

## ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПРИНАДЛЕЖНОСТИ К ГРУППЕ РИСКА НА ЭТАПЕ ОТБОРА ЛИЦ ДЛЯ РАБОТЫ С ФОСФОРОРГАНИЧЕСКИМИ ОТРАВЛЯЮЩИМИ ВЕЩЕСТВАМИ

Плотникова С.Д., Недоборский К.В.

*ФГУП "Институт гигиены, профпатологии и экологии человека" ФМБА России  
188 663, Ленинградская область, Всеволожский район,  
г.п. Кузьмолловский, ст. Капитолово, корп. №93  
тел. (812) 534-92-16, т/факс (812)449-61-68; (812)449-61-71;  
E-mail: gipeh@lens.spb.ru; niigpech@rihophe.ru*

### Резюме:

В работе обоснована необходимость проведения дополнительных мероприятий для оценки принадлежности к группе риска на этапе отбора граждан для работы на химически опасных объектах. Доказана информативность показателей относительного прироста лейкоцитов и эритроцитов периферической крови за первый год работы с фосфорорганическими отравляющими веществами (ФОВ) для выделения группы риска возникновения некоторых заболеваний. Предложен алгоритм распознавания группы риска на основании результатов фонового обследования и факторов риска.

**Ключевые слова:** алгоритм распознавания, группа риска, заболеваемость, относительный прирост, фоновое обследование, фосфорорганические отравляющие вещества.

## DEFINITION OF BELONGING TO GROUP OF RISK AT A STAGE OF SELECTION OF PERSONS FOR WORK WITH NERVE AGENTS

Plotnikova S.D., Nedoborsky K.V.

*Research Institute of Hygiene, Occupational Pathology and Human Ecology of Federal Medical and Biological Agency of Russia*

**Summary.** The article presents justifications of carrying out of additional actions for an estimation of belonging to group of risk at a stage of selection of citizens for work with the chemical weapon is proved. It is shown importance indicators of a relative gain of leukocytes and erythrocytes to peripheral blood for the first year of work with nerve agents for allocation of group of risk of occurrence of some diseases. The algorithm of recognition of group of risk is building on results of background examination and risk factors.

**Key words.** Algorithm of recognition, group of risk, disease, a relative gain, background examination, nerve agents.

**Введение.** По данным научной литературы на объектах уничтожения химического оружия (УХО) не зарегистрированы случаи превышения ПДК, которые могли бы вызвать острые или хронические отравления. Однако в последние годы в российских нормативно-методических документах появились указания на то, что «соблюдение гигиенических нормативов не исключает нарушение состояния здоровья у лиц с повышенной чувствительностью» [8]. Иначе говоря, допускается, что у лиц с генетически обусловленной повышенной чувствительностью к действию вредных факторов, связанных с деятельностью на химически опасных объектах, нарушения здоровья могут наблюдаться и при нормативных уровнях воздействия вредных веществ [4, 6]. В связи с этим стратегия управления рисками на объектах УХО должна включать алгоритм, позволяющий производить исключение представителей указанной группы риска еще на этапе отбора для работы с ФОВ.

В настоящее время решение о непригодности лица для работы с ФОВ принимается при наличии заболевания из Перечня медицинских противопоказаний к допуску на работу [7]. Однако до сих пор не удалось обнаружить какие-либо маркерные показатели для выявления генетически обусловленной повышенной чувствительности [12]. С учетом характерного для рассматриваемой патологии нарастания симптоматики во времени [2], в качестве критерия «правильности» выделения группы риска целесообразно рассматривать достоверное повышение уровня заболеваемости в первые годы работы на химически опасном объекте.

**Цель исследования.** Выделение группы риска работы с ФОВ.

**Материалы и методы.** Исследовалась динамика гематологических показателей лиц со стажем работы с ФОВ до 5 лет ( $n=133$ ) и работников химически опасных объектов, по роду деятельности не имеющих контакта с токсикантами ( $n=62$ ).

Статистическая обработка данных обследования проводилась с помощью пакета прикладных статистических программ PASW Statistics for Windows 15.0.

Для оценки динамики персональных показателей применялся показатель относительного прироста, вычисляемый по формуле:

$$T_i = \frac{Y_i - Y_0}{Y_0} 100$$

где  $T_i$  - относительный прирост показателя через  $i$  лет;

$Y_i$  - значение показателя через  $i$  лет;

$Y_0$  - фоновое значение показателя.

Для оценки групповой динамики вычислялись средние показатели относительного прироста.

Классификация наблюдений выполнена методом двухэтапного кластерного анализа (Twostep Cluster PASW for Windows). Поскольку относительные приросты имеют нормальное распределение и независимы, в качестве меры расстояния использовалась мера правдоподобия [1].

Анализ заболеваемости в полученных кластерах проводился в соответствии с методическими указаниями по проведению ретроспективного эпидемиологического анализа, разработанными кафедрой общей и военной эпидемиологии ВМедА им. С.М. Кирова [5].

Доверительные интервалы для показателей заболеваемости вычислялись методом Клоппера-Пирсона [9, 10].

Для построения решающих правил использовался алгоритм C5.0 построения деревьев решения [2, 11].

**Результаты и их обсуждение.** В обеих группах проведено сравнение данных первого (фон) наблюдения с последующими тремя: через год, через 2 года и спустя 3 года. В группе лиц, занятых на работах с ФОВ, обнаружена достоверная динамика показателей (таблица 1).

Таблица 1.  
Динамика гематологических показателей ( $M \pm m$ ) у лиц со стажем работы до 5 лет, занятых на работах с ФОВ.

|                         | фон<br>N=133      | через 1 год<br>N=133    | через 2 года<br>N=78    | через 3 года<br>N=28   |
|-------------------------|-------------------|-------------------------|-------------------------|------------------------|
| Эритроциты, $10^{12}/л$ | $4,66 \pm 0,05$   | $4,99 \pm 0,04^{***}$   | $5,16 \pm 0,04^{***}$   | $5,17 \pm 0,07^*$      |
| Гемоглобин, г/л         | $146,38 \pm 1,66$ | $155,36 \pm 1,18^{***}$ | $159,51 \pm 1,2^{***}$  | $158,75 \pm 2,18^{**}$ |
| Тромбоциты, $10^9/л$    | $226,29 \pm 4,98$ | $230,75 \pm 5,74$       | $271,47 \pm 7,53^{***}$ | $319,39 \pm 18,26^*$   |
| Лейкоциты, $10^9/л$     | $5,59 \pm 0,19$   | $6,72 \pm 0,20^{**}$    | $6,36 \pm 0,21^{**}$    | $6,52 \pm 0,54$        |
| П/я, %                  | $1,71 \pm 0,17$   | $1,35 \pm 0,13$         | $1,00 \pm 0,00$         | $1,00 \pm 0,00$        |
| С/я, %                  | $53,76 \pm 1,32$  | $57,74 \pm 0,85$        | $54,91 \pm 0,87$        | $56,96 \pm 1,85$       |
| Эозинофилы, %           | $3,18 \pm 0,28$   | $2,81 \pm 0,27$         | $2,63 \pm 0,23$         | $2,28 \pm 0,41$        |
| Базофилы, %             | $1,00 \pm 0,00$   | $1,50 \pm 0,50$         | $1,00 \pm 0,00$         | $1,20 \pm 0,20$        |
| Моноциты, %             | $6,61 \pm 0,32$   | $6,53 \pm 0,27$         | $6,87 \pm 0,31$         | $6,25 \pm 0,43$        |
| Лимфоциты, %            | $35,8 \pm 1,30$   | $33,21 \pm 0,83$        | $36,25 \pm 0,76$        | $34,89 \pm 1,79$       |
| Ретикулоциты, %         | $7,61 \pm 0,34$   | $8,16 \pm 0,27$         | $8,45 \pm 0,31$         | $8,64 \pm 0,47$        |
| СОЭ, мм                 | $5,48 \pm 0,51$   | $4,19 \pm 0,27$         | $5,34 \pm 0,56$         | $5,86 \pm 0,79$        |

\*\*\*  $P < 0,001$

\*\*  $P < 0,01$

\*  $P < 0,05$

В группе сравнения не выявлено достоверной динамики, за исключением статистически значимого увеличения количества тромбоцитов через три года после фонового измерения (таблица 2).

Таблица 2.

Динамика гематологических показателей ( $M \pm m$ ) у лиц со стажем работы до 5 лет, не имеющих контактов с ФОВ.

|                         | фон<br>N=62        | через 1 год<br>N=62 | через 2 года<br>N=46 | через 3 года<br>N=24   |
|-------------------------|--------------------|---------------------|----------------------|------------------------|
| Эритроциты, $10^{12}/л$ | $4,75 \pm 0,09$    | $4,63 \pm 0,08$     | $5,01 \pm 0,05$      | $5,08 \pm 0,07$        |
| Гемоглобин, г/л         | $150,58 \pm 2,76$  | $147,68 \pm 2,76$   | $154,89 \pm 1,67$    | $154,56 \pm 1,77$      |
| Тромбоциты, $10^9/л$    | $202,50 \pm 17,63$ | $220,55 \pm 7,36$   | $239,38 \pm 7,04$    | $309,06 \pm 9,76^{**}$ |
| Лейкоциты, $10^9/л$     | $5,76 \pm 0,29$    | $6,38 \pm 0,33$     | $6,81 \pm 0,23^*$    | $6,78 \pm 0,27$        |
| П/я, %                  | $1,60 \pm 0,60$    | $2,25 \pm 0,64$     | $1,33 \pm 0,19$      |                        |
| С/я, %                  | $58,50 \pm 2,58$   | $56,55 \pm 1,46$    | $54,87 \pm 1,27$     | $56,14 \pm 1,22$       |
| Эозинофилы, %           | $2,17 \pm 0,40$    | $3,00 \pm 0,53$     | $2,48 \pm 0,34$      | $2,13 \pm 0,34$        |
| Базофилы, %             | $0,00 \pm 0,00$    | $1,00 \pm 0,00$     | $1,00 \pm 0,00$      | $1,00 \pm 0,00$        |
| Моноциты, %             | $7,70 \pm 0,79$    | $6,74 \pm 0,67$     | $6,80 \pm 0,42$      | $6,57 \pm 0,43$        |
| Лимфоциты, %            | $31,70 \pm 2,91$   | $33,45 \pm 1,4$     | $36,24 \pm 1,16^*$   | $35,74 \pm 1,1^*$      |
| Ретикулоциты, ‰         | $7,70 \pm 0,92$    | $8,61 \pm 0,55$     | $8,39 \pm 0,41$      | $9,31 \pm 0,64$        |
| СОЭ, мм                 | $4,73 \pm 0,64$    | $4,39 \pm 0,51$     | $5,72 \pm 0,78$      | $6,29 \pm 0,89^*$      |

\*  $P < 0,1$

\*\*  $P < 0,05$

Как видно на рисунке 1, через год после фонового обследования у лиц, занятых на работах с ФОВ, наблюдался значимый относительный прирост количества эритроцитов (6,7%) и лейкоцитов (16,2%), тогда как относительный прирост количества тромбоцитов (5,4%) не отличался от нуля даже на уровне тенденции.

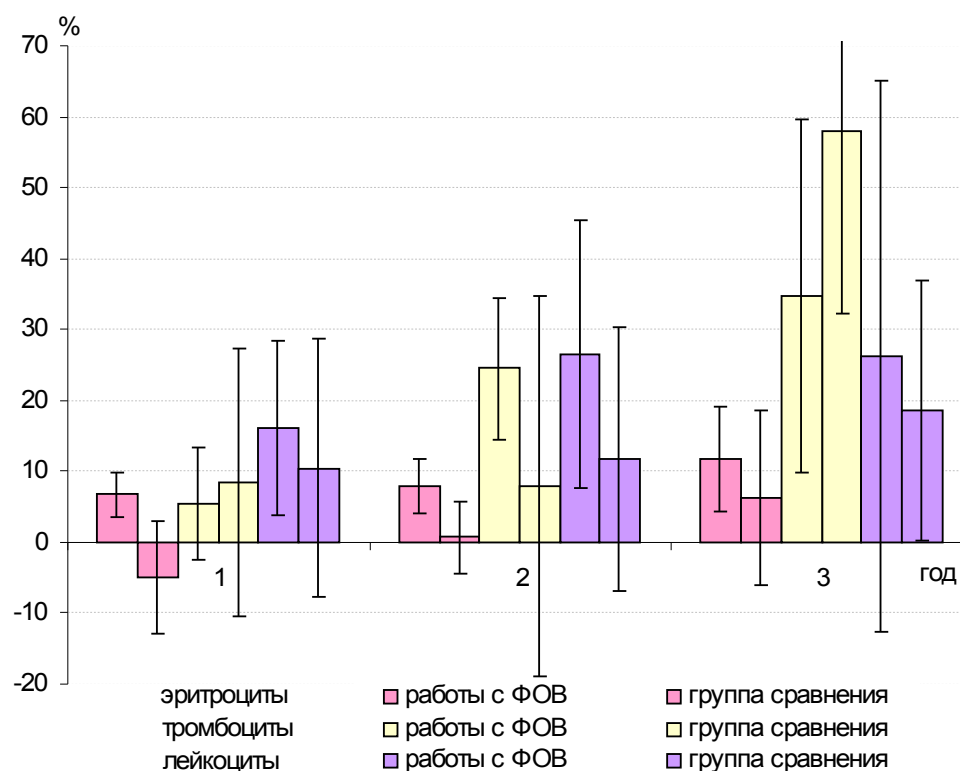


Рис. 1. Показатели относительного прироста (%) количества эритроцитов, тромбоцитов и лейкоцитов через 1, 2 и 3 года после фонового измерения.

Через два года после фонового обследования наблюдался статистически значимый относительный прирост количества эритроцитов (7,9%), лейкоцитов (26,6%) и тромбоцитов (24,5%).

Через три года установлена достоверность относительного прироста количества эритроцитов (11,7%) и лейкоцитов (26,2%), относительный прирост количества тромбоцитов (34,8%) статистически незначим.

Аналогичные показатели для группы сравнения статистически незначимы, за исключением относительного прироста количества тромбоцитов через три года после фонового обследования (58,0%).

Отсутствие достоверных изменений изучаемых общеклинических показателей в группе сравнения свидетельствует об адаптационном характере изменений показателей в группе лиц, контактирующих с ФОВ. Следовательно, существует вероятность того, что по величине относительного прироста рассматриваемых общеклинических показателей можно судить об адаптационном потенциале организма обследованного. Для проверки этой гипотезы следовало провести кластеризацию группы лиц, занятых на работах с ФОВ, по показателям относительного прироста.

Включение в кластерный анализ показателей, полученных через 2 и 3 года, резко ограничивает объем выборки, что могло бы существенно снизить ценность результатов классификации, поэтому кластеризация проводилась по показателям относительного прироста количества эритроцитов и лейкоцитов через 1 год после фонового измерения.

Оптимальное количество кластеров определено на основе байесовского информационного критерия и равно двум. Во второй кластер вошли лица, у которых наблюдалась выраженная динамика эритроцитов и лейкоцитов (66 человек). У лиц, вошедших в первый кластер (67 человек), динамика отсутствовала.

Сравнительный анализ показателей заболеваемости в кластерах показал, что в группе с невыраженной динамикой уровень заболеваемости значительно выше (рис. 2).

В частности, для первого кластера (по сравнению со вторым) относительный риск возникновения патологии системы кровообращения составляет 3,3 ( $\chi^2=6,394$ ;  $P<0,05$ ), нервной системы – 7,9 ( $\chi^2=4,194$ ;  $P<0,05$ ), психических расстройств и расстройств поведения – 6,9 ( $\chi^2=8,410$ ;  $P<0,01$ ).

Полученные результаты, на наш взгляд, свидетельствуют о том, что активизация эритропоэза и лейкопоэза в течение первого года работы с ФОВ является компенсаторной реакцией организма в ответ на профессиональный стресс, связанный, в том числе, с работой в средствах индивидуальной защиты. Таким образом, показатели относительного прироста эритроцитов и лейкоцитов за первый год работы с ФОВ высоко информативны для выделения группы риска возникновения некоторых заболеваний.

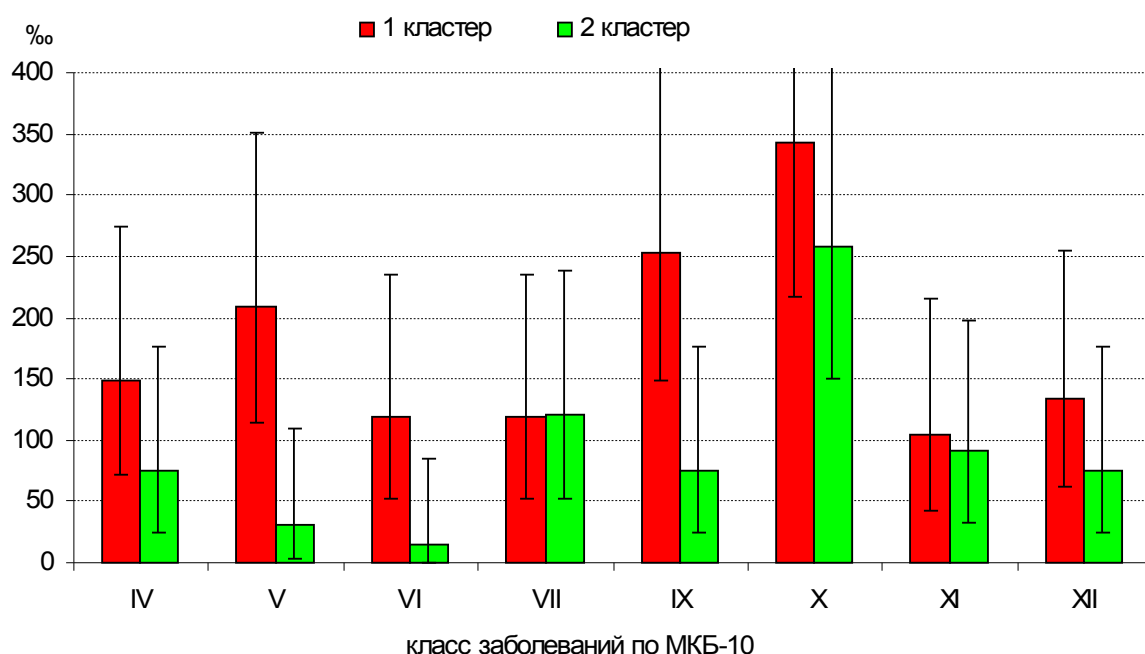


Рис. 2. Уровень заболеваемости в кластерах с низкими (1) и высокими (2) показателями относительных приростов.

Выделенные кластеры достоверно различаются по показателям относительного прироста количества эритроцитов и лейкоцитов через 1 год после фонового обследования (таблица 4).

Таблица 4.  
Относительный прирост количества эритроцитов и лейкоцитов через год после фонового обследования в зависимости от принадлежности к группе риска.

|                                      | группа риска<br>N=67 | остальные<br>N=66 | P<    |
|--------------------------------------|----------------------|-------------------|-------|
| Относительный прирост эритроцитов, % | 0,37 ± 1,07          | 14,10 ± 1,7       | 0,005 |
| Относительный прирост лейкоцитов, %  | -1,10 ± 2,63         | 65,42 ± 3,9       | 0,001 |

Как и следовало ожидать, по результатам фонового обследования группа риска незначительно отличается от альтернативной (таблица 5).

Таблица 5.  
Описание наиболее информативных показателей фонового обследования в зависимости от принадлежности к группе риска.

|                                 | группа<br>риска<br>N=67 | остальные<br>N=66 | P<    |
|---------------------------------|-------------------------|-------------------|-------|
| Эритроциты, 10 <sup>12</sup> /л | 4,81 ± 0,6              | 4,47 ± 0,8        | 0,001 |
| Лейкоциты, 10 <sup>9</sup> /л   | 6,73 ± 0,33             | 4,62 ± 0,14       | 0,001 |
| Гемоглобин, г/л                 | 150,2 ± 2,1             | 141,2 ± 2,6       | 0,05  |
| Ретикулоциты, ‰                 | 8,31 ± 0,64             | 6,9 ± 0,47        | 0,05  |
| Креатинин, мкмоль/л             | 81,39 ± 4,05            | 69,21 ± 2,83      | 0,05  |
| АЛТ, ЕД/л                       | 8,85 ± 2,07             | 14,20 ± 2,63      | 0,05  |
| АСТ, ЕД/л                       | 29,58 ± 6,25            | 19,76 ± 1,48      | 0,05  |
| CD8+, %                         | 24,08 ± 0,82            | 26,50 ± 0,76      | 0,05  |

Способность этих показателей дискриминировать наблюдения значительно ниже, чем у показателей относительного прироста. Поэтому дополнительно в анализ были включены следующие факторы риска: возраст, профессиональная группа и подразделение,

отношение к алкогольной и никотиновой интоксикации, а также самооценки самочувствия, работоспособности и связанного с работой риска, полученные при фоновом обследовании.

Алгоритм распознавания группы риска построен на основе технологии поиска if-then правил. В результате анализа найдено 12 наборов if-then правил. Для принятия решения о принадлежности обследуемого к группе риска производится последовательная проверка по всем наборам логических правил. Каждый набор дает одно из следующих решений:

- 1, если обследуемый отнесен к группе риска;
- 1, если обследуемый не отнесен к группе риска;
- 0, если набор правил для данного обследованного содержит пропущенные значения.

Окончательное решение принимается методом простого голосования, то есть производится суммирование решений по всем наборам логических правил. Если полученная сумма неотрицательна, то принимается решение о принадлежности обследованного к группе риска. В противном случае обследованный относится к группе «остальные».

Общая точность классификации (безошибочность) составляет  $129/133 \approx 96,99\%$ . Чувствительность решающего правила  $64/67 \approx 95,5\%$ ; специфичность составляет  $65/66 \approx 98,5\%$ . Ложноотрицательный ответ –  $3/67 \approx 4,5\%$ . Ложноположительный ответ –  $1/660 \approx 1,5\%$ .

Таким образом, объекты группы риска выявлены на 95,5%. Ошибки отнесения объектов группы риска к альтернативной группе возможны с вероятностью 4,5%. Точность классификации достаточно высока, только для 3% объектов обучающей выборки допущена ошибочная классификация. Решающее правило с перечисленными показателями эффективности можно рекомендовать для практического применения при определении годности граждан к работе с ФОВ.

### Литература.

1. Бююль А., Цефель П., SPSS: искусство обработки информации. Анализ статистических данных и восстановление скрытых закономерностей. – СПб.: ООО «ДиаСофтЮП», 2001. – 608 с.
2. Голденков В.А. Феномен множественной химической чувствительности как следствие воздействия сверхмалых доз веществ / В.А. Голденков, В.В. Дикий, Г.В. Лизунова // Российский химический журнал. – 2002. – Т. 46. – № 6. – С. 39 – 45.
3. Дюк В.А. Информационные технологии в медико-биологических исследованиях / В.А. Дюк, В.Л. Эммануэль. – СПб.: Питер, 2003. – 528 с.
4. Каспаров А.А. Основы безопасности, профессиональной и экологической медицины при уничтожении химического оружия в России: руководство для врачей / А.А. Каспаров, В.Д. Рева, В.В. Уйба. – М.: ФГОУ ИПК ФМБА России, 2008. – 743 с.
5. Мельниченко П.И. Ретроспективный эпидемиологический анализ и прогнозирование заболеваемости личного состава Вооруженных Сил Российской Федерации. Методические указания / П.И. Мельниченко, П.И. Огарков, О.В. Курьянович, В.И. Речкин, Ю.Г. Иванников. – М.: Воениздат, 2006. – 143 с.
6. Общая токсикология / Под редакцией А.О. Лойта. СПб.: ЭЛБИ-СПб., 2006. – 224 с.
7. О порядке проведения предварительных и периодических медицинских осмотров работников и медицинских регламентах допуска к профессии: приказ Министерства здравоохранения и медицинской промышленности РФ от 14 марта 1996 г. № 90.
8. Руководство по гигиенической оценке факторов рабочей среды и трудового процесса. Критерии и классификация условий труда». 2.2. Гигиена труда. Руководство Р2.2.2006-05. – СПб.: ЦОТПБСППО, 2005. – 144 с.
9. A. Boomsma Confidence Intervals for a Binomial Proportion. Preprint available at [www.ppsw.rug.nl/~boomsma/confbin.pdf](http://www.ppsw.rug.nl/~boomsma/confbin.pdf), 2005. – 9 p.
10. Clopper, C.J., & Pearson, E.S. The use of confidence or fiducial limits illustrated in the case of the binomial // Biometrika. – 1934. – № 26. – P. 404–413.
11. Quinlan J.R. C4.5: Programs for Machine learning / J.R. Quinlan // Morgan Kaufmann Publishers, 1993. – P. 235–240.
12. Weiss B. Neurobehavioral properties of chemical sensitivity syndromes / B. Weiss // Neurotoxicology. – 1998. – v. 19. – № 2. – P. 259–268.