

На правах рукописи



ЗАЙДУЛЛИН Искандер Ильдарович

**НАУЧНОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПРОГРАММ ПРОФИЛАКТИКИ ЗАБОЛЕВАНИЙ
ПОЛОСТИ РТА У РАБОТНИКОВ ХИМИЧЕСКИХ ПРОИЗВОДСТВ**

3.2.4 Медицина труда

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Уфа – 2023

Работа выполнена в Федеральном бюджетном учреждении науки «Уфимский научно-исследовательский институт медицины труда и экологии человека» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека

Научный руководитель: Доктор медицинских наук, профессор
Каримова Лилия Казымовна

Официальные оппоненты: **Березняк Ирина Владиславовна**

доктор медицинских наук, профессор / Федеральное бюджетное учреждение науки «Федеральный научный центр гигиены им. Ф. Ф. Эрисмана» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, заведующий отделом гигиены труда Института гигиены, токсикологии пестицидов и химической безопасности

Галикеева Ануза Шамиловна

доктор медицинских наук, доцент / Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, профессор кафедры общественного здоровья и организации здравоохранения с курсом ИДПО

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации

Защита состоится «26» февраля 2024 г., в 11:00 на заседании диссертационного совета 24.1.176.01 на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт медицины труда имени академика Н.Ф. Измерова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (ФГБНУ «НИИ МТ») по адресу: 105275, г. Москва, пр. Буденного, д. 31.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБНУ «НИИ МТ» и на официальном сайте ФГБНУ «НИИ МТ» - <http://www.irioh.ru>

Автореферат разослан «___» _____ 202_ г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор биологических наук, профессор

Рубцова Нина Борисовна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Химическая промышленность Российской Федерации - одна из важнейших, стабильно развивающихся отраслей экономики, в которой занято около 1 млн. человек. Общий объем выпускаемой продукции составляет порядка семидесяти тысяч наименований (Пискунов И.В., 2021). Сложная геополитическая ситуация ставит перед химической отраслью задачу увеличения глубины переработки углеводородного сырья и внедрения высокотехнологичного оборудования для осуществления мер по импортозамещению. Это может быть реализовано за счет реконструкции имеющихся и ввода в действие новых производств, что, в свою очередь, повлечет увеличение контингента работающих.

В настоящее время отрасль представлена как современными производствами, так и предприятиями со значительным износом основных фондов, что формирует существенные различия в условиях труда и сохраняет риск нарушения здоровья работников (Валеева Э.Т., 2019; Федотова И.В., 2019; Шаяхметов С.Ф., 2020; Безрукова Г.А., 2021; Умнягина И.А., 2023).

Несмотря на совершенствование производственных технологий в отрасли сохраняется потенциальная опасность воздействия сложного комплекса токсичных веществ с различным характером действия, которые могут находиться в воздухе рабочей зоны в виде аэрозолей и газов (Булавка Ю.А., 2012; Тараненко Н.А., 2014; Каримова Л.К., 2015). Для предотвращения или уменьшения воздействия вредных производственных факторов на персонал химических производств он обеспечивается средствами индивидуальной защиты (СИЗ), в том числе органов дыхания (фильтрующие, изолирующие). При этом правильный подбор и использование СИЗ определяет качество защиты организма работников. Вместе с тем, заболевания полости рта могут препятствовать использованию СИЗ органов дыхания и включены в перечень медицинских противопоказаний для работы согласно Приказу МЗ РФ от 28.01.2021 №29н, в соответствии с которым работники подлежат ежегодному периодическому медицинскому осмотру, в том числе врачом-стоматологом.

Проникновение вредных веществ в организм человека происходит как через органы дыхания и пищеварения (Petersen P.E., 1988; Duraiswamy P., 2010; Chaturvedi P., 2013; Wang Y., 2022), так и эпителий ротовой полости парацеллюлярным и трансцеллюлярным путями, приводит к накоплению токсических соединений и их

метаболитов в тканях и органах рта (Lee D.H., 2008; Shiue I., 2015; Waasdorp M., 2021; Miyauchi M., 2022). При этом зависимость стоматологического статуса работников химических предприятий от длительности и интенсивности воздействия вредных веществ недостаточно изучена. В научной литературе имеются сведения о распространенности некоторых стоматологических заболеваний среди работников отдельных химических производств (Гуляева О.А., 2004; Чемикосова Т.С., 2005; Кабирова М.Ф., 2008; Галикеева А.Ш., 2013).

На сегодняшний день заболевания полости рта представляют собой хроническую полиэтиологическую патологию, связанную со сложным динамическим взаимодействием микробиома ротовой полости, иммунной системы, поддерживающей симбиотические отношения микрофлоры и организма, а также генетической предрасположенностью и факторами внешней среды (Слажнева Е.С., 2020; Slots J., 2017; Parapanou P.N., 2018; Şenel S., 2021).

В современной научной литературе недостаточно освещены вопросы структуры стоматологической заболеваемости и ее профилактики у работников химических производств. В связи с этим разработка научно-обоснованных программ профилактики, разработанных с учетом производственных, микробиологических и генетических факторов риска, является актуальной.

Степень разработанности проблемы исследования. Данные отечественных и зарубежных учёных свидетельствуют о высокой распространённости стоматологических заболеваний среди работников, подвергающихся воздействию комплекса вредных веществ (Журихина И.А., 2008; Иконникова А.В., 2018; Janapareddy K., 2020).

Для сохранения стоматологического здоровья в условиях неблагоприятного воздействия химических факторов требуется смена сложившейся парадигмы лечебной помощи, в том числе высокотехнологичной. Назрела необходимость направить усилия на разработку и реализацию программ профилактических мероприятий для работающих во вредных условиях труда на корпоративном и персонифицированном уровнях.

Цель исследования: научное обоснование и разработка программ профилактики стоматологических заболеваний у работников химических производств.

Для достижения цели исследования поставлены следующие **задачи:**

1. Выявить роль производственных факторов риска возникновения нарушений состояния здоровья работников производств получения изопрена, дивинила, стирола и

окси этилена.

2. Дать сравнительную оценку распространенности хронических неинфекционных и стоматологических заболеваний у работников изучаемых производств с учетом характера, уровня и длительности воздействия вредных веществ.

3. Провести углубленное стоматологическое обследование работников, изучить особенности клинического течения заболеваний пародонта и качество жизни, связанное со здоровьем полости рта.

4. Изучить микробный профиль пародонтальных карманов и охарактеризовать связь возможных микробных ассоциаций со степенью тяжести пародонтита у работников химических производств.

5. Определить частоту полиморфных вариантов генов матриксных металлопротеиназ, цитокина IL-17A и оценить ассоциации генов-кандидатов с показателями пародонтального статуса работников химических производств.

6. Научно обосновать программы лечебно-профилактических мероприятий, направленных на снижение риска развития стоматологических заболеваний и сохранение возможности продолжения работы по профессии у работников химических производств с учетом основных факторов риска и внедрить их на корпоративном и индивидуальном уровнях.

Научная новизна

Получены новые данные об особенностях клинического течения и тяжести основных стоматологических заболеваний у работников различных химических производств в зависимости от характера, уровня экспозиции и длительности контакта с вредными химическими веществами.

Установлено, что воздействие окиси этилена в концентрациях, превышающих гигиенический норматив, обуславливает высокую распространенность и тяжесть хронического пародонтита.

Доказано наличие взаимосвязи между клиническими проявлениями пародонтита и микробным профилем пародонта с наиболее выраженными изменениями при наличии в пародонтальном кармане *Porphyromonas gingivalis* у работников химических производств.

Установлено, что полиморфные варианты генов IL-17A (rs2275913), MMP-1 (rs1799750) у работников производства окиси этилена являются факторами риска развития тяжелой формы хронического пародонтита.

Разработаны программы профилактических мероприятий, направленных на предупреждение развития и прогрессирования воспалительных заболеваний пародонта у работников химических производств, которые внедрены на корпоративном и индивидуальном уровнях. Создано программное обеспечение для оценки риска заболеваний пародонта при проведении периодических медицинских осмотров и поддержки принятия клинического решения, которое может быть реализовано на различных предприятиях химической отрасли.

Теоретическая и практическая значимость

- Получены новые данные, позволяющие оценить вклад производственных и непрофессиональных факторов риска в развитие воспалительных заболеваний пародонта у работников химических производств.

- На основании результатов исследования установлено, что у работников химических производств степень патологических изменений в тканях пародонта находится в прямой зависимости от уровня и длительности контакта работника с комплексом вредных химических веществ, микробного профиля пародонтальных карманов и полиморфизма генов-кандидатов.

- Разработана и подготовлена к госрегистрации компьютерная программа «Персонализированные программы по снижению риска развития стоматологических заболеваний у работников химических производств» по снижению риска развития стоматологических заболеваний у работников химических производств.

Результаты диссертационной работы использованы при подготовке:

- информационно-методического письма «Клинико-генетические факторы развития воспалительных заболеваний пародонта у работников нефтехимического производства» (утв. Управлением Роспотребнадзора по РБ, 19.03.2018, Уфа).

- программы персонализированных и групповых лечебно-профилактических мероприятий для работников химического производства (письмо ПАО «Нижнекамскнефтехим» №36560 от 26.09.2017).

- научного обзора «Роль внешних и внутренних факторов в развитии заболеваний пародонта среди населения» (Обзорное издание. Издательство «Диалог», Уфа, 2016).

Методология и методы исследования

В работе был использован комплексный подход, который позволил оценить причинно-следственную связь между условиями труда в химических производствах и

показателями стоматологической заболеваемости работников.

Исследование выполнено в рамках Отраслевой научно-исследовательской программы «Научное обеспечение минимизации рисков здоровью населения России (2016–2018 гг.)» по теме «Апробация и научное обоснование методов профилактики, диагностики и реабилитации при оказании медицинской помощи населению, подверженному воздействию вредных факторов окружающей и производственной среды» НИОКТР № АААА-А19-119110790054-2, Отраслевой научно-исследовательской программы Роспотребнадзора на 2021–2025 гг. «Научное обоснование национальной системы обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия, управления рисками здоровью и повышения качества жизни населения России» по теме «Разработка стратегии создания безопасных условий труда и сохранению здоровья работников ведущих отраслей промышленности и сельского хозяйства» НИОКТР № 121062100050-2.

Положения, выносимые на защиту

1. Воздействие вредных химических веществ в концентрациях, превышающих гигиенические нормативы в воздухе рабочей зоны, обуславливает повышенную распространенность и тяжесть хронического пародонтита у работников.

2. Выраженность воспалительных заболеваний пародонта в значительной степени определяет качество жизни, связанное со здоровьем полости рта, у работников химического производства.

3. Установлена зависимость между стажем работы в условиях загрязнения воздуха рабочей зоны химическими соединениями и структурой поддесневой микробной ассоциации.

4. Микробиота пародонтальных карманов и полиморфизм генов-кандидатов оказывают влияние на риск развития, клиническое течение воспалительных заболеваний пародонта и их осложнения.

5. Разработаны программы по снижению риска развития воспалительных заболеваний пародонта у работников химического производства с учетом влияния производственного фактора, вредных привычек, микробного профиля и полиморфизма генов-кандидатов, и индивидуальных клинических особенностей.

Апробация работы. Материалы диссертационной работы доложены на Научно-практической конференции с международным участием «Гигиена, профпатология и риски здоровью населения» (Уфа, 2016); Всероссийской научно-практической онлайн-

конференции с международным участием «Актуальные проблемы профилактической медицины, среды обитания и здоровья трудоспособного населения» (Уфа, 2020); Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Здоровая среда» (Уфа, 2023).

Публикации. По теме диссертации опубликовано 11 работ, в том числе в изданиях, рекомендованных ВАК РФ 9 публикаций, из них 2 статьи в журналах, индексируемых в международной базе Scopus.

Личный вклад автора состоит в проведении исследований на всех этапах диссертационной работы, аналитическом обзоре литературы, постановке цели, задач, статистической обработке и интерпретации полученных данных, подготовке публикаций и докладов на научных конференциях. Доля личного участия автора в сборе и обработке данных, использованных для обоснования основных положений – более 90%, обобщении и анализе материалов – 100%.

Объём и структура диссертации. Диссертация состоит из введения, 5 глав, заключения, выводов, списка сокращений, списка литературы, содержащего 299 источников, из них 143 отечественных и 156 зарубежных и приложения. Диссертация изложена на 163 страницах машинописного текста, содержит 35 таблиц, иллюстрирована 15 рисунками.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Исследования выполнены на базе ведущей химической компании, расположенной в Приволжском федеральном округе. Для достижения цели и решения поставленных задач проведено исследование, включающее 5 этапов. Основные виды и объём исследований представлены в Рисунке 1.

В ходе выполнения диссертационной работы были проанализированы данные об условиях труда по материалам специальной оценки условий труда (СОУТ) и производственного контроля (ПК). Проведено анкетирование, клинко-стоматологические, клинко-лабораторные, молекулярно-генетические исследования, от всех обследуемых работников было получено информированное согласие на выполнение диагностических исследований в соответствии с требованиями Федерального закона от 27.07.2006 «О персональных данных» №152-ФЗ.

ЭТАПЫ	ОСНОВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ	ОБЪЕМ ИССЛЕДОВАНИЙ
I	Изучение материалов специальной оценки условий труда и производственного контроля	80 рабочих мест
II	Оценка состояния здоровья работников. Изучение распространенности хронических заболеваний по данным медицинского осмотра	1026 медицинских карт (Форма №025/у «Медицинская карта пациента, получающего медицинскую помощь в амбулаторных условиях»)
	Клинико-лабораторные исследования: - общеклинический анализ крови с подсчетом лейкоцитарной формулы; - биохимический анализ крови (глюкоза, холестерин, АСТ, АЛТ)	1026 анализов 1026 анализов
	Скрининговое клинико-стоматологическое обследование	1026 человек
III	Оценка качества жизни с помощью опросника ОНП-14	336 анкет
	Углубленное стоматологическое обследование: определение глубины пародонтальных карманов, уровня потери эпителиального прикрепления, индекса интенсивности кариозного процесса (КПУ), упрощенного индекса гигиены полости рта (ОHI-S), индекса нуждаемости в лечении болезни пародонта (СРITN), кровоточивости десневой борозды при зондировании (ВОР)	336 человек
IV	Исследование ДНК-маркеров 5 микроорганизмов (<i>A. actinomycetemcomitans</i> , <i>P. gingivalis</i> , <i>P. intermedia</i> , <i>T. denticola</i> , <i>T. forsythia</i>)	аппаратчики – 96 анализов; работники центра автоматизации – 96 анализов
	Исследование методом ПЦР в реальном времени мРНК маркеров генов: IL17A, COX2, MMP1, MMP9	аппаратчики – 188 анализов; работники центра автоматизации – 148 анализов
V	Разработка профилактических программ по снижению воздействия вредных производственных факторов на здоровье работающих	для химических предприятий
	Разработка компьютерной программы по снижению риска развития воспалительных заболеваний пародонта у работников химических производств	для медицинских учреждений

Рисунок 1 – Виды и объем исследований

В зависимости от условий труда в конкретных производствах были сформированы следующие группы:

I группа – аппаратчики производства изопрена и дивинила – 380 работников;

II группа – аппаратчики производства стирола - 310 работников;

III группа – аппаратчики производства окиси этилена – 188 работников.

В группу сравнения вошли 148 работников центра автоматизации (ЦА).

В рамках периодического медицинского осмотра проведено обследование работников с использованием лабораторных методов диагностики.

Для изучения состояния здоровья полости рта работников выполнено скрининговое стоматологическое обследование. Для установления степени влияния стоматологических заболеваний на функциональное и социально-психологическое благополучие работников проведено анкетирование по опроснику Oral Health Impact Profile (Slade G.D., 1994).

У работающих были изучены особенности микробного профиля пародонтальных карманов и десневой борозды. Определение ДНК пародонтопатогенных микроорганизмов осуществляли с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) с использованием реагентов «Мультидент-5» (НПФ «Генлаб», Россия).

С целью определения роли генетических факторов был изучен полиморфизм генов работников. Выделение ДНК из плазмы крови выполняли с использованием коммерческого набора Проба-НК-Плюс производства ООО «ДНК-Технология» (г. Москва).

Оценку риска развития тяжелой формы хронического пародонтита с учетом факторов риска проводили с использованием алгоритма градиентного бустинга “CatBoost” (Prokhorenkova L. A., 2018).

Для оценки профессионального риска здоровью работников осуществлен расчет относительного риска RR и этиологической доли EF вклада вредных производственных факторов в соответствии с руководством Р 2.2.1766-03.

Для статистической обработки результатов применяли программное обеспечение IBM SPSS Statistics 23.0 (SPSS Inc, Chicago, IL, USA).

Результаты исследования и их обсуждение

Комплекс вредных производственных факторов в химическом производстве представлен шумом, тяжестью труда и наличием в воздухе рабочей зоны вредных веществ. Условия труда работников по уровню воздействия производственного шума, генерируемого технологическим оборудованием, и тяжести трудового процесса во всех изученных производствах одинаковые и по указанным факторам соответствовали третьему классу первой степени вредности (класс 3.1).

Степень воздействия вредных химических веществ зависела от фактических концентраций на рабочем месте как при максимально разовом поступлении их в воздух, так и в течение всей рабочей смены, класса опасности соединений, характера действия

на организм, а также эффектов однонаправленности при совместном присутствии нескольких вредных веществ в воздухе рабочей зоны (Таблица 1).

Таблица 1 – Основные вредные вещества, присутствующие в воздухе рабочей зоны, их характеристика и условия труда работников по химическому фактору

Производство получения	Наименование вещества, (ПДК*, мг/м ³)	Класс опасности	Класс условий труда	Общая оценка, категория риска
Дивинила	углеводороды алифатические предельные (C ₂ -C ₁₀), (900/300)	4	2	3.1 категория риска низкая
	бута-1,3-диен (дивинил), (100)	4	3.1	
	N,N-диметилформаид, (10)	2	2	
Изопрена	углеводороды алифатические предельные (C ₂ -C ₁₀), (900/300)	4	2	3.1 категория риска низкая
	2-метилбута-1,3-диен (изопрен), (40)	4	3.1	
	N,N-диметилформаид, (10)	2	2	
Стирола	этилбензол, (150/50)	4	3.1	3.2** категория риска средняя
	этилбензол (стирол), (30/10)	3	3.1	
	бензол, (15/5)	2	2	
	метилбензол (толуол), (150/50)	3	2	
Окиси этилена	1,2-эпоксидан (окись этилена), (3/1)	2	3.3	3.3 категория риска высокая
	алкены (в пересчете на углерод), (300/100)	4	2	

Примечание: * – согласно СанПиН 1.2.3685-21 «Гигиенические нормативы и требования к обеспечению безопасности и (или) безвредности для человека факторов среды обитания», в числителе максимально разовая, в знаменателе – среднесменная ПДК; ** - класс условий труда по химическому фактору выставлен с учетом эффекта суммации при одновременном содержании в воздухе рабочей зоны веществ, обладающих однонаправленным действием.

В воздушной среде изученных производств были определены соединения второго класса опасности (N,N-диметилформаид, бензол, окись этилена). Циркулирующие в воздухе рабочей зоны вещества обладали несколькими эффектами воздействия на организм работников: раздражающим, сенсibiliзирующим, кожно-резорбтивным, репротоксическим, тератогенным, мутагенным, канцерогенным.

Несмотря на использование в технологическом процессе герметичных аппаратов и оборудования, в воздухе рабочей зоны производств получения изопрена и дивинила были зарегистрированы целевые продукты производства дивинил и изопрен в концентрациях, превышающих гигиенические нормативы в 1,2-2,1 раза, в связи с этим условия труда работников по химическому фактору оценены как вредные 1 степени (класс 3.1). В производстве получения стирола в воздушную среду выделялись этилбензол, стирол и побочные продукты основной реакции (бензол и толуол). Концентрации этилбензола и стирола превышали ПДК для этих веществ только при выполнении газоопасных операций (класс 3.1), тогда как концентрации бензола и метилбензола были

в пределах установленных норм (класс 2). Поскольку указанные вещества обладают однонаправленным действием на организм был рассчитан коэффициент суммации, который превысил единицу, что позволило оценить условия труда по химическому фактору как вредные второй степени (класс 3.2).

Для производства получения окиси этилена характерно наличие в воздухе рабочей зоны алкенов и 1,2-эпоксиэтана (окиси этилена), среднесменные концентрации которого превышали в отдельных случаях ПДК в 4-5 раз, что соответствовало 3 классу 3 степени вредности (класс 3.3).

Гигиеническая оценка степени вредности химического фактора позволила отнести условия труда работников производств дивинила и изопрена к низкой, производства стирола - к средней, производства окиси этилена - к высокой категории профессионального риска.

В структуре хронических соматических заболеваний во всех группах преобладали болезни костно-мышечной системы, представленные преимущественно вертеброгенными дорсопатиями (от 25,7% до 36,2%), и болезни системы кровообращения, в структуре которой ведущее место принадлежало артериальной гипертензии (от 18,9% до 30,3%) (Таблица 2).

Таблица 2 – Распространенность хронических заболеваний у работников химических производств, %

Ранговое место	Группа заболеваний			
	Аппаратчики производства изопрена, дивинила, (n=380)	Аппаратчики производства стирола (n=310)	Аппаратчики производства окиси этилена (n=188)	Работники центра автоматизации (n=148)
I	БКМС - 30,5	БСК - 36,5	БКМС - 36,2	БСК - 27,0
II	БСК - 28,9	БКМС - 34,2	БСК - 33,5	БКМС - 25,7
III	БОД - 15,3	БОП - 33,5*	БОД - 26,1*	БОП - 16,9
IV	БНС - 9,2	БНС - 16,1	БОП - 24,5	БНС - 10,1

Примечание. БКМС - болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани, БСК - болезни системы кровообращения, БОП - болезни органов пищеварения, БОД - болезни органов дыхания, БНС - болезни нервной системы, * - статистически значимые различия с группой работников центра автоматизации (критерий χ^2 , $p < 0,05$).

Вместе с тем, у работников производства стирола, где химический фактор был представлен стиролом, обладающим гепатотропным действием, достоверно чаще были

выявлены заболевания органов пищеварения в виде болезни желчного пузыря и дискинезии желчевыводящих путей ($\chi^2=12,9$; $p=0,001$).

У аппаратчиков производства окиси этилена заболевания верхних дыхательных путей и бронхолегочного аппарата были диагностированы значительно чаще в сравнении с другими группами. Определённую роль в генезе указанных заболеваний может играть раздражающее действие окиси этилена при периодическом воздействии пиковых концентраций ($\chi^2=13,92$; $p=0,001$).

У аппаратчиков производства стирола выявлена высокая степень обусловленности болезнями органов пищеварения: хронического холецистита ($RR=2,16$; $EE=53,6\%$), дискинезии желчевыводящих путей ($RR=2,53$; $EE=60,5\%$). Высокая степень обусловленности болезнями органов дыхания была установлена у работников производства окиси этилена по субатрофическому назофарингиту ($RR=2,60$; $EE=61,6\%$), а также хроническому катаральному ларингиту ($RR=2,83$; $EE=64,7\%$).

Анализ данных лабораторных исследований выявил лейкоцитоз у 16,5% аппаратчиков производства окиси этилена ($\chi^2=8,86$, $p=0,003$). Результаты биохимического исследования показали повышение активности АСТ у 10,6%, АЛТ у 11,7% аппаратчиков производства окиси этилена и у 15,2%, 15,8% аппаратчиков производства стирола соответственно.

По результатам стоматологического обследования во всех изученных группах выявлена высокая распространенность кариеса зубов (Таблица 3).

Таблица 3 – Частота встречаемости основных стоматологических заболеваний у работников различных химических производств, %

Нозологическая форма заболевания	I группа, (n = 380)	II группа, (n = 310)	III группа (n = 188)	Группа сравнения (n = 148)
Кариес зубов	93,5	95,2	98,2	97,3
Хронический гингивит	9,2*	14,8	12,8	16,2
Хронический пародонтит	88,2	82,9	84,0	78,4
Клиновидный дефект	10,4	8,7	9,0	10,8
Патологическая стираемость	6,3	7,7	8,5	7,3
Гиперстезия зубов	17,9	24,8	34,6*	22,30

Примечание. *статистически значимые различия с группой сравнения (критерий χ^2 , $p < 0,05$)

Гиперстезия зубов была диагностирована в 1,4 раза чаще у работников производства окиси этилена по сравнению с другими группами.

В ходе стоматологического осмотра выявлен рост частоты и тяжести хронического пародонтита с увеличением стажа работы во вредных условиях труда преимущественно у работников производства стирола и окиси этилена (Рисунок 2).

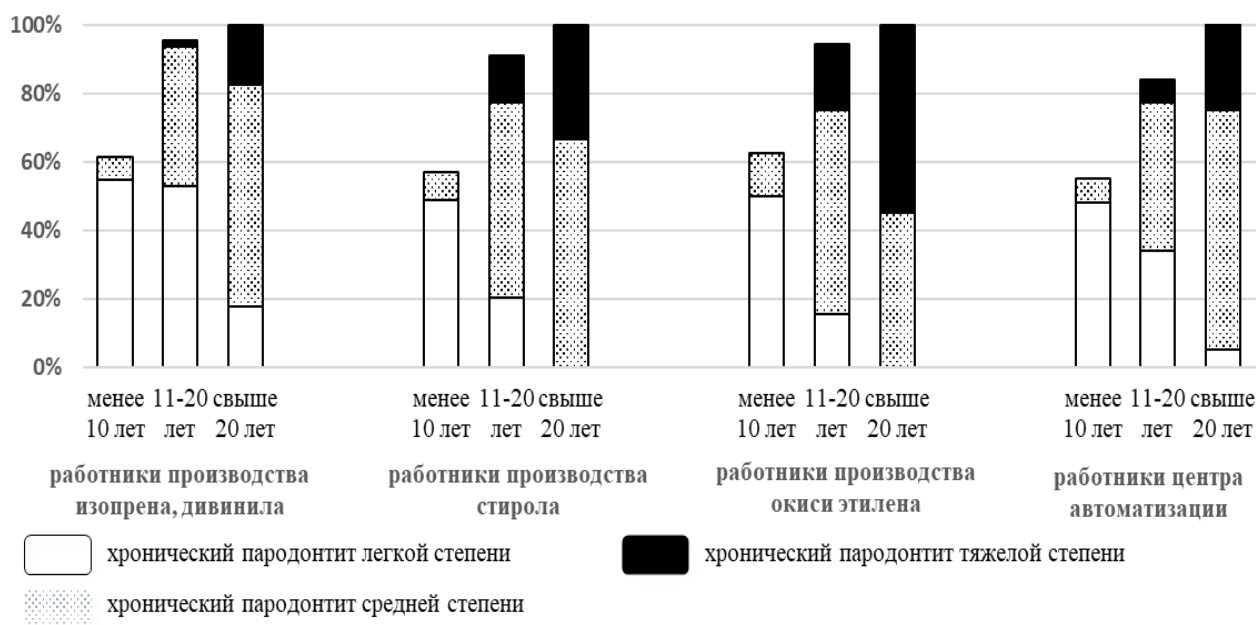


Рисунок 2 – Частота хронического пародонтита различной степени тяжести у работников химических производств, в зависимости от стажа работы, %

У работников производства стирола со стажем работы свыше 20 лет пародонтит тяжелой степени определяли в 33,3% случаев, производства окиси этилена – в 54,7% ($\chi^2=8,28$ $p=0,004$).

С целью нивелирования различий по возрасту рассчитан стандартизированный показатель распространенности пародонтита тяжелой степени, который оставался выше в группе работников окиси этилена. Установлено, что показатель индекса КПУ во всех изученных группах соответствовал высокому уровню интенсивности кариозного процесса (Рисунок 3). Выявлены различия показателя индекса КПУ между аппаратчиками производства окиси этилена и группой сравнения ($U=9561,0$ $p=0,005$), включая компонент удаленные зубы (“У”) ($U=7548,0$ $p=0,001$).

Учитывая полиэтиологический характер воспалительных заболеваний пародонта, рассмотрен вклад основных факторов риска в их развитие. Для этого была выбрана группа с наибольшим количеством случаев хронического пародонтита тяжелой степени –

работники производства окиси этилена, в качестве группы сравнения - работники центра автоматизации.

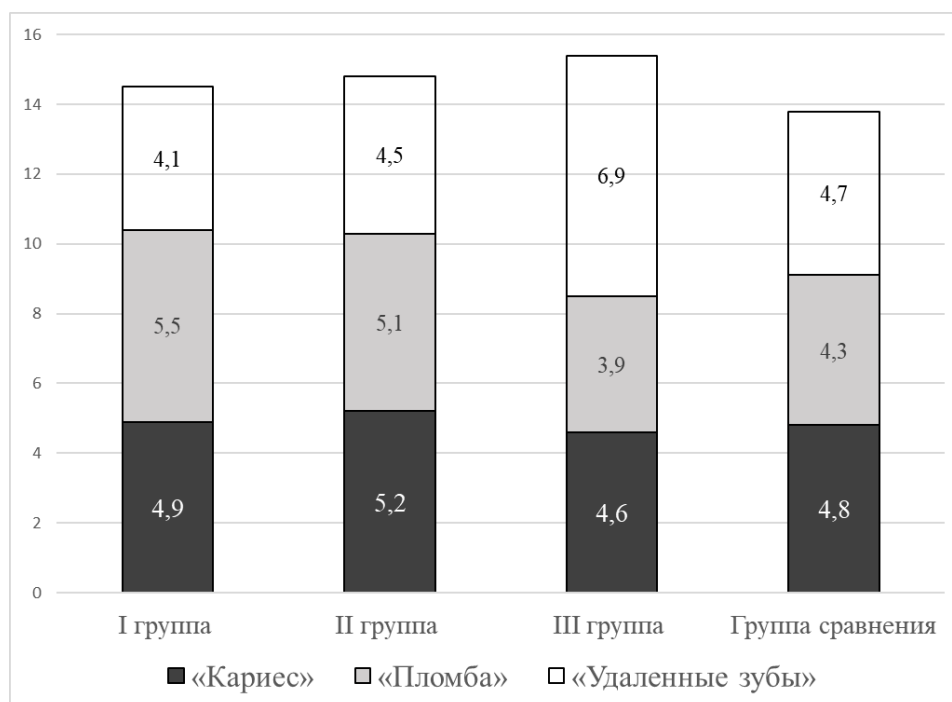


Рисунок 3 – Сравнительный анализ показателя индекса КПУ у работников различных химических производств

Оценка гигиены полости рта в процессе проведения углубленного стоматологического обследования продемонстрировала низкий уровень гигиены ($OHIS > 2,6$) у 64,9% работников производства окиси этилена и 55,4% - центра автоматизации.

Установлено статистически значимое различие средних показателей индекса CPITN: в группе работников производства окиси этилена его значение составило $2,47 \pm 1,09$, в группе сравнения $2,14 \pm 0,95$ ($U=10015,5$ $p=0,029$).

Наиболее выраженные различия состояния пародонта отмечены в группе работников производства окиси этилена со стажем свыше 20 лет ($U=1029,5$ $p=0,001$). Кроме того, у работников этой группы отмечался высокий уровень кровоточивости при зондировании ($ВОР > 30\%$), а также статистически значимое различие по индексу кровоточивости ($p=0,001$).

Результаты опроса работников производства окиси этилена позволили оценить степень влияния стоматологических заболеваний на функциональное и социально-психологическое благополучие респондентов. Наибольший средний балл получен у работников в ответах, характеризующих физический дискомфорт - 2,71 ($p=0,02$) и физические расстройства - 1,53 ($p=0,01$).

Согласно полученным результатам расчета коэффициента ранговой корреляции установлена сильная положительная связь ($R_{sp} > 0,7$) суммарного показателя ОНП-14 шкалы «ущерб» со стажем работы, все остальные шкалы демонстрировали умеренную положительную связь.

Наглядные результаты получены при оценке средних значений глубины пародонтального кармана и уровня потери эпителиального прикрепления у работников в зависимости от стажа работы и статуса курения (Рисунок 4).

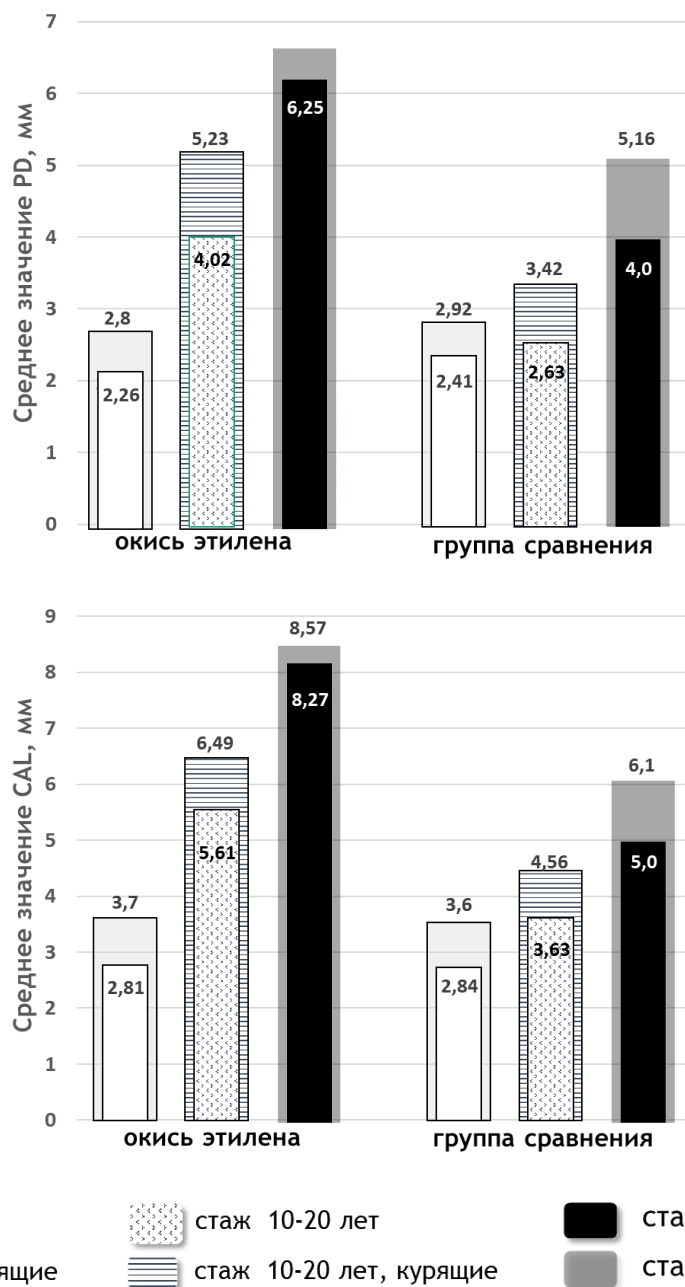


Рисунок 4 – Средние уровни показателя глубины пародонтального кармана (PD) и потери эпителиального прикрепления (CAL) у работников производства окиси этилена и группы сравнения в зависимости от стажа и статуса курения

У курящих работников производства окиси этилена со стажем работы свыше 20 лет отмечалась наиболее неблагоприятная клиническая картина. При изучении взаимосвязи потери зубов у аппаратчиков производства окиси этилена с общими факторами риска установлен высокий риск рот стаже работы свыше 20 лет (OR=2,41, p=0,037), курящих (OR=2,00, p=0,011) и в возрасте старше 50 лет (OR=1,35, p=0,015).

При изучении микробного профиля содержимого десневой борозды и пародонтальных карманов установлена высокая частота выявления *P. Gingivalis* и *A. Actinomycetemcomitans* в глубоких пародонтальных карманах (Рисунок 5).

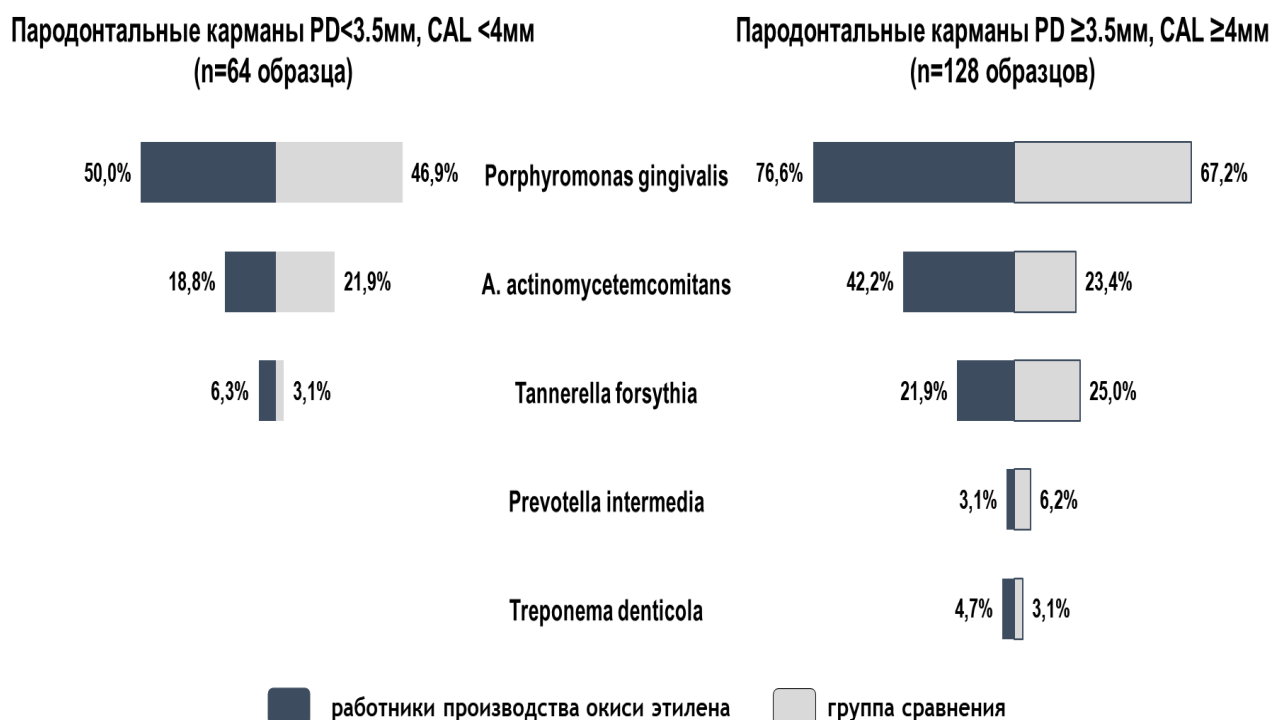
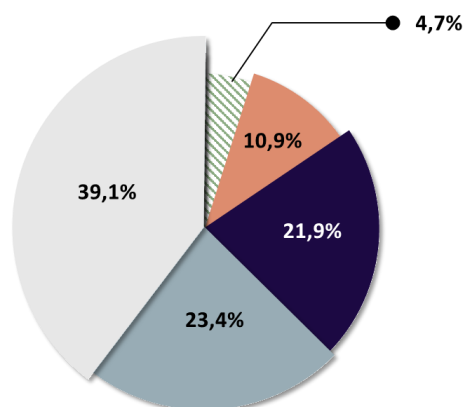


Рисунок 5 – Частота выявления микроорганизмов в десневой борозде и пародонтальном кармане, %

В глубоких пародонтальных карманах бактерия *A. Actinomycetemcomitans* встречалась в два раза чаще у работников производства окиси этилена, чем в группе сравнения (p=0,135). Четырехкомпонентная микробная ассоциация обнаружена у 10,8%, трехкомпонентная у 21,9%, двухкомпонентная у 23,4% работников производства окиси этилена (Рисунок 6).

Работники производства окиси этилена



Группа сравнения

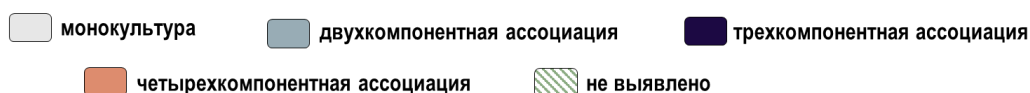
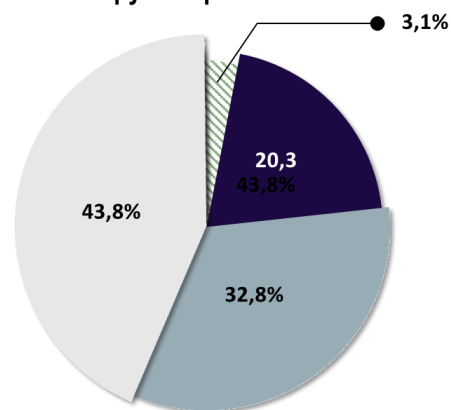


Рисунок 6 – Частота выявления микробных ассоциаций в пародонтальных карманах у работников производства окиси этилена и группы сравнения

Результаты проведенного молекулярно-генетического исследования демонстрируют наличие связи между клиническими признаками пародонтита и видовым составом поддесневой микробиоты (Рисунок 7). Наиболее выраженные клинические изменения регистрировали при наличии в пародонтальном кармане микроорганизма *Porphyromonas gingivalis*.

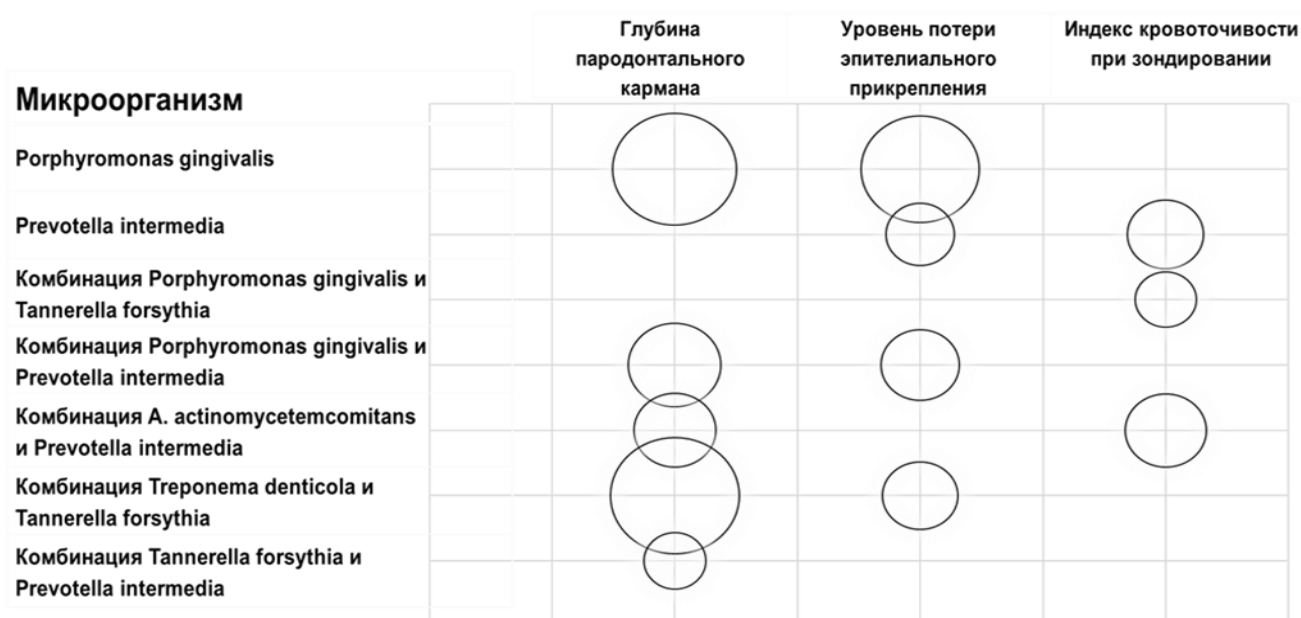


Рисунок 7 – Дисперсионный анализ (критерии межгрупповых эффектов) значения микроорганизмов поддесневой зубной бляшки в формировании патологических изменений при пародонтите у работников производства окиси этилена

По мере увеличения длительности контакта аппаратчиков производства окиси этилена с вредными веществами росла частота распространенности бактерии *Porphyromonas gingivalis*: при стаже свыше 20 лет она составила 84,6%, при стаже 10-20 лет – 57,8% ($p=0,015$) и менее 10 лет – 50,0% ($p=0,037$).

В ходе молекулярно-генетических исследований установлено, что носители аллеля А гена IL-17A имеют повышенный риск развития тяжелой формы хронического пародонтита (Рисунок 8).

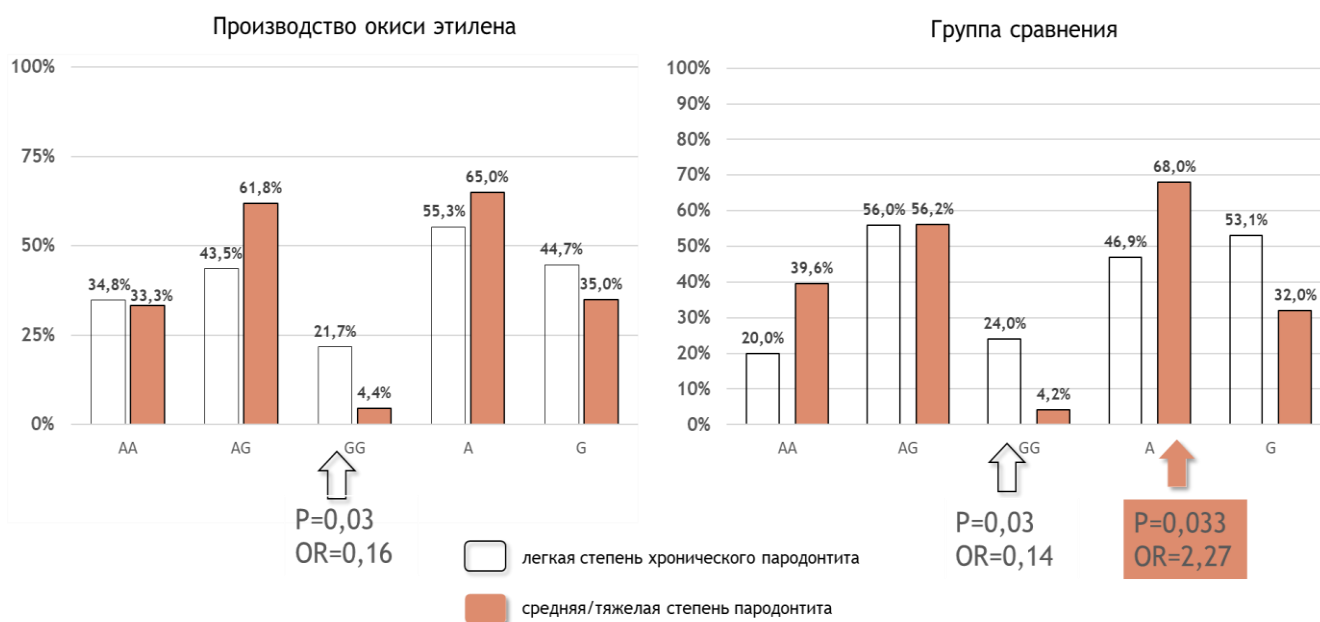


Рисунок 8 – Частоты генотипов и аллелей полиморфных локусов генов IL-17A (rs2275913) у работников производства окиси этилена с хроническим пародонтитом.

Показано, что генотип GG - гена IL-17A является протективным маркером развития хронического пародонтита. Установлена ассоциация между генотипом 2G2G гена MMP-1 и высокими значениями глубины пародонтального кармана (Таблица 4).

Таблица 4 – Показатель глубины пародонтального кармана в зависимости от генотипа IL-17A (rs2275913) и MMP-1 (rs1799750) у работников производства окиси этилена

Показатель		Генотип					
		IL-17A (rs2275913)			MMP-1 (rs1799750)		
		AA	AG	GG	1G1G	1G2G	2G2G
Глубина пародонтального кармана (мм)	работники производства окиси этилена	4,63	4,70	4,15	4,81	4,19	5,57*
	работники центра автоматизации	4,06	3,93	2,69*	3,68	3,66	4,51*

Примечание. *статистически значимые внутригрупповые различия ($P < 0,05$, ANOVA)

Проведенный статистический анализ распределения генотипов и аллелей полиморфного локуса -899G>C гена COX-2 и полиморфного локуса 836A>G гена MMP-9 не выявил значимых различий между группами, а также ассоциаций с клиническими показателями пародонта.

При ранжировании производственных и непроизводственных факторов по уровню риска развития пародонтита тяжелой степени было установлено, что наиболее значимыми протективными факторами являются генотип GG гена IL-17A (OR=0,17, $p=0,04$) и возраст работников до 30 лет (OR=0,29, $p=0,001$). Наиболее высокий риск развития заболевания обусловлен наличием в пародонтальном кармане микроорганизма *P. gingivalis* (OR=5,17, $p=0,004$), генотипом 2G2G гена MMP-1 (OR=4,45, $p=0,02$), возрастом свыше 50 лет (OR=4,5, $p=0,001$) и стажем работы более 20 лет (OR=2,54, $p=0,041$).

Было показано, что наибольший вклад в повышение риска развития тяжелой формы хронического пародонтита вносит возраст, доля которого составляет 42,4% (Рисунок 9).

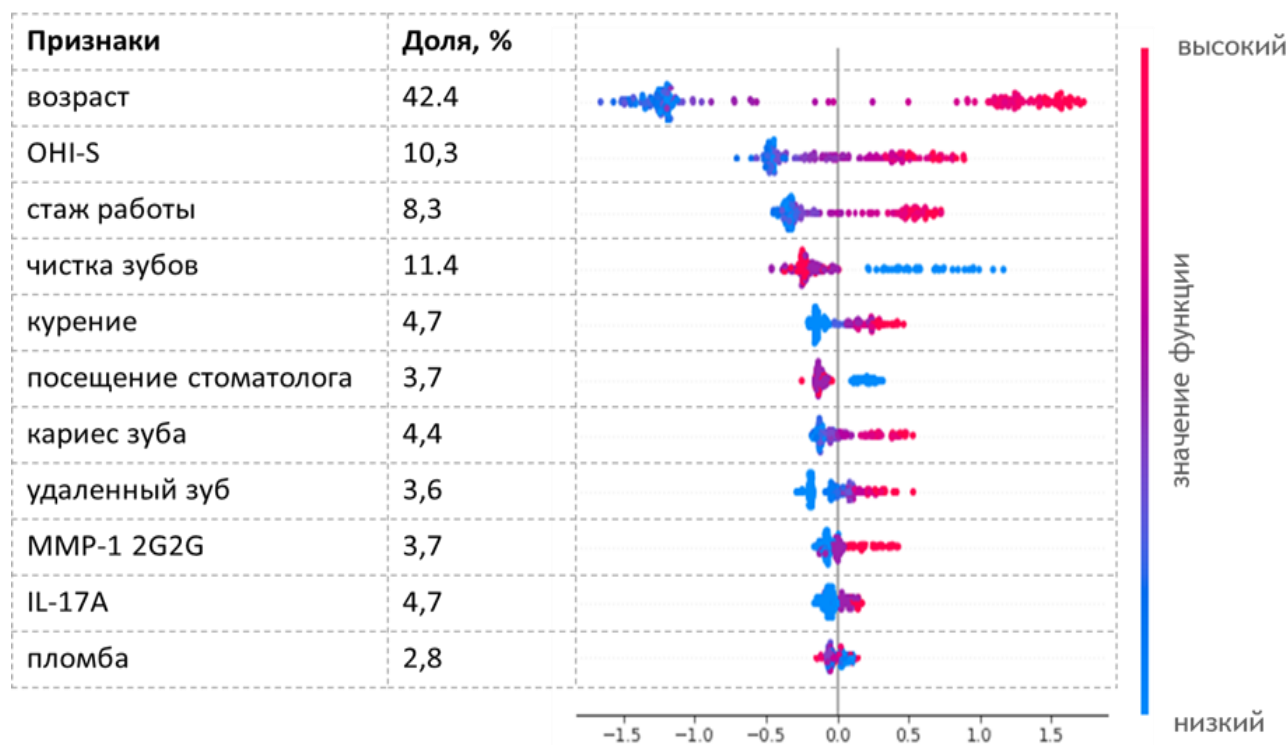


Рисунок 9 – График SHAP: влияние факторов на риск развития тяжелой формы хронического пародонтита

Следующими по значимости является индекс гигиены полости рта и периодичность чистки зубов (10,3% и 11,4% соответственно). Анализ ROC-кривой, указывает на высокую прогностическую значимость модели (AUC=0,95).

С целью минимизации риска здоровью разработаны программы, направленные на предупреждение вредного воздействия химического фактора и снижение заболеваний полости рта у работников химических производств. Программы включают комплекс мероприятий, основными из которых являются: обеспечение безопасных условий труда, лечебно-профилактические мероприятия по снижению риска развития воспалительных заболеваний пародонта у работников с учетом влияния химического фактора, вредных привычек, микробного профиля и полиморфизма генов-кандидатов, индивидуальных клинических особенностей организма, а также популяризация здорового образа жизни.

Разработанное для врача-стоматолога программное обеспечение представляет собой инструмент поддержки принятия клинического решения и оценки риска заболеваний пародонта при проведении периодического медицинского осмотра и лечебно-профилактических мероприятий.

Выводы

1. Для производств получения изопрена, дивинила, стирола и окиси этилена характерен идентичный комплекс вредных производственных факторов, приоритетным из которых является химический. В изученных производствах выявлены значимые различия в интенсивности воздействия химических веществ на организм работников: в производствах дивинила и изопрена условия труда по химическому фактору характеризовались как вредные первой степени (класс 3.1), стирола – с учетом коэффициента суммации по веществам однонаправленного действия – второй степени (класс 3.2), окиси этилена – третьей степени (класс 3.3)

2. В структуре хронических заболеваний во всех производствах преобладали болезни костно-мышечной системы (от 25,7% до 36,2%) и болезни системы кровообращения (от 18,9% до 30,3%). У работников производства стирола выявлена профессиональная обусловленность болезней органов пищеварения - хронического холецистита (RR=2,16; EE=53,6%) и дискинезии желчевыводящих путей (RR=2,53; EE=60,5%), у аппаратчиков производства окиси этилена болезней органов дыхания -

хронический субатрофический назофарингит (RR=2,60; EE=61,6%), хронический катаральный ларингит (RR=2,83; EE =64,7%) и хронический бронхит (RR=1,76; EE=43,2%).

3. Результаты лабораторных исследований выявили у работников, занятых в производстве стирола, признаки активации красного кровяного ростка в виде эритроцитоза и субклинические признаки гепатотоксического эффекта в виде повышения активности печеночных трансаминаз (АЛТ и АСТ). У аппаратчиков производства окиси этилена отмечена тенденция к формированию эритропении и лейкоцитоза.

4. Различия в структуре воспалительных заболеваний пародонта у работников изучаемых производств определялись интенсивностью негативного воздействия химического фактора. Наиболее неблагоприятная клиническая картина отмечалась у работников производства окиси этилена, в котором удельный вес тяжелой формы хронического пародонтита составил 23,9% при высокой степени производственной обусловленности (RR=2,79; EE=64,16%) и у работников производства стирола (13,2%) при средней степени производственной обусловленности (RR=1,74; EE=42,52%). По результатам углубленного стоматологического обследования выявлен низкий показатель гигиены полости рта у работников производства окиси этилена (OHIS >2,6 баллов).

5. При изучении качества жизни с помощью опросника OHIP-14 установлены статистически значимые различия в шкалах «физический дискомфорт» и «физические расстройства» у работников производства окиси этилена и группы сравнения ($p < 0,05$). Определена прямая корреляционная связь между суммарным показателем OHIP-14, шкалы «ущерб» со стажем работы ($R_{sp} > 0,7$).

6. Анализ качественного состава микробиоты пародонтальных карманов показал, что четырехкомпонентная микробная ассоциация встречалась у 10,8%, трехкомпонентная у 21,9%, двухкомпонентная у 23,4% работников производства окиси этилена. Выявлено статистически значимое различие распространенности *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* в содержимом глубоких пародонтальных карманов (PD $\geq 3,5$ мм) у работников производства окиси этилена и группы сравнения ($p < 0,05$). У работников производства окиси этилена установлена зависимость увеличения глубины пародонтальных карманов с повышением частоты выявления пародонтопатогенов:

Porphyromonas gingivalis, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Tannerella forsythia*, *Treponema denticola* и *Prevotella intermedia*.

7. Установлена ассоциация полиморфных маркеров в генах матриксной металлопротеиназы-1 и интерлейкина-17A с риском развития пародонтита – MMP-1 (rs1799750) генотип 2G2G (OR=4,45; p=0,02), аллель A гена IL-17A (rs2275913) (OR=2,27; p=0,033). Показано, что генотип GG - гена IL-17A (rs2275913) является протективным маркером развития хронического пародонтита (OR=0,16; p=0,03).

8. Разработаны программы профилактических мероприятий, направленных на предупреждение развития и прогрессирования воспалительных заболеваний пародонта у работников химических производств на корпоративном и индивидуальном уровнях. Создано программное обеспечение для оценки риска заболеваний пародонта и поддержки принятия клинического решения при проведении периодических медицинских осмотров.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Зайдуллин И.И. Микробиологическая сравнительная оценка микробиоты десневых карманов у работников нефтехимической промышленности / И.И. Зайдуллин // Сборник материалов Всероссийской научно-практической конференции с международным участием "Гигиена, профпатология и риски здоровью населения", Уфа, 05–06 октября 2016 года. – Уфа: Уфимский научно-исследовательский институт медицины труда и экологии человека Роспотребнадзора, 2016. – С. 421-425.

2. **Зайдуллин И.И. Факторы риска развития болезней пародонта среди населения / И.И. Зайдуллин, А.Б. Бакиров, Э.Т. Валеева // Здоровье населения и среда обитания - ЗНиСО. – 2017. – № 3(288). – С. 7-10.**

3. Микробиологическая характеристика содержимого десневых карманов у работников нефтехимической промышленности. / Зайдуллин И.И., Гизатуллина Л.Г., Масыгутова Л.М. / Российско-китайский конгресс по медицинской микробиологии, эпидемиологии и клинической микологии (XX Кашкинские чтения) // Проблемы медицинской микологии. – 2017. – Т. 19, № 2. – С. 66.

4. **Оценка распространенности основных пародонтопатогенов у работников нефтехимического производства с хроническим пародонтитом /**

И.И. Зайдуллин, Д.О. Каримов, М.Ф. Кабирова [и др.] // Проблемы стоматологии. – 2018. – Т. 14, № 2. – С. 19-24.

5. Факторы риска и особенности формирования новообразований у работников химических производств / Л.К. Каримова, Э.Т. Валеева, Д.О. Каримов [и др.] // Санитарный врач. – 2019. – № 4. – С. 39-50.

6. Сравнительный анализ полиморфных вариантов генов IL-17A, MMP-1 с риском развития хронического пародонтита у работников нефтехимического производства / И.И. Зайдуллин, Д.О. Каримов, Л.К. Каримова [и др.] // Медицина труда и промышленная экология. – 2020. – Т. 60, № 10. – С. 687-693.

7. Использование микроядерного теста для оценки состояния пародонта у работников, подвергающихся воздействию вредных веществ / И.И. Зайдуллин, Л.К. Каримова, М.Ф. Кабирова [и др.] // Гигиена и санитария. – 2020. – Т. 99, № 9. – С. 956-960.

8. Сравнительный анализ профессионального риска для здоровья работников различных химических производств на основе оценки условий труда и мероприятия по его минимизации / Л.К. Каримова, Н.А. Мулдашева, И.И. Зайдуллин, И.В. Шаповал // Медицина труда и экология человека. – 2021. – № 2(26). – С. 23-36.

9. Зайдуллин И.И., Каримова Л.К., Бакиров А.Б., Ларионова Т.К., Бейгул Н.А., Галимова Р.Р. Производственные факторы риска развития стоматологических заболеваний у работников химического производства и горно-обогатительного предприятия // Медицина труда и экология человека. - 2023. -№1. - С. 91-104.

10. Зайдуллин И.И., Каримова Л.К., Бейгул Н.А., Каримов Д.О., Ларионова Т.К. Заболевания полости рта среди работающего населения: влияние профессиональных и непрофессиональных факторов. // Медицина труда и экология человека. - 2023. - №3. - С. 61-72.

11. Гимаева З.Ф., Галимова Р.Р., Зайдуллин И.И., Каримова Л. К., Бейгул Н.А. Состояние здоровья работников в условиях производств мономеров для получения синтетического каучука // Медицина труда и экология человека. - 2023. - №3. - С. 85-98.