,63$, $p=0,027$),
ГГТП ($R^2=0,629$, $p=0,000$),
Гидроперекиси липидов ($R^2=0,845$, $p=0,007$),
Гамма-глобулинов ($R^2=0,945$, $p=0,000$),
Бетта-глобулинов ($R^2=0,830$, $p=0,002$).

УВЕЛИЧЕНИЕ УРОВНЯ МСР-1

↓ Фагоцитоз, % ($R^2=0,479$, $p=0,04$),
Абс.числа лимфоцитов ($R^2=0,601$, $p=0,02$)

Генетическое исследование

		Работники химического производства		Группа сравнения	
		Кол-во	%	Кол-во	%
CYP1A1	Всего человек	52	100%	55	100%
	GG	48	92%	52	94%
	GA	3	6%	2	4%
	AA	1	2%	1	2%
	Всего аллелей	104	100%	110	100%
	G	99	95%	106	96%
	A	5	5%	4	4%
TNF	Всего человек	52	100%	55	100%
	GG	42	81%	40	73%
	GA	8	15%	14	25%
	AA	2	4%	1	1%
	Всего аллелей	104	100%	110	100%
	G	92	88%	94	85%
	A	12	12%	16	15%

Патент. Заявка отправлена в Роспатент 11.03.2014, исх. номер 234/16-26.

«Способ оценки влияния метанола на иммунный статус работников химического производства»

ВЫВОДЫ



- ❧ Санитарно-гигиенические условия труда работников химического производства по концентрации метанола и формальдегида в воздухе рабочей зоны соответствуют 3 классу опасности со степенью вредности 1 и кратностью превышения до 3-4 среднесменной ПДК.
- ❧ Производственная экспозиция формирует у работников повышенные в 1,97 – 2,5 раза концентрации метанола и формальдегида в крови и в 1,39 – 7,2 раза в моче относительно группы сравнения.
- ❧ Стажевая экспозиция дополнительно формирует неблагоприятную динамику нарастания содержания контаминантов в биосредах.

☞ Особенности формирования общесоматической патологии является высокая степень связи с работой заболеваний сердечно-сосудистой и нервной системы, болезней глаз и ЛОР органов, гинекологической патологии.



☞ У детей экспонированных работников выявлены более высокие уровни формирования ВПР, что свидетельствует о высоких рисках, обусловленных санитарно-гигиеническими условиями труда.

☞ При стаже более 15 лет диагностированы риски онкопатологии чаще у экспонированных женщин в период перименопаузы.

☞ Риски нарушений здоровья, связанные с работой оценены как высокие ($OR = 1,9 - 5,39$; $RR = 1,77 - 3,84$; $EF = 47 - 74\%$).

- ☞ Лицам, работающим как в экспозиции с метанолом и формальдегидом, так и без экспозиции, рекомендовано определение данных химических веществ в биологических жидкостях (кровь и моча) для выделения групп риска по интоксикации и своевременного проведения комплексной терапии.
- ☞ При проведении периодических медицинских осмотров работникам химического производства необходимо включить в комплекс обследования лабораторные биомаркеры токсического влияния метанола и формальдегида: ГГТП, бета и гамма глобулины, IgE общего с целью диагностики ранних признаков интоксикации: мембранопатии, вялотекущего воспаления и сенсибилизации.

❧ Высокий процент распространенности тревоги, умеренных когнитивных нарушений, показателей снижения качества жизни по «психическому» компоненту требует обязательной оценки психического состояния работников.



❧ Для снижения негативного прогноза по психическому компоненту, рекомендуется по показаниям консультация психотерапевта с целью обучения стрессоустойчивому поведению и назначением специфической терапии.

❧ С целью исключения мутагенного действия в виде развития ВПР у потомства, родители которых проработали на химическом производстве, следует рекомендовать работникам не превышать стаж по списку №1, дающим право на досрочное назначение трудовой пенсии.

Благодарю за внимание!

