

Chloroeten

Dokumentacja proponowanych dopuszczalnych wielkości narażenia zawodowego^{1, 2, 3}

Chloroethene

Documentation of proposed values of occupational exposure limits (OELs)

dr DARIA PAKULSKA
e-mail: Daria.Pakulska@imp.lodz.pl
prof. dr hab. SŁAWOMIR CZERCZAK
e-mail: Slawomir.Czerczak@imp.lodz.pl
Instytut Medycyny Pracy
im. prof. dr. med. Jerzego Nofera
91-348 Łódź
ul. św. Teresy od Dzieciątka Jezus 8

NDS	2,6 mg/m ³
NDSCh	nie ustalono
NDSP	nie ustalono
DSB	nie ustalono
Carc. 1A	substancja rakotwórcza kategorii zagrożenia 1.A

Data zatwierdzenia przez Zespół Ekspertów: 24-26.10.2017 r.
Data zatwierdzenia przez Komisję ds. NDS i NDN: 03.04.2018 r.

Słowa kluczowe: chloroeten, chlorek winylu, narażenie zawodowe, NDS, substancja rakotwórcza.

Keywords: chloroethene, vinyl chloride, occupational exposure, OEL, carcinogenic substance.

¹ Wartość NDS chloroetenu została w dniu 03.04.2018 r. przyjęta na 88. posiedzeniu Międzyresortowej Komisji do spraw Najwyższych Dopuszczalnych Stężeń i Natężeń Czynników Szkodliwych dla Zdrowia w Środowisku Pracy i następnie została przedłożona Ministrowi Rodziny, Pracy i Polityki Społecznej (wniosek nr 104) w celu jej wprowadzenia do rozporządzenia w załączniku nr 1 w części A wykazu najwyższych dopuszczalnych stężeń i natężeń czynników szkodliwych dla zdrowia w środowisku pracy.

² Publikacja opracowana na podstawie wyników IV etapu programu wieloletniego „Poprawa bezpieczeństwa i warunków pracy”, finansowanego w latach 2017-2019 w zakresie badań naukowych i prac rozwojowych ze środków Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego/Narodowego Centrum Badań i Rozwoju.
Koordynator programu: Centralny Instytut Ochrony Pracy – Państwowy Instytut Badawczy.

³ Metoda oznaczania stężenia chloroetenu w powietrzu na stanowiskach pracy została opublikowana w kwartalniku „Podstawy i Metody Oceny Środowiska Pracy” w nr. 2(96)/2018.

Streszczenie

Chloroeten (chlorek winylu, CW) jest związkami wielkotonazowym. Nie występuje naturalnie w przyrodzie. Otrzymuje się go wyłącznie na drodze syntezy chemicznej. W normalnych warunkach ciśnienia i temperatury jest gazem. Chloroeten łatwo skrapla się pod ciśnieniem i w tej postaci w temperaturze $40 \div 70$ °C polimeryzuje, tworząc polichlorek winylu (PVC). Światowa produkcja przekracza 40 mln ton rocznie. Około 98% całej produkcji chloroetenu jest stosowane do wytwarzania polichloroku winylu (PVC) i kopolimerów. Pozostałą część produkcji chloroetenu wykorzystuje się do syntezy 1,1,1-trichloroetanu (metylochloformu).

Narażenie zawodowe na chloroeten występuje podczas syntezy i polimeryzacji, a także podczas plastyfikacji oraz przetwórstwa polimerów i kopolimerów. Przetwórstwo chloroku winylu ma miejsce w wielu branżach przemysłu: tworzyw sztucznych, obuwniczego, gumowego, farmaceutycznego i in.

Główną drogą narażenia zawodowego jest narażenie inhalacyjne. Wchłanianie chloroetenu przez drogi oddechowe jest bardzo szybkie, jednak zaraz po opuszczeniu strefy narażenia jego poziom we krwi gwałtownie maleje. Dzieje się tak wskutek szybkiego metabolizmu i wydalania chloroetenu. Najwięcej wchłoniętego chloroetenu gromadzi się w wątrobie, gdzie zachodzi jego biotransformacja. Najbardziej reaktywnymi produktami przemiany tego związku są tlenek chloroetyleny i aldehyd chlorooctowy. Proces detoksykacji zachodzi w wątrobie i polega na sprzęganiu wymienionych produktów z glutationem. W wyniku dalszych przemian metabolicznych powstają metabolity wydalane głównie z moczem. W małych stężeniach jest to główna droga wydalania. Wraz ze wzrostem stężenia ekspozycyjnego wzrasta ilość chloroetenu wydalana przez płuca w postaci niezmienniczej.

Chloroeten wykazuje bardzo małą toksyczność ostrą zarówno w badaniach na ochotnikach, jak i na zwierzętach. U ludzi w wyniku ostrego narażenia inhalacyjnego obserwowano głównie zaburzenia neurologiczne i psychiatryczne. W badaniach na zwierzętach obserwowano działanie depresyjne na ośrodkowy układ nerwowy, a w badaniu histopatologicznym ustalono uszkodzenia: wątroby, płuc, nerek, serca oraz zaburzenia krzepliwości krwi.

U pracowników przewlekle narażonych na duże stężenia chloroetenu stwierdzono objawy chorobowe zwane zespołem lub chorobą chloroku winylu, w tym: ból i zawroty głowy, niewyraźne widzenie, zmęczenie, brak apetytu, duszności, objawy zespołu Raynauda (ból, drętwienie i mrowienie w kończynach górnych i dolnych, uczucie zimna w kończynach), utrata masy ciała. W badaniach klinicznych stwierdza się: zmiany twarżynopodobne skóry (pseudosklerodermia), akroosteolizę, alergiczne zapalenie skóry, polineuropatie obwo-

dowe, zaburzenia neurologiczne, a także skutki hepatotoksyczne. W badaniach toksyczności przewlekłej przy narażeniu inhalacyjnym najlepiej jest udokumentowane działanie hepatotoksyczne związku, które zostało stwierdzone już w małym stężeniu 26 mg/m^3 (10 ppm). Ponadto, istnieją dowody działania chloroetenu na układ naczyniowy i układ oddechowy. Działanie związku na: kości, nerki, śledzionę, krew i skórę zwierząt jest słabiej udokumentowane.

Chloroeten posiada właściwości mutagenne/genotoksyczne, które stwierdzono w testach wykonanych w warunkach *in vitro* zarówno bez, jak i z aktywacją metaboliczną, a także w testach w warunkach *in vivo*. W testach przeprowadzonych w warunkach *in vitro* aktywność chloroetenu była znacznie silniejsza (z udziałem egzogenego układu metabolizującego). W badaniach epidemiologicznych wykazano zwiększoną częstość: aberracji chromosomowych, wymian chromatyd siostrzanych, występowania mikrojąder i uszkodzeń DNA w limfocytach krwi obwodowej pracowników narażanych na związek. Najczęściej skutki genotoksyczne obserwowano wśród operatorów reaktorów polimeryzacyjnych, którzy byli okresowo narażeni na bardzo duże stężenia chloroetenu.

Chloroeten został sklasyfikowany jako kancerogen przez Międzynarodową Agencję Badań nad Rakiem (IARC), (grupa I.) i Unię Europejską (kategoria zagrożenia I.A). Uznano, że istnieją wystarczające dowody działania rakotwórczego chloroetenu na ludzi oraz na zwierzęta doświadczalne. Działanie rakotwórcze chloroetenu ma podłoże genotoksyczne i wynika z powstawania reaktywnych metabolitów, głównie tlenku chloroetyleny i aldehydu chlorooctowego. Reagując z DNA, działają one mutagenie na komórki somatyczne, głównie komórki śródbłonna. W ten sposób odgrywają znaczącą rolę w etiologii naczyniakomięsaków oraz innych nowotworów zarówno niezłośliwych, jak i złośliwych.

Na podstawie wyników badań epidemiologicznych wykazano istotny związek przyczynowo-skutkowy między narażeniem na chloroeten a zapadalnością na takie nowotwory wątroby, jak naczyniakomięsak (ASL, ang. *angiosarcoma of the liver*) czy rak wątrobowokomórkowy (HCC, ang. *hepatocellular carcinoma*). Występuje silna korelacja między liczbą zgonów z powodu nowotworów wątroby, a czasem trwania i wielkością narażenia oraz długością okresu latencji, który w przypadku naczyniakomięsaków wątroby wynosi od 10 do > 30 lat. Działanie rakotwórcze chloroetenu na: płuca, mózg, układ limfatyczny i krwionośny, skórę i układ pokarmowy (nowotwory inne niż nowotwory wątroby) jest słabiej udokumentowane i niejednoznaczne.

Istnieją doniesienia o działaniu związku na funkcje rozrodcze kobiet i mężczyzn oraz wadach wrodzonych ich potomstwa. Istniejące dane są obciążone błędami metodycznymi i nie stanowią jednoznacznych dowodów

na działanie teratogenne i wpływ chloroetenu na rozrodność u osób zawodowo narażonych na ten związek. W badaniach na zwierzętach chloroeten wpływał na funkcje rozrodcze i rozwój prenatalny szczurów przy dużych stężeniach, przy czym wartość NOAEL ustalono na poziomie $2\ 860\ \text{mg}/\text{m}^3$ (1 100 ppm).

Na podstawie wyników przeprowadzonych badań stwierdzono, że narządem docelowym działania toksycznego chloroetenu w narażeniu przewlekłym u ludzi jest wątroba, a skutkiem krytycznym – rozwój nowotworów wątroby. W badaniach epidemiologicznych najlepiej udokumentowany jest wpływ zawodowego skumulowanego narażenia (CED, ang. *cumulative exposure dose*) na rozwój naczyniakomięśnaka wątroby (ASL). Komitet Naukowy SCOEL oszacował ryzyko wystąpienia ASL na poziomie $3 \cdot 10^{-4}$ w wyniku 40-letniego narażenia zawodowego na chloroeten o stężeniu $2,6\ \text{mg}/\text{m}^3$ (1 ppm). Uwzględniając powyższe wyliczenia, jak i akceptowany poziom ryzyka zawodowego dla czynników rakotwórczych zawarty w granicach od 10^{-4} do 10^{-3} , zaproponowano wartość NDS

chloroetenu na poziomie $2,6\ \text{mg}/\text{m}^3$ (1 ppm). Oznacza to możliwość przyrostu liczby przypadków wystąpienia trzech nowotworów wątroby (ASL) na 10 000 osób. Nie ma podstaw do ustalenia wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia chwilowego (NDSCh) oraz wartości dopuszczalnej w materiale biologicznym (DSB). Proponuje się oznakowanie chloroetenu „Carc. 1A”, informujące, że jest to substancja rakotwórcza kategorii zagrożenia 1.A.

Proponowana wartość najwyższego dopuszczalnego stężenia jest zgodna z wartością przyjętą przez ACGIH i w Kanadzie oraz proponowaną przez SCOEL wartością wiążącą dla tego związku, jak również wartością wiążącą umieszczoną w dyrektywie Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2017/2398 z dnia 12 grudnia 2017 r. zmieniającą dyrektywę 2004/37/WE w sprawie ochrony pracowników przed zagrożeniem dotyczącym narażenia na działanie czynników rakotwórczych lub mutagenów podczas pracy.

Summary

Chloroethene (vinyl chloride) does not occur in nature. It is obtained exclusively in chemical synthesis. Under normal pressure and temperature conditions it is a gas. At 40–70 °C, it polymerizes to form polyvinyl chloride (PVC). It is a large-volume compound. Its annual global production exceeds 40 million t/year. About 98% of the total production is used to produce polyvinyl chloride (PVC) and copolymers. Chloroethene is also used in the synthesis of 1,1,1-trichloroethane (methyl chloroform)

Exposure to chloroethene occurs during its synthesis and polymerization and during plastification and processing of polymers and copolymers that take place in many industries, including plastics, footwear, rubber and pharmaceutical industries.

The main route of occupational exposure to chloroethene is inhalation. After cessation of exposure, the levels of chloroethene in blood fall sharply. Absorption of the compound through the respiratory tract is very rapid. Deposition of chloroethene in the body is limited due to its rapid metabolism and excretion. The largest amount of absorbed chloroethene accumulates in liver, where it undergoes biotransformation. The intermediate products of chloroethene metabolism, chloroethylene oxide and 2-chloroacetaldehyde, are the most reactive metabolites of this compound. The detoxification process takes place in the liver and relies on their conjugation with glutathione. As a result of further metabolism, final metabolites are formed which are excreted mainly with urine. In low concentrations, this is the main route of excretion. With the increase in the exposure concentration, the amount of chloroethene excreted by the lungs in the unchanged form increases.

Chloroethene has a very low acute toxicity, which has been found in both volunteer and animal studies. In volunteers as a result of acute inhalation exposure to high concentrations, neurological and psychiatric disorders only were observed. In animal studies, depressive effects on the central nervous system were observed, and histopathological examination revealed damage of liver, lung, kidney, heart and blood clotting disorders.

In workers chronically exposed to high concentrations of chloroethene, a syndrome of vinyl chloride disease was found, which includes symptoms of Raynaud's syndrome (pain, numbness and tingling in the upper and lower limbs, cold feeling in the limbs), pseudoscleroderma, acroosteolysis, allergic dermatitis, peripheral polyneuropathy, neurological disorders, and hepatotoxic effects.

In animal studies chronically exposed by inhalation to chloroethene, the hepatotoxic effect of the compound is well documented. This effect has been found at a relatively low concentration of $26\ \text{mg}/\text{m}^3$ (10 ppm). In addition, there is evidence that chloroethene affects the vascular and respiratory system. The effects of the compound on bones, kidneys, spleen, blood and animal skin are less documented.

Chloroethene has mutagenic/genotoxic properties, as observed in in vitro tests both with and without metabolic activation, and in in vivo tests. In in vitro tests on bacterial strains, the activity of chloroethene was much stronger with the participation of an exogenous metabolic system. Epidemiological studies in workers exposed to chloroethene showed an increased incidence of chromosomal aberrations, sister chromatid exchanges, micronuclei in lymphocytes and DNA dam-

age in peripheral blood lymphocytes. The highest frequency of genotoxic effects was observed among operators of polymerization reactors subject to periodic exposure to very high concentrations of chloroethene.

Chloroethene has been classified as a carcinogen by the International Agency for Research on Cancer, IARC (Group 1) and the European Union (Category 1A). It was concluded that there was sufficient evidence of a carcinogenic effect of chloroethene in humans and sufficient evidence of carcinogenicity in experimental animals.

Carcinogenic effect of chloroethene has a genotoxic basis and results from the formation of reactive metabolites, mainly chloroethylene oxide and 2-chloroacetaldehyde, which in reaction with DNA act mutagenically on somatic cells, mainly endothelial cells and thus play a significant role in the etiology of angiosarcoma.

Epidemiological studies have demonstrated a significant causal link between exposure to chloroethene and the incidence of hepatic cancers: angiosarcoma of the liver (ASL) and hepatocellular carcinoma (HCC). Epidemiological studies have shown a correlation between the number of deaths from liver tumors and the duration and magnitude of exposure and the length of latency, which in the case of ASL ranges from 10 to >30 years. Carcinogenic effects of chloroethene on the lungs, brain, lymphatic and circulatory systems, skin and digestive system (cancers other than liver cancer) are less documented and ambiguous.

There are reports of the effect of chloroethene on the reproductive functions of women and men and the defects of their offspring. Existing data do not provide unambiguous evidence of teratogenicity and reproductive effects in the case of occupational exposure.

In animal studies, chloroethene affected fertility and prenatal development of rats at high concentrations, with a NOAEL of 2860 mg/m³ (1100 ppm).

Available data indicate that the target organ of chloroethene toxicity in chronic exposure in humans is the liver, and the critical effect of exposure is the development of liver tumors.

In epidemiological studies, the effect of occupational cumulative exposure dose (CED) on the development of angiosarcoma of the liver (ASL) is best documented. The SCOEL Scientific Committee using PBPK models estimated the risk of ASLs at $3 \cdot 10^{-4}$ as a result of 40 years of occupational exposure to chloroethene in a concentration of 2.6 mg/m³ (1 ppm).

Taking into account the above calculations, and the accepted level of occupational risk for carcinogens in the range from 10^{-4} to 10^{-3} , the TWA of chloroethene at the level of 2.6 mg/m³ (1 ppm) has been proposed. This means an increase in the incidence of 3 liver cancers (ASL) per 10,000 people. There is no substantive basis to determine a short-term exposure limit (STEL) and acceptable concentration in biological material (DSB). It is proposed to label the compound as "Carc. 1A" – carcinogen category 1A.

The proposed value is in line with the value adopted by ACGIH and in Canada and the binding value proposed by SCOEL for this compound, and the binding value included in Directive of the European Parliament and of the Council (EU) 2017/2398 of 12 December 2017 amending Directive 2004/37/EC on the protection of workers from the risks related to exposure to carcinogens or mutagens at work.

CHARAKTERYSTYKA SUBSTANCJI, ZASTOSOWANIE, NARAŻENIE ZAWODOWE

Ogólna charakterystyka substancji

Ogólna charakterystyka chloroetenu:

- wzór sumaryczny C₂H₃Cl
- wzór strukturalny CH₂ = CHCl
- nazwa CAS chloroethylene
- numer CAS 75-01-4
- nazwa UPAC chloroethene
- numer RTECS KU9625000
- numer WE 200-831-0
- numer indeksowy 602-023-00-7
- numer UN 1086 (stabilizowany)
- synonimy polskie: chlorek winylu; monomer chlorku winylu; VCM; chloroetylen; monochloroetylen

– synonimy angielskie: vinyl chloride; vinyl chloride monomer; chloroethylene; chloroethene; VCM; VC.

Zharmonizowaną klasyfikację chloroetenu oraz oznakowanie wg tabeli 3.1. załącznika VI rozporządzenia Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 1272/2008 z dnia 16.12.2008 r. w sprawie klasyfikacji, oznakowania i pakowania substancji i mieszanin, zmieniającego i uchylającego dyrektywę 67/548/EWG i 1999/45/WE oraz zmieniającego rozporządzenie (WE) nr 1907/2006 (Dz.Urz. WE L 353 z dnia 31.12.2008 r., 1–1355 ze zm.) zamieszczono w tabeli 1. i przedstawiono na rysunku 1.

Tabela 1.

Zharmonizowana klasyfikacja oraz oznakowanie chloroetenu zgodnie z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 1272/2002

Klasyfikacja		Oznakowanie		Specyficzne stężenia graniczne i współczynniki „M”	Uwagi
klasa zagrożenia i kody kategorii	kody zwrotów wskazujących rodzaj zagrożenia	piktogram, kody haseł ostrzegawczych	kody zwrotów wskazujących rodzaj zagrożenia		
Press. Gas Flam. Gas 1 Carc. 1A	H220 H350	GHS02 GHS08 Dgr	H220 H350	–	D U

Objaśnienia:

Press. Gas – gaz pod ciśnieniem.

H220 – skrajnie łatwopalny gaz.

Flam. Gas 1 – gazy łatwopalne, kategoria zagrożenia 1.

Carc. 1A – rakotwórczość, kategoria zagrożenia 1.A.

H350 – może powodować raka.

Uwaga D – dotyczy substancji ulegających spontanicznie polimeryzacji lub rozkładowi, które są wprowadzane do obrotu w postaci stabilizowanej. Jest to forma, w której substancja pojawia się w wykazie. W przypadku, gdy substancje takie wprowadzane są do obrotu w postaci niestabilizowanej, osoba wprowadzająca substancje do obrotu umieszcza na oznakowaniu, po nazwie substancji, wyraz „niestabilizowany”.

Uwaga U – przy wprowadzaniu na rynek, gazy muszą zostać zaklasyfikowane jako "gazy pod ciśnieniem", w jednej z grup gazów sprężonych, gazów skroplonych, schłodzonych gazów skroplonych lub gazów rozpuszczonych. Grupa zależy od stanu fizycznego, w jakim gaz występuje, a w związku z tym musi być określana z osobna dla każdego z przypadków.



GHS02



GHS08

Rys. 1. Piktogramy określone w załączniku do rozporządzeniu WE nr 1272/2008 (CLP) mają czarny symbol na białym tle z czerwonym obramowaniem na tle szerokim, aby było wyraźnie widoczne

Właściwości fizykochemiczne substancji

Właściwości fizykochemiczne chloroetenu (ACGIH 2001; AEGL 2012; ATSDR 2006; IARC 2012; ICSC 2000):

- postać gaz
- barwa bezbarwny
- zapach słodkawy
- masa cząsteczkowa 62,50
- próg wyczuwalności zapachu w powietrzu 7800 mg/m³ (3000 ppm)
- temperatura topnienia -153,8 °C
- temperatura wrzenia -13,4 °C
- prężność gazu: 337 kPa (w temp. 20 °C); 355 kPa (w temp. 25 °C)
- gęstość 8 g/l (15 °C)
- gęstość względna 0,9 (woda = 1)
- temperatura zapłonu -78 °C

- temperatura samozapłonu 472 °C
- granice stężeń wybuchowych (% obj. w powietrzu) 3,6 ÷ 33
- rozpuszczalność: słaba – w wodzie (1100 ÷ 2763 mg/l); dobra – w większości rozpuszczalników organicznych
- współczynnik podziału n-oktanol/woda (log) 0,6
- współczynniki przeliczeniowe (w temp. 20 °C, ciśn. 101,3 kPa): 1 ppm ≈ 2,60 mg/m³; 1 mg/m³ ≈ 0,38 ppm.

Chloroeten należy do rodziny halogenowych pochodnych etylenowych. W normalnych warunkach ciśnienia i temperatury jest to bezbarwny, bezwonny

i niepalny gaz o słabym, słodkawym zapachu i 2,5 razy cięższy od powietrza. Łatwo się skrapla pod ciśnieniem. Chloroeten z powietrzem tworzy mieszaniny łatwopalne i wybuchowe. Pod wpływem dużych temperatur chloroeten rozkłada się z wytworzeniem toksycznych i żrących dymów, w tym – chlorowodoru i fosgeny. Związek jest przechowywany w pojemnikach pod ciśnieniem w postaci cieczy. Kontakt z ciekłym chloroetenem powoduje odmrożenia. Zbiorniki narażone na działanie ognia lub dużej temperatury mogą eksplodować. Substancja łatwo polimeryzuje: w wyniku ogrzewania, pod wpływem powietrza i światła, w kontakcie z silnymi utleniaczami i metalami (np. miedzią i aluminium), powodując zagrożenie pożarowe/wybuchowe. Działa niszcząco na żelazo i stal w obecności wilgoci. Substancja może stanowić zagrożenie dla środowiska. Ponieważ próg wyczuwalności zapachu wielokrotnie przekracza wartość NDS, zapach substancji nie określa adekwatnego ostrzeżenia dla pracowników o panującym zagrożeniu (ICSC 2000).

Produkcja, zastosowanie i narażenie zawodowe

Produkcja

Chloroeten nie występuje naturalnie w przyrodzie, jest otrzymywany wyłącznie syntetycznie. W przemyśle stosuje się trzy zasadnicze metody syntezy chloroetenu:

1. Chlorowodorowanie acetyleny.
2. Zbilansowane chlorowanie mieszaniny etylenu i acetyleny.
3. Zbilansowane chlorowanie i oksychlorowanie etylenu (Żłobińska 2006).

Światowa produkcja chloroetenu szacowana jest na 40 mln ton rocznie. Na podstawie istniejących prognoz globalna produkcja chloroetenu do 2020 r. będzie wzrastała o 2,7% rocznie (Franco 2010). W 2007 r. w krajach UE i w Norwegii wyprodukowano 7,2 mln ton chloroetenu w 30 ÷ 40 fabrykach zlokalizowanych w następujących państwach członkowskich: Belgia, Republika Czeska, Niemcy, Hiszpania, Francja, Włochy, Węgry, Holandia, Polska, Rumunia, Słowacja, Szwecja i Wielka Brytania. Łącznie w UE znajduje się około 500 zakładów produkujących lub polimeryzujących chloroeten. Brak zamienników dla chloroetenu (KE 2016).

W Polsce do 1982 r. chloroeten produkowano wyłącznie metodą pierwszą – chlorowodorowanie acetyleny. Po uruchomieniu „Kompleksu PCW” w Zakładach ANWIL S.A. we Włocławku (dawniej Zakłady Azotowe), chloroeten wytwarza się w tych zakładach metodą trzecią (zbilansowane chlorowanie mieszaniny etylenu i acetyleny) do 300 tys. ton rocznie i przerabia się go w całości na polichlorek winylu (Żłobińska 2006). W styczniu 2017 r. przedsiębiorstwo ANWIL wyprodukowało 6-milionową tonę chloroetenu.

Zastosowanie

Chloroeten jest stosowany głównie do produkcji polichloru winylu (PVC) i kopolimerów winylowych, które z kolei są stosowane do produkcji tworzyw sztucznych, które dalej są wykorzystywane do produkcji: materiałów budowlanych i konstrukcyjnych, profili okiennych i drzwiowych, rur, wykładzin podłogowych, tapet, sidingu, zadaszeń, izolacji przewodów i kabli, materiałów opakowaniowych, urządzeń elektrycznych, medycznych, sztucznej skóry, taśm transporterowych, folii, artykułów gospodarstwa domowego, zabawek, części samochodowych i wielu innych (AEGL 2012).

Około 10 000 ton chloroetenu rocznie wykorzystuje się do produkcji 1,1,1-trichloroetanu i innych chlorowanych rozpuszczalników.

Narażenie zawodowe

Szybki rozwój przemysłu tworzyw sztucznych w ostatnich dziesięcioleciach spowodował potencjalne zwiększenie zagrożeń zdrowotnych wynikających z narażenia na chloroeten, głównie podczas syntezy, polimeryzacji oraz plastyfikacji i przetworstwa polimerów i kopolimerów (najczęściej w warunkach wysokiej temperatury), m.in. w przemyśle: tworzyw sztucznych, obuwniczym, gumiarstwie, farmaceutycznym, samochodowym, wyrobów tekstylnych i innych branżach (np. metalowym), (Gromiec, Dobecki 1989).

Na największe stężenia są narażeni pracownicy zatrudnieni przy ręcznym usuwaniu zanieczyszczeń z reaktorów (autoklawów) polimeryzacyjnych. Obecnie zmniejsza się ryzyko narażenia m.in. przez wprowadzanie programów komputerowych sterowania procesem polimeryzacji. W Zakładach Chemicznych w Oświęcimiu wprowadzono zmiany w procesie produkcji polichloru winylu. Usprawniono sterowanie procesem produkcji PVC metodą

emulsyjną. Spowodowało to zmniejszenie emisji toksycznego i wybuchowego chloroetenu. Również usprawniono proces blokowej polimeryzacji chloroetenu, stosując kaskadowy układ odgazowania z międzystopniowym podgrzewaniem lateksu z parą wodną, co pozwoliło też zmniejszyć emisję zanieczyszczeń niespolimeryzowanego chloroetenu do około 90% (Jakubiak 2006).

Zagrożenia zdrowotne występują nadal podczas awarii związanych przede wszystkim z operacjami ładowania materiałów do reaktorów polimeryzacyjnych, przeciekami z przeekspluatowanych urządzeń produkcyjnych, podczas demonomeryzacji oraz z bezcisnieniowych otwartych zbiorników pośrednich (Obłój-Muzaj i in. 1996). Zagrożenie może również dotyczyć pracowników zatrudnionych w salonach samochodowych. Źródłem obecności chloroetenu w powietrzu są części wyposażenia wykonane z PVC, np.: tapicerka, tablica rozdzielcza, wykładzina podłogowa (ATSDR 2006).

Szacuje się, że w UE około 15 000 pracowników zakładów chlorku winylu i PVC, zatrudnionych głównie przy syntezie i polimeryzacji oraz plastyfikacji i przetwórstwie polimerów, jest narażonych na duże poziomy chloroetenu. Narażenie na ten związek poza tymi sektorami jest ograniczone i dotyczy około 5 000 pracowników zatrudnionych: przy produkcji wyrobów z kauczuku i tworzyw sztucznych, w transporcie wodnym oraz w sektorze badawczo-rozwojowym (KE 2016).

W tabeli 2. przedstawiono liczbę pracowników narażonych na działanie chloroetenu w Polsce, na podstawie Centralnego Rejestru Danych o Narażeniu na Substancje Chemiczne, ich Mieszanki, Czynniki lub Procesy Technologiczne o Działaniu Rakotwórczym lub Mutagennym, prowadzonego przez Instytut Medycyny Pracy im. prof. J. Nofera w Łodzi w latach 2005-2015 (Centralny Rejestr Danych... 2017).

Tabela 2.
Narażenie zawodowe na chloroeten w Polsce w latach 2005-2015 (Centralny Rejestr Danych... 2017)

Rok	Liczba województw	Liczba zakładów	Liczba mężczyzn	Liczba kobiet razem	Liczba kobiet < 45 lat	Liczba osób narażonych
2005	12	77	1291	330	bd.	1621
2006	13	80	1489	431	bd.	1920
2007	14	99	1602	421	bd.	2023
2008	14	88	1937	509	bd.	2446
2009	14	81	1650	618	bd.	2268
2010	15	73	1193	319	bd.	1512
2011	15	67	1386	318	bd.	1704
2012	14	62	943	287	166	1230
2013	14	63	1153	374	244	1527
2014	15	64	1234	427	272	1661
2015	14	63	953	348	208	1301

Objaśnienia:
bd. – brak danych.

W tabeli 3. zestawiono dane dotyczące liczby osób zatrudnionych na stanowiskach, na których występowało przekroczenie obecnie obowiązującej wartości NDS chloroetenu (5 mg/m^3), jak również przekroczenie proponowanej wartości NDS ($2,6 \text{ mg/m}^3$)

w latach 2015-2016 r. na podstawie Centralnego Rejestru Danych o Narażeniu na Substancje Chemiczne, ich Mieszanki, Czynniki lub Procesy Technologiczne o Działaniu Rakotwórczym lub Mutagennym.

Tabela 3.
Liczba osób zatrudnionych na stanowiskach, na których występowało przekroczenie wartości NDS (Centralny Rejestr Danych... 2017)

Rok	> 5 mg/m^3	> $2,6 \text{ mg/m}^3$
2016	23 osoby	23 + 44 = 67 osób
2015	26 osób	26 + 37 = 63 osoby

Dane o narażeniu na chloroeten, uzyskane z ogólnopolskiej bazy danych prowadzonej przez Wojewódzką Stację Sanitarno-Epidemiologiczną w Bydgoszczy oraz od Głównego Inspektoratu Sanitarnego (GIS) w latach 2015-2016, przedstawiono w tabeli 4.

Tabela 4.

Zestawienie zbiorcze danych dotyczących liczby pracowników zatrudnionych w Polsce w różnych warunkach narażenia na chloroeten w latach 2015-2016 r. (GIS 2016)

Polska Klasyfikacja Działalności (PKD)	2015 r.				2016 r.			
	Liczba pracowników zatrudnionych w warunkach				Liczba pracowników zatrudnionych w warunkach			
	> 0,1 NDS – 0,5 NDS	> 0,5 NDS – NDS	> NDS	> NDSC _h	> 0,1 NDS – 0,5 NDS	> 0,5 NDS – NDS	> NDS	> NDSC _h
13 – produkcja wyrobów tekstylnych	–	–	–	–	2	–	–	–
29 – produkcja pojazdów samochodowych, przyczep i naczep, z wyłączeniem motocykli	–	–	–	–	2	–	–	–
25 – produkcja metalowych wyrobów gotowych, z wyłączeniem maszyn i urządzeń	1	–	–	–	8	–	–	–
22 – produkcja wyrobów z gumy / tworzyw sztucznych	2	–	–	–	25/10	–	–	–
33.12.Z – naprawa i konserwacja maszyn	43	15	8	20	30	–	8	16
2016Z – produkcja tworzyw sztucznych w formach podstawowych	99	15	15	15	78	16	38	15
14.12.Z – produkcja odzieży roboczej	–	–	–	–	2	–	–	–
20.59.Z – produkcja pozostałych wyrobów chemicznych, gdzie indziej niesklasyfikowana	–	–	–	–	3	–	–	–
13.30.Z – wykończenie wyrobów włókienniczych	2	–	–	–	2	–	–	–
Ogółem	147	30	23	35	162	16	46	31

Przekroczenia wartości NDS chloroetenu (5 mg/m^3) oraz NDSC_h (30 mg/m^3) dotyczyły przedsiębiorstw opisanych dwoma numerami PKD: 33.12.Z – naprawa i konserwacja maszyn, 2016Z – produkcja tworzyw sztucznych w formach podstawowych (GIS 2016). Na uwagę zasługuje fakt, że odnotowano przekroczenia wartości NDSC_h, która w Polsce została ustalona na znacznie większym poziomie niż w większości państw (tab. 15.).

W latach 2012-2016 zgłoszono do Centralnego Rejestru Chorób Zawodowych, prowadzonego przez Instytut Medycyny Pracy im. prof. J. Nofera w Łodzi, tylko jeden przypadek choroby zawodowej spo-

wodowanej narażeniem na chloroeten. Było to alergiczne zapalenie skóry, przy czym jako zakład pracy w którym powstała choroba wymieniono „działalność szpitalną” (Centralny Rejestr Chorób... 2017).

Narażenie pozazawodowe

Do najważniejszych pozazawodowych źródeł narażenia należy emisja chloroetenu z zakładów produkcyjnych i przetwórczy chlorek winylu/PVC, a także emisja ze ścieków i odpadów przemysłowych w wyniku degradacji rozpuszczalników chloroetylenowych, tj. trichloroetyleny i tetrachloroetyleny (ATSDR 2006; Kielhorn i in. 2000).

Oszacowano, że w Niemczech, gdzie według danych z 1987 r. produkuje się około 1,5 mln ton chloroetenu rocznie, 330 ton jest uwalniane do atmosfery, z czego 9% pochodzi z produkcji monomeru, a 91% z produkcji PVC. Ze ściekami przedostaje się do środowiska $25 \div 30$ ton rocznie, z czego 7% podczas syntezy monomeru, a 93% w trakcie produkcji PVC. Chloroeten nie kumuluje się w wodzie, przedostaje się do atmosfery w wyniku gwałtownego parowania. Rozkład abiotyczny w atmosferze (w wyniku reakcji fotochemiczno-oksydacyjnych) jest uważany za główną drogę degradacji chloroetenu, z okresem półtrwania $2,2 \div 2,7$ dnia (BUA 1992).

Na podstawie danych o wielkości emisji chloroetenu oceniono, że poziom tego związku w Europie Zachodniej wynosi $0,0001 \div 0,0005$ mg/m³, a średnie stężenie chloroetenu wokół dobrze kontrolowanych źródeł emisji oceniono na $0,01$ mg/m³ w promieniu 1 km i na $0,001 \div 0,01$ mg/m³ w promieniu $1 \div 5$ km (WHO 1999). Podwyższony poziom chloroetenu w powietrzu ($0,005 \div 0,008$ mg/m³) stwierdzono także w pobliżu miejsc składowania odpadów przemysłowych, zawierających chloroeten (ATSDR 2006). Badania przeprowadzone w USA ujawniły obecność chloroetenu w wodzie pitnej i powierzchniowej w stanie New York (odpowiednio 50 i 10 mg/m³). Źródłem obecności chloroetenu w wodzie lub w powietrzu wokół wysypisk może być m.in. rozkład tetrachloroetanu i trichloroetanu (chloroeten

jest produktem pośrednim rozkładu tych związków). Zgodnie z danymi EPA 0,9% populacji USA jest narażona na chloroeten zawarty w wodzie pitnej o stężeniu $\geq 1,0$ mg/m³, a 0,3% populacji na chloroeten o stężeniu ≥ 5 mg/m³ (ATSDR 2006; BUA 1992). Dodatkowym źródłem zanieczyszczenia wody może być jej przepływ przez system rur z PVC. Największe odnotowane stężenie chloroetenu w wodzie pitnej w Niemczech wynosiło $1,7$ mg/m³. W jednym z badań w USA stwierdzono, że zawartość chloroetenu w wodzie przepływającej przez nowo zainstalowane rury z PVC była większa ($1,4$ mg/m³) niż w wodzie przepływającej przez 9-letnie rury ($0,03 \div 0,06$ mg/m³), (ATSDR 2006).

W przeszłości potencjalnym źródłem narażenia pozazawodowego było zanieczyszczenie żywności monomerem migrującym z opakowań (opakowania z PVC). Badania przeprowadzone w latach 70. XX wieku wykazały obecność chloroetenu w: alkoholu, occie i oleju (były przechowywane w opakowaniach z PVC). Obecnie w wyniku rygorystycznego zastrzeżenia wymagań dotyczących dopuszczalnych stężeń chloroetenu w polimerze, problem ten został zażegnany (ATSDR 2006; Błędzki, Nowaczek 1995).

Chloroeten występuje w dymie papierosowym ($1,3 \div 16,0$ ng/papieros). Nałogowi palacze podczas palenia pobierają dodatkowo $0,0005$ mg chloroetenu w ciągu dnia (WHO 1999).

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA LUDZI

Obserwacje kliniczne. Toksyczność ostra

Nie zaobserwowano żadnych skutków ostrego narażenia ochotników na chloroeten o stężeniu poniżej $2\ 600$ mg/m³, stężenie było dobrze tolerowane. Narażenie na stężenia $31\ 200 \div 52\ 000$ mg/m³ ($12\ 000 \div 20\ 000$ ppm) przez 5 minut wywołuje słabe skutki anestetyczne: zawroty, bóle głowy, mdłości (Lester

i in. 1963), a w stężeniach $175\ 000 \div 250\ 000$ mg/m³ wywołuje narkozę wymaganą w czasie operacji chirurgicznych. Narażenie na bardzo duże stężenie ($500\ 000$ mg/m³) może skutkować nagłym zgonem (OECD 2001).

W tabeli 5. zestawiono skutki ostrego narażenia inhalacyjnego na chloroeten obserwowane w badaniach na ochotnikach.

Tabela 5.
Skutki ostrego narażenia inhalacyjnego ochotników na chloroeten (ATSDR 2006; OECD 2001)

Stężenie, mg/m ³ (ppm)	Czas narażenia	Skutki narażenia	Piśmiennictwo
163 000 (65 000)	3 min	zawroty głowy, dezorientacja i uczucie pieczenia stóp; większość objawów szybko mijała po zakończeniu narażenia, ale pozostawał ból głowy	Patty i in. 1930
65 000 (25 000)	5 min	zawroty głowy, dezorientacja w odniesieniu do przestrzeni i wielkości, uczucie pieczenia w stopach, uporczywy ból głowy	Patty i in. 1930

cd. tab. 5.

Stężenie, mg/m ³ (ppm)	Czas narażenia	Skutki narażenia	Piśmiennictwo
52 000 (20 000)	5 min	6/6 – zawroty głowy, nudności, zaburzenia wzrokowe i słuchowe; 1/6 – uporczywy ból głowy	Lester i in. 1963
41 600 (16 000)	5 min	5/6 – zawroty głowy, uczucie pustki w głowie, nudności	Lester i in. 1963
31 200 (12 000)	5 min	zaburzenia wzrokowe i słuchowe; 1/6 – brak skutków u jednego ochotnika; 1/6 – zataczanie się; 1/6 – lekkie zawroty głowy	Lester i in. 1963
< 20 800 (< 8 000)	5 min	stężenie było dobrze tolerowane, nie zaobserwowano żadnych skutków narażenia	OECD 2001

Ostre narażenie ochotników na chloroeten może skutkować: podrażnieniem błon śluzowych dróg oddechowych i oczu oraz zapaleniem płuc. Bezpośredni kontakt z ciekłym chloroetenem lub wyciekającym gazem może spowodować odmrożenia ciała (Easter, Von Burg 1994). Niedawne informacje o zatruciu 93 pracowników służb ratowniczych, biorących udział w akcji ratowniczej po wykojeniu cystern pociągu wypełnionych chloroetenem w New Jersey (wielkość narażenia nieznana) wskazują, że najczęstszymi objawami zatrucia były: bóle głowy (26%), objawy dotyczące górnych dróg oddechowych (26%) i dolnych dróg oddechowych (22%). Wśród innych zgłaszanych objawów wymieniono: kaszel, objawy neurologiczne, nudności i wymioty, przekrwienia błony śluzowej oskrzeli, wzmożone wydzielanie śluzu, ból i pieczenie oczu, podrażnienie, ból i pieczenie skóry oraz biegunkę (Brinker i in. 2015).

Obserwacje kliniczne. Toksyczność przewlekła

U pracowników przewlekłe narażonych na duże stężenia chloroetenu 2 600 mg/m³ (1000 ppm) stwierdzono objawy chorobowe zwane zespołem lub chorobą chlorkowinylową, w tym: objawy zespołu Raynauda (drętwienie i mrowienie palców rąk), zmiany twardzinopodobne skóry (zmiany skórne typu sklerodermii, pseudosklerodermia), akroosteolizę paliczek paznokciowych, a także skutki hepatotoksyczne. Zmiany naczyniowe objawiają się zaburzeniami prawidłowego przepływu krwi przez tkanki w odsiebnych odcinkach kończyn (tab. 6.).

Tabela 6.
Skutki przewlekłego narażenia ludzi na chloroeten

Liczba badanych	Czas narażenia, lata	Stężenie chloroetenu, mg/m ³ (ppm)	Skutek toksyczny	Piśmiennictwo
13	1 ÷ 13 (średnio 5,1)	2,6 ÷ 54,0 (1 ÷ 20)	zaburzenia czynnościowe wątroby, wzrost aktywności transaminazy glutaminowo-pirogronowej, hepatomegalia (u 4 osób), hepatosplenomegalia (u 4 osób), splenomegalia (u 2 osób), stłuszczenie wątroby (u 9 osób), nudności, zawroty głowy, spadek ciężaru ciała, utrata apetytu	Ho i in. 1991
155 mężczyzn, 45 kobiet	1 ÷ 25 (średnio 14)	bd.	niedowład (u 54 osób), objawy piramidowe (u 52 osób), objawy mózdkowe (u 38 osób), neuropatia nerwu trójdzielnego (u 24 osób), objawy: pozapiramidowe (u 3 osób), piramidowe i mózdkowe (u 12 osób), nerwu trójdzielnego i piramidowe (u 7 osób), nerwu trójdzielnego i mózdkowe (u 5 osób) oraz bóle głowy (u 48%), nerwowość (u 26%), osłabienie (u 16%), utrata pamięci (u 14%), zaburzenia snu, zmiany twardzinopodobne skóry u 10 osób, w tym u 6 z nich stwierdzono zaburzenia neurologiczne. Zaburzeniom neurologicznym towarzyszyła akroparestezja oraz: objawy zespołu Raynauda, stany euforii i stany narkotyczne (u 62% osób z zaburzeniami neurologicznymi i u 24% osób bez zaburzeń neurologicznych)	Langauer-Lewowicka i in. 1983

cd. tab. 6.

Liczba badanych	Czas narażenia, lata	Stężenie chloroetenu, mg/m ³ (ppm)	Skutek toksyczny	Piśmiennictwo
330	1 ÷ 10	bd.	objawy zespołu Raynauda (u ok. 15%), akroosteoliza (u ok. 2%), zmiany twardzinopodobne skóry (u ok. 1%)	<i>Gluszcz</i> 1982
114	1 ÷ 28 (średnio 7,5±4)	bd.	zaburzenia ze strony układu nerwowego, głównie pod postacią zespołu obwodowo-vegetatywnego, zwykle z towarzyszącymi objawami zespołu Raynauda; zmiany obwodowe przejawiały się głównie upośledzeniem czucia powierzchniowego w odsiebnych odcinkach kończyn; zespół tych objawów stał się podstawą do rozpoznania u 52 (45,6%) badanych przewlekłego zatrucia chloroetenem; patologiczny zapis EEG stwierdzono u 75 (65,8%) badanych; jako charakterystyczne uznano częste występowanie zapisów niskonapięciowych; zaproponowano wykorzystanie zapisów EEG we wczesnej diagnostyce zatruc chloroetenem	<i>Sińczuk-Walczak, Gluszcz</i> 1982
93	brak danych	bd.	przeprowadzono badania angiograficzne rąk u 19 pracowników, u których wystąpiły: objawy zespołu Raynauda, bóle i inne zmiany patologiczne; badania ujawniły zmiany patologiczne naczyń rąk i palców o różnej ostrości: zamknięcie światła naczyń (u 17 osób), zwężenie światła naczyń (u 9 osób), nitkowaty wygląd tętnic palców (u 6 osób) z rozwojem krążenia obocznego, wydłużenie i wężykowaty przebieg tętnic palców (u 14 osób)	<i>Koischwitz i in.</i> 1980
48	brak danych	140 ÷ 1200 (54 ÷ 462)	podrażnienie dróg oddechowych, zapalenie wątroby, podwyższony poziom hemoglobiny (u 23 osób)	IARC 1979
70	0,5 ÷ 21 (średnio 7,7)	bd.	objawy zespołu Raynauda (u 8,6%), akroosteoliza (u 8,6%), zmiany twardzinopodobne skóry (u 11,4%), hepatomegalia (u 57%), trombocytopenia; po ustaniu narażenia obserwowano cofanie się zmian skórnych i kostnych, trombocytopenia nadal się utrzymywała	<i>Veltman i in.</i> 1975
168	brak danych	bd.	zaburzenia ze strony układu nerwowego, objawy zespołu Raynauda (u 6% – 1962 r. u 2,9% – 1966 r.), hepatomegalia (u 30%), splenomegalia (u 6%), zmiany twardzinopodobne skóry (u 3,6%), zmiany naczyniowe u ponad połowy badanych, kilka przypadków anemii i leukopenii	<i>Suciu i in.</i> 1975
267 + 87 byłych pracowników	< 2 ÷ > 20	bd.	objawy zespołu Raynauda (u 5,7%), zmiany twardzinopodobne skóry (u 6,4%), hepatomegalia (u 15%), splenomegalia (u 3,4%), kilka przypadków akroosteolizy	<i>Lilis i in.</i> 1975
13	1,75 ÷ 18	bd.	zmiany twardzinopodobne skóry, histologicznie charakteryzujące się pogrubieniem włókien sprężystych (u 8 osób), opuszki palców dłoni przybierają kształt paleczek dobosza (u 7 osób), zaburzenia w krążeniu krwi (u 11 osób), objawy zespołu Raynauda (u 4 osób), akroosteoliza – rozplywne zanikanie kości paliczków paznokciowych dłoni (u 6 osób), hepatomegalia (u 12 osób), zaburzenia czynnościowe wątroby (u 11 osób)	<i>Lange i in.</i> 1974

Objaśnienia:

bd. – brak danych.

Objawy zespołu Raynauda

Występowanie objawów zespołu Raynauda obserwowano w bardziej zaawansowanych przypadkach, głównie u osób narażonych przewlekle na duże stę-

żenia chloroetenu (np. u pracowników zatrudnionych przy czyszczeniu reaktorów polimeryzacyjnych). Pomimo, iż ta grupa pracowników stanowiła niewielki procent wszystkich narażonych na chloro-

eten, to liczba przypadków z objawami zespołu Raynauda w grupie badanej była istotnie większa niż w grupie referencyjnej (ATSDR 2006; *Laplanche* i in. 1992; *Ostlere* i in. 1992). Choroba na wczesnych etapach rozwoju charakteryzuje się nadwrażliwością na zimno, następnie występują parestezje, w tym mrowienie i drętwienie palców, ponadto osłabienie czucia dotyku w palcach, rozpierający ból w palcach oraz towarzyszące im napadowe blednięcie, a następnie zasinienie skóry palców, a nawet całych dłoni i stóp. Zmiany naczyniowe znacznie rzadziej dotyczą odsłoniętych części skóry twarzy i klatki piersiowej (ATSDR 2006; *Gluszcz* 1982). Badaniami angiograficznymi i anatomopatologicznymi wykazano: pogrubienie ścian drobnych naczyń tętniczych skóry, zwężenie światła tętnic łuku dłoniowego i tętnic palców, zamknięcie światła tętnic, wężykowaty przebieg tętnic, nadmierne unaczynienie, zapalenie tętniczek, złogi "produktów" immunologicznych w śródbłonku naczyniowym i upośledzenie mikrokrążenia w naczyniach krwionośnych (ATSDR 2006; *Gluszcz* 1982). Istnieją doniesienia świadczące o stopniowej remisji objawów zespołu Raynauda po przerwaniu narażenia na chloroeten (*Freudiger* i in. 1988). *Fontana* in. (2006) na podstawie wyników badań genetycznych na grupie osób zawodowo narażonych na chloroeten we Francji (58 osób z objawami zespołu Raynauda i 247 osób bez objawów zespołu Raynauda) uznali, że polimorfizm genetyczny *S*-transferaz glutationowych, zaangażowanych w metabolizm chloroetenu, może predysponować do wystąpienia tych objawów, a zatem dotyczy tylko części narażonych osób.

Lopez i in. (2013) w przeprowadzonych badaniach (761 emerytowanych pracowników) wykazali rezydualne zaburzenia w mikrokrążeniu krwi po średnio 15 latach od narażenia na chloroeten (okres zatrudnienia: średnio $29,8 \pm 1,9$ lat). Częstość występowania zmian kapilaroskopowych w grupie badanej była istotnie statystycznie większa w porównaniu do osób z grupy referencyjnej (35 osób): powiększenie kapilar (19% vs. 0%, $p < 0,001$), dystrofia (28,6% vs. 0%, $p = 0,0012$) i zwiększona długość kapilar (33% vs. 0%, $p < 0,001$).

Zmiany kostne

Zmiany kostne obserwowano u niewielkiej części pracowników narażonych na chloroeten, głównie u czyszczących reaktory polimeryzacyjne (IARC 2008; *Zocchetti* i in. 2010). Akroosteoliza dotyczyła

głównie paliczek paznokciowych dłoni, w nielicznych przypadkach także paliczek stóp, kości ramion, nóg, miednicy i żuchwy (ATSDR 2006). Opuszki palców dłoni miały kształt pałeczek dobośza, a płytki paznokciowe kształt szkiełka zegarowego z poprzecznym rowkowaniem (*Gluszcz* 1982). W obrazie radiologicznym (w bardziej zaawansowanych przypadkach) obserwowano resorpcję kości paliczek. Rozwój akroosteolizy był często poprzedzony objawami zespołu Raynauda (ATSDR 2006; *Freudiger* i in. 1988). Niektóre wyniki badań świadczą o częściowej odwracalności powstałych zmian kostnych po przerwaniu narażenia, inne – nie potwierdzają tych obserwacji (ATSDR 2006).

Zmiany skórne

Zmiany skórne w zespole przewlekłego zatrucia chloroetenem najczęściej są ograniczone do skóry dłoni i nadgarstków oraz wewnętrznej powierzchni przedramion, niekiedy także dotyczą: twarzy, szyi i odsłoniętych części klatki piersiowej (dekoltu). Skóra jest twarda, zgrubiała, mało elastyczna, słabo przesuwalna względem podłoża i obrzmiała. W naskórku są obserwowane grudkowe płasko-wyniosłe lub zlewające się wykwyty. Obraz histologiczny skóry ma wiele cech wspólnych z obrazem jednego ze stadiów sklerodermii, stąd obserwowane zmiany skóry nazwano zmianami typu sklerodermii lub zmianami twardzinopodobnymi skóry. Badaniami histologicznymi wykazano: ścięczenie i stwardnienie naskórka z zatarciem prawidłowej budowy, miejscową hiperkeratozę, zgrubienie skóry właściwej poprzez napęcznienie i homogenizację pasm kolagenowych, otoczenie kolagenem takich przydatków skóry, jak gruczoły i ciała czuciowe, obrzęk w przestrzeniach pozakomórkowych oraz nacieki limfocytarne wokół naczyń i między pęczkami kolagenu (*Gluszcz* 1982; *Hamilton...* 2015). Analiza biochemiczna ujawniła szybsze tempo syntezy kolagenu w narażonych na chloroeten częściach skóry (*Jayson* i in. 1976). Zmiany skórne były prawie wyłącznie obserwowane u osób, u których stwierdzono objawy zespołu Raynauda. U pracowników zatrudnionych przy polimeryzacji chloroetenu obserwowano także: dermatozy alergiczne, sinienie skóry palców, nadmierne rogowacenie skóry dłoni i stóp, wzmożoną potliwość dłoni i nieprawidłowy kształt paznokci tzn. wypukłe paznokcie z poprzecznym rowkowaniem (*Gluszcz* 1982).

Zaburzenia czynnościowe wątroby

Zaburzenia czynnościowe wątroby są minimalne w pierwszych latach narażenia zawodowego. Uszkodzenia wątroby rozwijają się bardzo powoli i skrycie. Działanie toksyczne chloroetenu na wątrobę zostało ujawnione dopiero w wyniku intensywnych badań nad toksycznością tego związku w latach 70. XX wieku, w których stwierdzono zależność między przewlekłym narażeniem na chloroeten a naczyniakomięsakami wątroby (ASL, ang. *angiosarcoma of the liver*), (ATSDR 2006; Ho i in. 1991; Liss i in. 1985; Tamburro i in. 1984).

Liczba przypadków zaburzeń wątroby i ich ostrość korelowała z czasem trwania i wielkością narażenia (Gedigke i in. 1975; Lilis i in. 1975; Mastrangelo i in. 2004). Badaniem przedmiotowym stwierdzono powiększenie i bolesność uciskową wątroby (ATSDR 2006; Ghuszc 1982; Ho i in. 1991). W badaniach laparoskopowych ujawniono: zgrubienie i zwłóknienie torebki wątroby ze zwiększoną liczbą naczyń krwionośnych w torebce (u 86% badanych) oraz ziarnistą powierzchnię wątroby (u 50% badanych), (Marsteller i in. 1975). Biopsja wątroby wykazała: nasilony rozrost kolagenu w ścianie naczyń zatokowych (u 80%), rozrost komórek wyścielających zatoki (u 90%), ogniskowe włóknienie (u 30%) i zwyrodnienia hepatocytów. Mastrangelo i in. (2004) na podstawie wyników badań wykazali zależność między narażeniem na chloroeten a zachorowaniami na marskość wątroby. Przy każdym dodatkowym zwiększeniu skumulowanego narażenia (CED, ang. *cumulative exposure dose*) na chloroeten o stężeniu $2600 \text{ mg/m}^3 \cdot \text{lata pracy}/1000 \text{ ppm} \cdot \text{lata pracy}$ obserwowano zwiększenie ryzyka zachorowania na marskość wątroby o 37% (iloraz szans OR, *odd ratio* = 1,37; 95-procentowy przedział ufności), (CI, ang. *confidence interval*) CI: 1,13 ÷ 1,69). Reanaliza przyczyn zgonów 1 658 robotników płci męskiej (zatrudnionych w fabryce VC/PVC zlokalizowanej w Porto Marghera – Włochy przy użyciu wewnętrznej grupy referencyjnej pracowników fabryki narażonych na małe lub zerowe stężenia chloroetenu) wykazała istotne statystycznie, ponad dwukrotne, zwiększenie zachorowań na marskość wątroby (ryzyko względne RR, ang. *relative risk* = 2,8; 95-procentowy CI) wśród robotników obsługujących autoklawy (Gennaro i in. 2008).

Inni autorzy podważają zależność zachorowań na marskość wątroby od narażenia zawodowego na chloroeten (Lotti 2017; Frullanti i in. 2012). Metaa-

naliza siedmiu badań epidemiologicznych, która dotyczyła kohorty 40 000 pracowników narażonych na chloroeten w Ameryce Północnej i Europie (203 przypadki zgonów z powodu marskości wątroby), nie wykazała istotnego zwiększenia umieralności z powodu marskości wątroby (RR = 0,73; 95-procentowy CI: 0,61 ÷ 0,87), (Frullanti i in. 2012). W badaniach Gedigke i in. (1975) zmiany zwyrodnieniowe hepatocytów były mniej ostre u pracowników, którzy w ostatnim czasie nie byli narażeni na chloroeten, natomiast zmiany w zatokach naczyniowych wątroby nie zależały od długości okresu od ostatniego narażenia. Cave i in. (2010) na podstawie wyników badań stwierdzili zwiększoną częstość występowania stłuszczeniowego zapalenia wątroby w wyniku narażenia na stężenia większe niż przyjęta w USA wartość TLV-TWA chloroetenu – $2,6 \text{ mg/m}^3$ (1 ppm). Oceny dokonano na podstawie wyników biopsji wątroby 25 nieotyłych pracowników narażonych na duże stężenia chloroetenu. Wyłoniono dwie grupy referencyjne. Pierwsza grupa obejmowała 26 zdrowych, niepijących alkoholu pracowników zakładów tworzyw sztucznych narażonych na bardzo małe lub zerowe stężenia chloroetenu, dostosowanych pod względem: wieku, płci oraz masy ciała do grupy badanej. Druga grupa referencyjna obejmowała 11 zdrowych, niepijących alkoholu osób, niezatrudnionych w przemyśle tworzyw sztucznych. W grupie badanych pracowników narażonych na duże stężenia częstość występowania stłuszczeniowego zapalenia wątroby wynosiła 80%, w tym u 55% stwierdzono zwłóknienie wątroby, a u 4 – ASL.

Badaniami biochemicznymi ujawniono zmiany aktywności enzymów wskazujące na: zaburzenia czynnościowe wątroby, zwiększenie stężenia kwasów żółciowych, spadek stężenia haptoglobiny w surowicy, a także zwiększone wydalanie koproporfiryn w moczu (Krajewska i in. 1984; Liss i in. 1985; Szeszenowicz i in. 1984). Przewlekłe zaburzenie czynnościowe wątroby w przemianie metabolicznej porfiryn stwierdzono u 36 pracowników zawodowo narażonych na chloroeten. Autorzy wskazują, że porfiryria może mieć wartość diagnostyczną dla początkowej fazy zatrucia chloroetenem. Aktywność dekarboksylazy uroporfirynogenowej w erytrocytach badana w sześciu przypadkach z wyjściową przewlekłą porfirią była prawidłowa, co sugeruje, że chloroeten wpływa głównie na ten enzym w wątrobie (Doss i in. 1984). Cheng i in. (1999) badali

zależność między narażeniem na chloroeten a zwiększonym ryzykiem uszkodzenia wątroby. W badaniach, którymi objęto 251 mężczyzn uwzględniono: przebieg pracy zawodowej, historię choroby, palenie tytoniu i spożywanie alkoholu. Jako wskaźniki uszkodzenia wątroby zastosowano ocenę aktywności aminotransferazy alaninowej w surowicy (ALT), aminotransferazy asparaginianowej (AST) i gammaglutamylotransferazy (GGT). Nie stwierdzono związku między narażeniem na chloroeten a aktywnością GGT, natomiast narażenie na umiarkowane lub małe stężenia chloroetenu powodowało zwiększenie ryzyka nieprawidłowej aktywności enzymów AST i ALT. Stwierdzono, że nawet stężenia $< 2,6 \text{ mg/m}^3$ ($< 1 \text{ ppm}$) mogą spowodować uszkodzenie wątroby, ale z uwagi na obecność w miejscu pracy innego związku hepatotoksycznego (dichloru etylenu) autorzy dopuszczają działanie addytywne obu związków w małych stężeniach.

Zaburzenia neurologiczne i psychiatryczne

W narażeniu przewlekłym chloroeten może wywołać takie zaburzenia neurologiczne i psychiatryczne, jak: polineuropatie czuciowo-ruchowe, neuralgie nerwu trójdzielnego, nieznaczne objawy piramidowe i mózdkowe, zaburzenia pozapiramidowe, zespół neurasteniczny lub depresyjny. Zaburzenia czynnościowe układu nerwowego objawiają się: zaburzeniami snu, patologicznym zapisem EEG, ataksją, bólami i zawrotami głowy, sennością, zmęczeniem, drażliwością, nerwowością, zaburzeniami w widzeniu i słyszeniu, pogorszeniem pamięci, spowolnieniem psychoruchowym, objawami piramidowymi i mózdkowymi. Brak danych o wielkościach narażenia wywołujących powyższe objawy (Ho i in. 1991; ATSDR 2006). Nie jest jasne, czy polineuropatie obwodowe (mrowienie w kończynach, drętwienie palców, osłabienie odruchów, uczucie ciepła w kończynach i ból w palcach) są związane z niedotlenieniem tkanek z powodu niedomogi naczyniowej, czy są wynikiem bezpośredniego działania toksycznego chloroetanu na nerwy obwodowe (ATSDR 2006). Podoll i in. (1990) podkreślają, że rokowania zaburzeń neurologicznych i psychiatrycznych w chorobie chlorkowinyłowej nie są jasne. Badania 56-letniego pacjenta po 16 latach od zawodowego narażenia na chloroeten wykazały: nieznaczną polineuropatię czuciową, dwustronną hiposmię, znaczne objawy nerwicy neurastenicznej, typowe zmiany

EEG i atrofię kory mózgowej stwierdzoną w badaniach tomografii komputerowej. W badaniach Perticoni i in. (1986) polineuropatię obwodową obserwowano u 70% pracowników badanych. Najcięższe przypadki dotyczyły kończyn górnych i dolnych. Neuropatię obwodową kończyn dolnych obserwowano u pracowników przewlekle narażonych na stężenia poniżej 130 mg/m^3 (50 ppm).

Zaburzenia immunologiczne

Badania surowicy krwi wykazały dużą korelację między ostrością objawów choroby "chlorku winylu" a stopniem zaburzeń immunologicznych (ATSDR 2006; Grainger i in. 1980). U osób z objawami choroby chlorkowinyłowej obserwowano zwiększenie stężenia kompleksów immunologicznych i krioglobulinemię, a w przypadku osób z ciężkimi objawami klinicznymi – rozrost limfocytów B, hiperimmunoglobulinemię oraz aktywację dopełniacza (ATSDR 2006; Bogdanikowa, Zawilska 1984; Grainger i in. 1980; Ward 1976). Uznano, że zespół chorobowy "chlorku winylu" (objawy zespołu Raynauda, akroosteoliza, bóle mięśni i stawów, odkładanie się złogów kolagenu, zeszywnienie palców dłoni i zmiany rzekomotwardzinowe skóry) ma podłoże immunologiczne (ATSDR 2006). W grupie 136 osób narażonych zawodowo na chloroeten wykazano statystycznie istotny wzrost stężenia kompleksów immunologicznych w porównaniu do 41-osobowej grupy referencyjnej. Zwiększenie stężenia kompleksów immunologicznych było większe u kobiet niż u mężczyzn. We krwi kobiet zatrudnionych na wydziale syntezy chloroetanu stwierdzono istotne zwiększenie stężenia immunoglobuliny G (IgG) w porównaniu do osób z grupy referencyjnej (Bogdanikowa, Zawilska 1984). Na podstawie dowodów świadczących o strukturalnej zmianie immunoglobuliny G (IgG) wysunięto hipotezę, że chloroeten (lub jego metabolity) wiąże się z IgG, a powstały kompleks może być antygenem substancji wyzwalającej reakcję immunologiczną (ATSDR 2006).

Zaburzenia czynnościowe układu oddechowego

Wyniki pochodzące z badań epidemiologicznych nie wskazują jednoznacznie na wpływ chloroetenu na czynności układu oddechowego (ATSDR 2006). Istnieją doniesienia o wzroście przypadków rozedmy płuc (Suciu 1975; Wong i in. 1991), zmniejszeniu objętości oddechowej, pojemności życiowej płuc,

upośledzeniu wentylacji typu restrykcyjnego, częściowej niewydolności oddechowej, włóknieniu płuc (*Suciu* 1975), duszności, nieprawidłowym obrazie radiologicznym płuc (*Lilis* i in. 1975). Inne doniesienia pochodzące z badań epidemiologicznych nie potwierdzają tych obserwacji (*Laplanche* i in. 1987).

Interpretacja danych dotyczących wpływu chloroetanu na układ oddechowy pracowników jest utrudniona ze względu na jednoczesne narażenie na pył PVC oraz inne substancje chemiczne.

Zmiany hematologiczne

Innym skutkiem przewlekłego narażenia na chloroeten mogą być zmiany hematologiczne: trombocytopenia (*Marsteller* i in. 1975; *Veltman* i in. 1975) oraz zwiększenie stężenia białek (α_1 i α_2 – globulin), (ATSDR 2006; *Suciu* 1975). W innych badaniach stwierdzono u narażonych osób splenomegalię (*Ho* i in. 1991).

Zaburzenia układu pokarmowego

Obserwacje dotyczące wpływu przewlekłego narażenia na układ pokarmowy są ograniczone. U osób narażonych na chloroeten istniejące doniesienia wskazują na występowanie: nudności i poblewania

w nadbrzuszu, nieżytu żołądka, wrzodów żołądka i dwunastnicy, krwawienia żołądkowo-jelitowego (*Głuszcz* 1982; *Ho* i in. 1991; *Lilis* i in. 1975).

Choroby sercowo-naczyniowe

Reanaliza przyczyn zgonów 1 658 robotników fabryki VC/PVC w Porto Marghera (Włochy) wykazała u pakowaczy istotne statystycznie zwiększenie ryzyka chorób sercowo-naczyniowych PVC (RR = 2,25; 95-procentowy CI: 1,08 ÷ 4,70, 12 zgonów), (*Gennaro* i in. 2008).

Interpretacja danych dotyczących zmian sercowo-naczyniowych jest utrudniona ze względu na jednoczesne narażenie na pył PVC oraz inne substancje chemiczne.

Badania epidemiologiczne

W tabeli 7. zestawiono wyniki wybranych badań epidemiologicznych. Znacząca większość tych badań była prowadzona pod kątem działania rakotwórczego chloroetenu. Większość raportów nie zawierała danych odnośnie do możliwych poziomów narażenia.

Tabela 7.
Wyniki badań epidemiologicznych pracowników narażonych na chloroeten

Kohorta badana/ kohorta referencyjna	Wyniki: RR (95-procentowy CI), HR (95-procentowy CI), SMR	Piśmiennictwo
10 109 mężczyzn narażonych na chloroeten \geq 1 rok w latach 1942-1972; zgony w latach 1942-1995; 37 zakładów, USA/populacja stanu Massachusetts	<p>nowotwory wątroby i dróg żółciowych: 80 zgonów, SMR = 3,59 (2,84 ÷ 4,46); staż pracy w narażeniu na chloroeten (w latach): 1 ÷ 4: 7 zgonów, SMR = 0,83 (0,33 ÷ 1,71), 5 ÷ 9: 10 zgonów, SMR = 2,15 (1,03 ÷ 9,26), 10 ÷ 19: 39 zgonów, SMR = 6,79 (4,83 ÷ 3,96), \geq 20: 24 zgony, SMR = 6,88 (4,40 ÷ 10,23);</p> <p>okres latencji (w latach): 10 ÷ 19: 9 zgonów, SMR = 2,87 (1,31 ÷ 5,44), 20 ÷ 29: 21 zgonów, SMR = 3,23 (2,00 ÷ 4,93), \geq 30: 50 zgonów, SMR = 4,34 (3,22 ÷ 5,72);</p> <p>pierwsze narażenie (rok): \leq 1950 r.: 48 zgonów, SMR = 4,99 (3,68 ÷ 6,62), 1950-1959: 23 zgony, SMR = 3,11 (1,97 ÷ 4,67); najsilniejsza korelacja między liczbą nowotworów a stażem pracy; ASL: 48 przypadków, z czego 33 śmiertelne zgodnie ze Światowym Rejestrem Naczyniakomięsaka; staż pracy w narażeniu na chloroeten (w latach): 1 ÷ 4: 3 zgony, 5 ÷ 9: 6 zgonów, HR = 3,7 (0,9 ÷ 14,7), 10-19: 26 zgonów, HR = 15,9 (4,6 ÷ 54,8), \geq20: 13 zgonów, HR = 9,7 (2,6 ÷ 36,4); uwzględniono czynniki zakłócające: wiek pracowników w momencie pierwszej ekspozycji, czas narażenia i rok pierwszej ekspozycji</p>	<i>Mundt</i> i in. 2000

cd. tab. 7.

Kohorta badana/ kohorta referencyjna	Wyniki: RR (95-procentowy CI), HR (95-procentowy CI), SMR	Piśmiennictwo
<p>12 700 mężczyzn narażonych na chloroeten przez ≥ 1 rok w latach 1950-1985; zgonów w latach 1955 ÷ 1997; 19 zakładów chloroeten/PVC, Włochy, Norwegia, Szwecja, Wlk. Brytania/populacje krajowe</p>	<p>nowotwory wątroby: 53 zgonów, SMR = 2,40 (1,80 ÷ 3,14); staż pracy w narażeniu na chloroeten (w latach): 1 ÷ 9: 15 zgonów, RR = 1,00, 10 ÷ 16: 17 zgonów, RR = 2,58 (1,28 ÷ 5,24), 17 ÷ 20: 9 zgonów, RR = 3,48 (1,49 ÷ 8,15), 21 ÷ 25: 18 zgonów, RR = 8,21 (3,98 ÷ 16,9), ≥ 26: 12 zgonów, RR = 9,39 (4,17 ÷ 21,1); okres latencji (w latach): 0 ÷ 20: 17 zgonów, RR = 1,00, 21 ÷ 25: 13 zgonów, RR = 2,44 (1,09 ÷ 5,45), 26 ÷ 30: 12 zgonów, RR = 2,99 (1,26 ÷ 7,09), 31 ÷ 36: 17 zgonów, RR = 5,58 (2,34 ÷ 13,3), ≥ 37: 12 zgonów, RR = 6,20 (2,30 ÷ 16,7);</p> <p>CED – $\text{mg/m}^3 \cdot \text{lata pracy}$ ($\text{ppm} \cdot \text{lata pracy}$): 0 ÷ 1908,4 (0 ÷ 734): 13 zgonów, RR = 1,00, 1911 ÷ 6185,4 (735 ÷ 2379): 12 zgonów, RR = 3,97 (1,81 ÷ 8,71), 6188 ÷ 13488,8 (2380 ÷ 5188): 15 zgonów, RR = 7,55 (3,57 ÷ 15,9), 13491,4 ÷ 19580,6 (5189 ÷ 7531): 13 zgonów, RR = 14,0 (6,43 ÷ 30,7), $\geq 19583,2$ (≥ 7532): 15 zgonów, RR = 28,27 (12,84 ÷ 62,25);</p> <p>ASL: okres trwania narażenia (w latach): 1 ÷ 9: 7 zgonów, RR = 1,00, 10 ÷ 16: 8 zgonów, RR = 3,01 (1,06 ÷ 8,54), 17 ÷ 20: 2 zgony, RR = 2,04 (0,41 ÷ 10,3), 21 ÷ 25: 12 zgonów, RR = 15,7 (5,60 ÷ 44,0), ≥ 26: 8 zgonów, RR = 19,67 (6,28 ÷ 61,59);</p> <p>okres latencji (w latach): 0 ÷ 20: 10 zgonów, RR = 1,00, 21 ÷ 25: 6 zgonów, RR = 2,77 (0,89 ÷ 8,69), 26 ÷ 30: 7 zgonów, RR = 4,80 (1,47 ÷ 15,7), 31 ÷ 36: 10 zgonów, RR = 10,38 (3,09 ÷ 34,9), ≥ 37: 4 zgony, RR = 7,99 (1,71 ÷ 37,3);</p> <p>CED $\text{mg/m}^3 \cdot \text{lata pracy}$ ($\text{ppm} \cdot \text{lata pracy}$): 0 ÷ 1908,4 (0 ÷ 734): 4 zgony, RR = 1,00, 1911 ÷ 6185,4 (735 ÷ 2379): 6 zgonów, RR = 6,56 (1,85 ÷ 23,3), 6188 ÷ 13488,8 (2380 ÷ 5188): 8 zgonów, RR = 13,6 (4,05 ÷ 45,5), 13491,4 ÷ 19580,6 (5189 ÷ 7531): 7 zgonów, RR = 28,0 (8,00 ÷ 98,2), $\geq 19583,2$ (≥ 7532): 12 zgonów, RR = 88,2 (26,4 ÷ 295);</p> <p>rak wątrobowokomórkowy HHC, okres trwania narażenia (w latach): 1 ÷ 9: 1 zgon, RR = 1,00, 10 ÷ 16: 3 zgony, RR = 6,94 (0,71 ÷ 67,5), 17 ÷ 20: 2 zgony, RR = 12,6 (1,11 ÷ 143); 21 ÷ 25: 1 zgon, RR = 7,34 (0,44 ÷ 122), ≥ 26: 3 zgony, RR = 35,5 (3,34 ÷ 377);</p> <p>okres latencji (w latach): < 26: 2 zgony, RR = 1,00, 26 ÷ 30: 1 zgon, RR = 3,72 (0,29 ÷ 48,3), 31 ÷ 36: 3 zgony, RR = 15,9 (1,86 ÷ 135), ≥ 37: 4 zgony, RR = 35,7 (3,56 ÷ 359);</p> <p>CED $\text{mg/m}^3 \cdot \text{lata pracy}$ ($\text{ppm} \cdot \text{lata pracy}$): 0 ÷ 1908,4 (0 ÷ 734): 3 zgony, RR = 1,0, 1911 ÷ 6185,4 (735 ÷ 2379): 2 zgony, RR = 3,02 (0,50 ÷ 18,1), 6188 ÷ 13488,8 (2380 ÷ 5188): 1 zgon, RR = 2,47 (0,26 ÷ 23,9), 13491,4 ÷ 19580,6 (5189 ÷ 7531): 1 zgon, RR = 5,33 (0,54 ÷ 52,5), $\geq 19583,2$ (≥ 7532): = 20,27 (2,98 ÷ 138)</p>	<p>Ward i in. 2001</p>

cd. tab. 7.

Kohorta badana/ kohorta referencyjna	Wyniki: RR (95-procentowy CI), HR (95-procentowy CI), SMR	Piśmiennictwo
3 293 mężczyzn narażonych na chloroeten przez \geq rok w latach 1950-1992; zgony w latach 1985-1997, 6 zakładów PVC, Tajwan, Chiny / krajowa kohorta utworzona na podstawie danych Biura Ubezpieczeń Pracowniczych	<p>nowotwory złośliwe wątroby – okres trwania narażenia (w latach): < 10: 13 zgonów, SMR = 2,45 (1,30 ÷ 4,19), $10 \div 19$: 10 zgonów, SMR = 1,76 (0,84 ÷ 3,24); okres latencji (w latach): < 15: 8 zgonów, SMR = 1,29 (0,56 ÷ 2,54), $15 \div 24$: 7 zgonów, SMR = 1,46 (0,58 ÷ 3,61), ≥ 25: 10 zgonów, SMR = 3,13 (1,50 ÷ 5,75); pierwsze narażenie (rok): < 1970: 11 zgonów, SMR = 4,82 (2,41 ÷ 8,63), 1970-1979: 8 zgonów, SMR = 1,92 (0,83 ÷ 3,79), po 1980: 6 zgonów, SMR = 0,78 (0,28 ÷ 1,69); wiek pracowników w momencie pierwszego narażenia (w latach): < 30: 10 zgonów, SMR = 2,24 (1,07 ÷ 4,12), $30 \div 39$: 6 zgonów, SMR = 1,78 (0,65 ÷ 3,88), ≥ 40: 9 zgonów, SMR = 1,43 (0,65 ÷ 2,71); narażenie w wieku poniżej 30. roku życia zwiększało ryzyko wystąpienia raka wątroby; wskaźnik SMR dla nowotworów złośliwych wątroby zmniejszał się wraz z wiekiem w momencie pierwszego narażenia; zależność była mniej wyraźna dla pracowników, którzy rozpoczęli pracę przed 1970 r. (SMR = 4,82); na podstawie dokumentacji medycznej większość nowotworów złośliwych wątroby zdiagnozowano jako HHC</p>	Wong i in. 2002
1 658 pracowników narażonych na chloroeten w latach 1950-1985, Włochy/populacja regionalna	<p>pierwotny rak wątroby: 17 zgonów, SMR = 2,78 (1,86 ÷ 4,14); ASL: 6 zgonów, SMR = 21,1 (3,5 ÷ 128,7); HHC: 12 zgonów, SMR = 3,5 (1,4 ÷ 9,2); po uwzględnieniu czynników zakłócających (wiek pracowników, kalendarzowy okres narażenia, okres latencji); HHC i ASL, CED ($\text{mg}/\text{m}^3 \cdot \text{lata pracy}$ (ppm · lata pracy): $0 \div 1908,4$ ($0 \div 734$): 3 zgony, RR = 10,0, $1911 \div 6185,4$ ($735 \div 2379$): 1 zgon, RR = 18,6, $6188 \div 13488,8$ ($2380 \div 5188$): 7 zgony, RR = 191,7, $13491,4 \div 19580,6$ ($5189 \div 7531$): 1 zgon, RR = 62,8; wskaźnik SMR zwiększał się wraz ze wzrostem okresu latencji i CED; nie stwierdzono przypadków ASL, gdy: <ul style="list-style-type: none"> • okres narażenia < 12 lat • przed upływem 10 lat (okres latencji) • CED $< 6185,4 \text{ mg}/\text{m}^3 \cdot \text{lata pracy}$ ($< 2379 \text{ ppm} \cdot \text{lata pracy}$); rak płuca: umieralność była większa od oczekiwanej tylko w przypadku pakowaczy, RR = 2,31 (1,15 ÷ 4,61) po uwzględnieniu czynników zakłócających (wiek pracowników, kalendarzowy okres narażenia, okres latencji)</p>	Pirastu i in. 2003
1 658 pracowników narażonych na chloroeten, Włochy / 224 osoby z badanej kohorty, u których nie stwierdzono raka	<p>rak płuca: 31 przypadków histologicznie zweryfikowanych; u pakowaczy PVC narażonych na bardzo duże stężenia frakcji respirabilnej PVC ryzyko raka płuca zwiększało się o 20% z każdym kolejnym rokiem pracy na stanowisku pakowacza; OR = 1,2003 (1,0772 ÷ 1,3469), $p = 0,001$, po uwzględnieniu czynników zakłócających – wieku i palenia tytoniu; badania wskazują, że praca na stanowisku pakowacza PVC dłuższa niż 3,5 roku dwukrotnie zwiększa ryzyko wystąpienia raka płuca</p>	Mastrangelo i in. 2003

cd. tab. 7.

Kohorta badana/ kohorta referencyjna	Wyniki: RR (95-procentowy CI), HR (95-procentowy CI), SMR	Piśmiennictwo
2 200 mężczyzn narażonych na chloroeten przez ≥ 1 rok w latach 1942-1972; zgony w latach 1942-1995; 37 zakładów w Ameryce Płn./ populacja stanu Kentucky oraz wykorzystana w badaniach Mundt i in. 2000	nowotwory wątroby i dróg żółciowych kres trwania narażenia (w latach): 1 ÷ 4: 2 zgony, SMR = 0,91 (2,19 oczekiwanych), 5 ÷ 9: 2 zgony, SMR = 2,20 (0,91 oczekiwanych), 10 ÷ 19: 14 zgonów, SMR = 10,85 (1,29 oczekiwanych), ≥ 20 : 6 zgonów, SMR = 3,64 (1,65 oczekiwanych); okres latencji (w latach): 1-9: 0 zgonów, SMR = 0 (0,27 oczekiwanych), 10-19: 5 zgonów, SMR = 6,49 (0,77 oczekiwanych), 20-29: 10 zgonów, SMR = 6,94 (1,44 oczekiwanych), ≥ 30 : 9 zgonów, SMR = 2,55 (3,53 oczekiwanych); pierwsze narażenie (rok): przed 1950 r.: 12 zgonów, SMR = 3,57 (3,36 oczekiwanych), 1950 ÷ 1959 r.: 10 zgonów, SMR = 4,76 (2,10 oczekiwanych), 1960 ÷ 1972 r.: 2 zgony, SMR = 3,51 (0,57 oczekiwanych); w badaniach uwzględniono takie czynniki zakłócające, jak: wiek pracowników i kalendarzowy okres narażenia	Lewis i in. 2003
1 658 mężczyzn narażonych na chloroeten w latach 1950-1985; zgony w latach 1972-1999 / populacja użyta w badaniach Ward i in. 2001 i Gennaro i in. 2003	zwiększona umieralność wśród: • ogółu robotników narażonych: 229 zgonów, RR = 1,55 (1,03 ÷ 2,35) • pakowaczy PVC: 49 zgonów, RR = 1,72 (1,04 ÷ 2,83) • formulatorów PVC: 72 zgony, RR = 1,71 (1,09 ÷ 2,67); rak wątroby: • operatorzy autoklawów: 7 zgonów, RR = 9,57 (3,71 ÷ 24,68) • pakowacz PVC: 1 zgon, RR = 0,82 (0,23 ÷ 2,93) • formulatorzy PVC: 5 zgonów; RR = 2,46 (0,94 ÷ 6,42); uwzględniono możliwy wpływ czynników zakłócających: wieku narażonych, kalendarzowego okresu narażenia, czasu trwania narażenia, okresu latencji	Gennaro i in. 2008
3 336 mężczyzn narażonych na chloroeten w latach 1980-2007, 6 zakładów produkcyjnych PVC, Tajwan / populacja mężczyzn na Tajwanie	umieralność z powodu raka wątroby w latach: 1989-1994: SMR = 1,90 (1,01 ÷ 3,25), 1991-1996 (szczyt): SMR = 2,31 (1,39 ÷ 3,61), 1994-1999 (nieistotna nadwyżka): SMR = 1,42 (0,80 ÷ 2,34); umieralność z powodu białaczki w latach: 1984-1989: SMR = 6,06 (1,24 ÷ 17,53), 1985-1990 (szczyt): SMR = 7,56 (2,06 ÷ 19,35), 1991-1996 (nieistotna nadwyżka): SMR = 3,24 (0,39 ÷ 11,69); trend umieralności z powodu raka hemo-limfopoetycznego był podobny do trendu z powodu białaczki	Hsieh i in. 2011
9 951 mężczyzn narażonych na chloroeten w latach 1942-1972, 35 zakładów CHLOREK WINYLU/PVC, USA; zgony do 31.12. 2013 r. / populacja USA	nowotwory wątroby: SMR = 2,87 (2,40 ÷ 3,40); ASL, HCC: CED ≥ 2249 mg/m ³ · lata pracy (≥ 865 ppm · lata pracy); ASL: HR = 36,3 (13,1 ÷ 100,5); CED ≥ 2249 mg/m ³ · lata pracy (≥ 865 ppm · lata pracy); HCC: HR = 5,3 (1,6 ÷ 17,7); CED $\geq 5904,6$ mg/m ³ · lata pracy (≥ 2271 ppm · lata pracy); nowotwory tkanek łącznych i miękkich: SMR = 2,43 (1,48 ÷ 3,75); międybłoniak: SMR = 2,29 (1,18 ÷ 4,00); umieralność z powodu czerniaka, nowotworu złośliwego mózgu, raka płuc i chłoniaka nieziarnicznego nie zwiększyła się i nie była związana z narażeniem na chlorek winylu; duże wartości CED silnie korelowały zarówno ze zwiększoną częstością występowania ASL, jak i HCC; częstość występowania ASL i HCC nie zwiększyła się, gdy CED wynosiło < 2600 mg/m ³ · lata pracy (< 1000 ppm · lata pracy), natomiast znacznie zwiększyła się, gdy CED wynosiło $> 13\ 000$ mg/m ³ · lata pracy (> 5000 ppm · lata pracy)	Mundt i in. 2017

Objaśnienia:

SMR, *standardized mortality rate* – standaryzowany wskaźnik umieralności.RR, *relative risk* – ryzyko względne.

HR, *hazard ratio* – współczynnik ryzyka.

OR, *odd ratio* – iloraz szans.

CI, *confidence interval* – przedział ufności.

ALT – aminotransferaza alaninowa.

AST – aminotransferaza asparaginowa.

AST/ALT – wskaźnik de Ritisa – współczynnik określający stosunek poziomu AST do poziomu ALT, sugeruje m.in. toksyczne uszkodzenie wątroby.

ASL, *angiosarcoma of the liver* – naczyniakomięsak wątroby.

HHC, *hepatocellular carcinoma* – rak wątrobowokomórkowy.

CED, *cumulative exposure dose* – skumulowana dawka narażenia.

Nowotwory wątroby

Tezę o rakotwórczym działaniu chloroetenu u ludzi przedstawili w 1974 r. Creech i Johnson, publikując raport opisujący trzy przypadki zgonów z powodu ASL w zakładach w Louisville, USA (Creech, Johnson 1974). Biorąc pod uwagę fakt, iż w całej populacji USA odnotowuje się 25 ÷ 30 przypadków tego nowotworu rocznie, obserwacja ta zaalarmowała środowisko naukowe i opinię publiczną. Miało to miejsce po około 40 latach od rozpoczęcia produkcji chloroetenu w USA. Od tego czasu podjęto kilkanaście badań kohortowych, głównie pracowników zakładów produkujących chloroeten i PVC. Wielkość kohort wynosiła od 454 do ponad 10 000 osób. Uzyskane wyniki wskazują na zwiększone ryzyko umieralności z powodu nowotworów wątroby – naczyniakomięsaka (ASL, ang. *angiosarcoma of the liver*) i raka wątrobowokomórkowego (HCC, ang. *hepatocellular carcinoma*), (Hsieh i in. 2011; Jones i in. 1988; Laplanche i in. 1987; Laplanche i in. 1992; Mastrangelo i in. 2004; Mundt i in. 2000; 2017; Thériault i in. 1981; Ward i in. 2001). Potwierdzają je również duże metaanalizy (Doll 1988; Simonato i in. 1991; Ward i in. 2001). W badaniach Mastrangelo i in. (2004) stwierdzono zależność między narażeniem na chloroeten a zachorowaniami na HHC. Przy każdym dodatkowym zwiększeniu CED o 2 600 mg/m³ · lata pracy (1 000 ppm · lata pracy) obserwowano zwiększenie ryzyka wystąpienia HHC o 71% (iloraz szans OR, *odds ratio* = 1,71; 95-procentowy CI: 1,28 ÷ 2,44).

Reanaliza przyczyn zgonów 1 658 robotników płci męskiej, zatrudnionych w fabryce VC/PVC zlokalizowanej w Porto Marghera (Włochy) z wykorzystaniem wewnętrznej grupy referencyjnej pracowników narażonych na małe lub zerowe stężenia chloroetanu, wykazała istotne statystycznie zwiększenie ryzyka wystąpienia nowotworu złośliwego wątroby, w tym ASL (ryzyko względne RR = 9,57; 95-procentowy CI: 3,71 ÷ 24,68; 7 zgonów) wśród pracowników obsługujących autoklawy i HHC (RR = 2,46) oraz wśród formulatorów PVC (Gennaro i in. 2008).

W licznych badaniach obserwowano wzrost ryzyka umieralności z powodu ASL wraz z wydłużeniem czasu trwania i wielkości narażenia (Jones i in. 1988; Rinsky i in. 1988; Simonato i in. 1991; Waxweiler i in. 1976). W wielu badaniach nie używano możliwości określenia postaci anatomopatologicznej nowotworów wątroby, stwierdzając jedynie nadwyżkę nowotworów tego narządu (Monson i in. 1975; Rinsky i in. 1988).

Przypadki ASL w populacji mieszkającej w niewielkim sąsiedztwie od zakładów emitujących chloroeten wskazują, że długotrwałe narażenie na małe stężenia mogą skutkować zwiększeniem ryzyka zachorowań na ten nowotwór (Block 1974; Brady i in. 1977; Vianna i in. 1981).

Rak płuca

Hipotezę, że narażenie na chloroeten może powodować zwiększenie ryzyka raka płuca, wysunął Monson w 1975 r., opisując 13 przypadków tego nowotworu (Monson i in. 1975). W przeprowadzonych badaniach Waxweiler i in. (1976) obserwowali istotne nadwyżki zgonów z powodu raka płuca w kohorcie z 15-letnim okresem latencji. Stwierdzono raki wielkokomórkowe niezróżnicowane i gruczolakoraki – typy histologiczne raka płuca. W innych badaniach przeprowadzonych na grupie 464 pracowników narażonych na chloroeten również stwierdzono nadwyżki nowotworów układu oddechowego (Buffler i in. 1979). Ryzyko wzrastało wraz z wydłużeniem okresu trwania i wielkości narażenia na chloroeten z uwzględnieniem ryzyka wynikającego z palenia tytoniu. Istotne nadwyżki raka płuca obserwował również Heldaas w podobnych badaniach w Norwegii (Heldaas i in. 1984). Z drugiej strony w badaniach Thériault i in. (1981) obserwowano bardzo małe wartości wskaźnika SMR dla raka płuca i jednocześnie bardzo duże dla ASL. W innych badaniach zwiększone ryzyko wystąpienia raka płuca nie było istotne statystycznie (Fox, Collier 1977, Jones i in. 1988). Doll (1988) zaobserwował, że istnieje tendencja do zwiększenia ryzyka zachorowania na

raka płuca w grupach osób z ponad 20-letnim stażem pracy oraz wśród tych, którzy podjęli pracę przed 1956 r. W nowszych badaniach pracowników zakładów (chloroeten/PVC) we Włoszech stwierdzono zwiększenie ryzyka raka płuca o 20% z każdym kolejnym rokiem pracy na stanowisku pakowacza PVC (iloraz szans OR = 1,20; 95-procentowy CI: 1,08 ÷ 1,35; $p = 0,001$) po uwzględnieniu wieku i palenia tytoniu. Wykazano, że praca na stanowisku pakowacza PVC dłuższa niż 3,5 roku dwukrotnie zwiększa ryzyko wystąpienia raka płuca (Mastrangelo i in. 2003). Reanaliza przyczyn zgonów 1 658 robotników (mężczyzn), zatrudnionych w fabryce VC/PVC zlokalizowanej w Porto Marghera (Włochy) przy użyciu wewnętrznej grupy referencyjnej pracowników (tej fabryki) narażonych na małe lub zerowe stężenia chloroetenu, wykazała istotne statystycznie zwiększenie ryzyka zachorowań na raka płuca (ryzyko względne RR = 3,13; CI 95-procentowy) jedynie wśród pakowaczy granulatów PVC (Gennaro i in. 2008).

Nowotwory mózgu

W metaanalizie danych z kilku kohort stwierdzono istotne statystycznie zwiększenie ryzyka umieralności wśród pracowników o ponad 30-letnim okresie latencji. Nadwyżka ta była ograniczona jedynie do narażenia w latach 1945-1954. W badaniach nie uwzględniono innych czynników wykazujących działanie rakotwórcze chloroetenu na ośrodkowy układ nerwowy (Waxweiler i in. 1976). W innych badaniach u narażonych zawodowo na chloroeten nie stwierdzono nadwyżki nowotworów mózgu (Fox, Collier 1977).

Nowotwory układu limfatycznego i krwiotwórczego

Podobne ograniczenia prezentują wyniki badań, w których odnotowano nadwyżki z powodu nowotworów układu limfatycznego i krwiotwórczego (Monson i in. 1975; Rinsky i in. 1988; Smulevich i in. 1988; Waxweiler i in. 1976). Smulevich i in. (1988) odnotowali szczególną wrażliwość kobiet na powstanie tego typu nowotworów. Reanaliza

przyczyn zgonów 1 658 robotników fabryki VC/PVC w Porto Marghera (Włochy) w latach 1972-1999 ujawniła białaczki i chłoniaki wśród: pakowaczy PVC (4 zgony), formulatorów PVC (4 zgony) i innych robotników tej fabryki (6 zgonów), (Gennaro i in. 2008). Badania epidemiologiczne dotyczące dwóch okresów zatrudnienia, tj. 1980-1997 r. i 1998-2007 r. (obejmujące 3 336 pracowników z sześciu zakładów PVC na Tajwanie) wykazały zwiększenie umieralności z powodu białaczki, istotne statystycznie w latach 1984-1989 (SMR = 6,06; 95-procentowy CI: 1,24 ÷ 17,53), osiągające szczyt w latach 1985-1990 (SMR = 7,56; 95-procentowy CI: 2,06 ÷ 9,35). Umieralność z powodu raka hemo-limfopoetycznego wykazywała podobny trend do białaczki (Hsieh i in. 2011).

Czerniak złośliwy

Zwiększone ryzyko wystąpienia czerniaka złośliwego zaobserwowali Lundberg i in. (1993) i Heldaas i in. (1984). Danych tych nie potwierdzono innymi badaniami.

Nowotwory jelita cienkiego i trzustki

Doniesienia o zachorowaniach na nowotwory jelita cienkiego (Chiazze i in. 1977) i raka trzustki (Selenskas 1995) są pojedyncze i słabo udokumentowane. Podsumowując, wyniki badań epidemiologicznych wskazują głównie na związek przyczynowo-skutkowy między narażeniem na chloroeten a zachorowaniami na ASL. Należy pamiętać o bardzo długim (średnio 22-letnim) okresie latencji tego nowotworu oraz korelacji między CED (uwzględniającym wielkość i czas trwania narażenia na chloroeten) a ryzykiem rozwoju tego nowotworu. Wpływ narażenia na ryzyko wystąpienia raka wątrobowokomórkowego jest słabiej udokumentowany i budzi wątpliwości m.in. z uwagi na inne czynniki ryzyka, które w przypadku tej pospolitej formy nowotworu nie zawsze można uwzględnić. Możliwość wystąpienia innych nowotworów w wyniku narażenia na chloroeten wymaga potwierdzenia w dalszych badaniach epidemiologicznych uwzględniających działanie czynników zakłócających.

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA ZWIERZĘTA

Toksyczność ostra i krótkoterminowa

roetenu dla różnych gatunków zwierząt przedstawiono w tabeli 8.

Wartości mediany dawek i stężeń śmiertelnych chlo-

Tabela 8.

Wartości mediany dawek i stężeń śmiertelnych chloroetenu po narażeniu zwierząt doświadczalnych różnymi drogami (ATSDR 2006, RTECS 2017)

Gatunek zwierząt	Droga podania	Wartości LC ₅₀ /LD ₅₀	Czas narażenia
Szczur	inhalacyjna	390 000 mg/m ³ (150 000 ppm)	2 h
Mysz	inhalacyjna	294 000 mg/m ³ (113 077 ppm)	30 min
Świnka morska	inhalacyjna	594 000 mg/m ³ (228 461 ppm)	2 h
Królik	inhalacyjna	295 000 mg/m ³ (113 462 ppm)	2 h
Szczur	dożołądkowa	500 mg/kg mc.	–

Wartości mediany dawek i stężeń śmiertelnych chloroetenu świadczą o bardzo małej toksyczności ostrej związku dla zwierząt doświadczalnych w warunkach narażenia inhalacyjnego. Zmiany histopatologiczne stwierdzono w: płucach, wątrobie i nerkach, jednakże padnięcia zwierząt przypisano depresji ośrodkowego układu nerwowego, wynikającej z narkotycznego działania chloroetenu. Pokarmowa

droga podania jest mało prawdopodobna, głównie ze względu na dużą prężność gazu. Wartość LD₅₀ ustalona eksperymentalnie na szczurach (podanie przez zgłębnik) wynosiła 500 mg/kgmc. (DFG 1995).

W tabeli 9. przedstawiono wyniki badań toksyczności ostrej i podostrej chloroetenu u zwierząt laboratoryjnych w warunkach narażenia inhalacyjnego.

Tabela 9.

Toksyczność ostra i krótkoterminowa chloroetenu u zwierząt laboratoryjnych w warunkach narażenia inhalacyjnego (ATSDR 2006)

Gatunek	Stężenie, mg/m ³ (ppm)	Czas narażenia	Skutki narażenia
Szczury	780 000 (300 000)	30 min	skutek śmiertelny: 5/5
Szczury	381 225 (14 625)	2 h	skutek śmiertelny: 7/30
Myszy	520 000 (200 000)	30 min	skutek śmiertelny: 1/5
Myszy	276 211 (106 235)	2 h	skutek śmiertelny: 15/61
Świnki morskie	780 000 (300 000)	30 min	skutek śmiertelny: 1/5
Świnki morskie	577 530 (222 127)	2 h	skutek śmiertelny: 1/6
Szczury	577 530 (222 127)	2 h	skutek śmiertelny: 1/4
Toksyczność układowa			
Świnki morskie	26 000 (10000)	8 h	układ nerwowy – nie obserwowano skutków toksycznych
Świnki morskie	≥ 65 000 (≥ 25 000)	8 h	układ nerwowy – szybka utrata przytomności
Myszy, szczury	260 000 (100 000)	30 min	układ nerwowy – utrata przytomności poprzedzona pobudzeniem ruchowym, brakiem koordynacji ruchu, drgawkami
Świnki morskie, myszy, szczury	780 000 (300 000)	30 min	układ oddechowy – nasilone przekrwienie, obrzęk płuc, krwotok płuc (u wszystkich gatunków); nerki – przekrwienie; wątroba – przekrwienie, ciężkie zwyrodnienie tłuszczowe
	520 000 (200 000)	30 min	układ oddechowy – przekrwienie; nerki – zmiany zwyrodnieniowe (u myszy 1/5)
	260 000 (100 000)	30 min	układ nerwowy – utrata przytomności; układ oddechowy – niewielkie przekrwienie

cd. tab. 9.

Gatunek	Stężenie, mg/m ³ (ppm)	Czas narażenia	Skutki narażenia
Myszy	130 000 (50 000)	1 h	układ nerwowy – ataksje, drgania; wątroba – po 18 miesiącach od narażenia stwierdzono przerost hepatocytów
Myszy	13 000 (5 000)	1 h	układ nerwowy – nie obserwowano skutków toksycznych; wątroba – po 18 miesiącach od narażenia stwierdzono przerost hepatocytów
Szczury	390 000 (150 000)	2 h	układ oddechowy – obrzęk i przekrwienie płuc
Szczury	260 000 (100 000)	6 h	wątroba – wakuolizacja hepatocytów centralnej części zrazików wątrobowych; zmiany biochemiczne – niewielkie zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej w surowicy
Szczury	130 000 (50 000)	6 h	wątroba – nie stwierdzono zmian toksycznych
Myszy	13 000 (5 000)	6 dni (4 h/dzień)	krew – zwiększenie liczby zasadochłonnych ziarnistości w erytrocytach
	26 000 (10 000)	5 dni (4 h/dzień)	
Szczury	130 000 (50 000)	19 dni (8 h/dzień)	wątroba – przerost hepatocytów, wakuolizacja hepatocytów, zwężenie zatok; krew: zmniejszenie liczby leukocytów; skóra: zcieńczenie skóry oraz łuski na ogonie (u samców)

Mastromatteo i in. (1960) w badaniach na: myszach, szczurach i świnkach morskich, narażanych inhalacyjnie na chloroeten o stężeniach 260 000 ÷ 780 000 mg/m³ (100 000 ÷ 300 000 ppm) przez 30 min obserwowali zależność padnięć zwierząt od poziomu narażenia. W narażeniu ostrym obserwowano przede wszystkim działanie chloroetenu na ośrodkowy układ nerwowy badanych zwierząt (psy, myszy, szczury, świnki morskie). U psów narażanych na duże stężenia chloroetanu $\geq 260\ 000\ \text{mg/m}^3$ ($\geq 100\ 000\ \text{ppm}$) obserwowano anestezje oraz zaburzenia rytmu serca (ATSDR 2006). Narażenie przez 0,5 ÷ 6 h na stężenia $\geq 65\ 000\ \text{mg/m}^3$ ($\geq 25\ 000\ \text{ppm}$) powodowało utratę przytomności u narażanych zwierząt, poprzedzoną: ataksją, zwiększeniem aktywności motorycznej, brakiem koordynacji ruchu i drgawkami (*Jaeger* i in. 1974; *Lilis* i in. 1975; *Mastromatteo* i in. 1960). Narażenie myszy na chloroetan o stężeniu 130 000 mg/m³ (50 000 ppm) przez 1 h wywoływało ataksje i drgania, natomiast 1-godzinne narażenie na stężenie 13 000 mg/m³ (5 000 ppm) nie miało wpływu na układ nerwowy tych zwierząt (*Hehir* i in. 1981). Narażenie na chloroeten o stężeniu 780 000 mg/m³ (300 000 ppm) przez 30 min powodowało obrzęki i krwotoki płuc. Narażenie

na związek o stężeniach 520 000 ÷ 780 000 mg/m³ (200 000 ÷ 300 000 ppm) powodowało nasilone przekrwienia dróg oddechowych, natomiast o stężeniu 260 000 mg/m³ (100 000 ppm) – niewielkie przekrwienie dróg oddechowych (*Mastromatteo* i in. 1960). U zwierząt narażonych na duże stężenia chloroetenu obserwowano działanie hepatotoksyczne. Narażenie na chloroeten o stężeniu 260 000 mg/m³ (100 000 ppm) przez 6 h powodowało u szczurów wakuolizację hepatocytów oraz niewielkie zwiększenie aktywności α -ketaglutarowej transaminazy alaninowej (*Jaeger* i in. 1974).

Narażenie 19-dniowe na chloroeten o stężeniu 130 000 mg/m³/50 000 ppm powodowało u szczurów: przerost i wakuolizację, zwężenie zatok wątroby, zmniejszenie liczby leukocytów oraz ścieńczenie skóry (*Lester* i in. 1963). U myszy narażanych przez kilka dni na chloroeten o stężeniach 13 000 ÷ 26 000 mg/m³ (5 000 ÷ 10 000 ppm) obserwowano zwiększenie zasadochłonnej ziarnistości w erytrocytach (*Kudo* 1990).

Toksyczność podprzewlekła i przewlekła

W tabeli 10. przedstawiono wyniki badań toksyczności podprzewlekłej i przewlekłej przeprowadzone na zwierzętach laboratoryjnych w warunkach nara-

żenia inhalacyjnego. Istniejące dane dotyczą głównie: szczurów i myszy, świnek morskich, królików i psów. Okres narażenia w badaniach wynosił od 3 do 13 miesięcy, natomiast stężenie od 13 do 260 000 mg/m³ (od 5 do 100 000 ppm).

Tabela 10.

Toksyczność podprzewlekła i przewlekła chloroetenu u zwierząt laboratoryjnych w warunkach narażenia inhalacyjnego

Gatunek zwierząt	Czas i sposób narażenia	Stężenie, mg/m ³ (ppm)	Czas narażenia	Objawy działania	Piśmiennictwo
Świnki morskie	3 miesiące, 2 h/dzień	260 000 (100 000)		masa ciała: zmniejszenie przyrostu; wątroba: rozrost fibroblastów i komórek Kupffera; nerki: zwiększenie masy, umiarkowane uszkodzenia kłębuszków i znaczne uszkodzenie kanalików nerkowych; śledziona – zanik czerwonej miazgi (znaczny do całkowitego); płuca: zwłóknienie; przerwanie narażenia powodowało do pewnego stopnia odwracalność zmian w wątrobie i nerkach	<i>Prodan</i> i in. 1975
Szczury	12 miesięcy, 4 h/dzień, 5 dni/tydzień	78 000 (30 000)		wątroba: zwiększenie masy, ogniska martwicy mięszu, stłuszczenie, włóknienie, zapalenie śródmiąższowe, rozrost komórek Kupffera; nerki: zwyrodnienie kanalików i śródmiąższowe zapalenie; mózg: cechy ostrego i przewlekłego schorzenia neuronów, odczynowy rozrost gleju, cechy zwyrodnienia gleju; skóra łap: hiperkeratoza, wakuolizacja i zwyrodnienie warstwy podstawowej naskórka, obrzęk naskórka; kości: metaplazja chrzęstna kości śródstopia	<i>Vianna</i> i in. 1981
Szczury	12 miesięcy, 4 h/dzień, 5 dni/tydzień	78 000 (30 000)		układ nerwowy – po 10 miesiącach narażenia szczury wykazywały osłabioną reakcję na bodźce zewnętrzne i zakłócenie równowagi; badania histopatologiczne ujawniły szerokie zwyrodnienie szarej i białej istoty mózgu i rdzenia; zakończenia nerwów obwodowych były otoczone i nacieczone tkanką włóknistą; układ naczyniowy: pogrubienie ścian małych naczyń tętniczych charakteryzujące się rozrostem śródbłonka i zamknięciem światła niektórych naczyń; układ kostny: zmiany w kościach szkieletu; skóra łap: wzmożone rogowacenie, pogrubienie naskórka, obrzęk, rozpad kolagenu, fragmentacja włókien elastynowych; układ oddechowy: śródmiąższowe zapalenie płuc, krwotoki płuc; brak danych odnośnie do grupy referencyjnej; brak analizy statystycznej	<i>Viola</i> 1970; <i>Viola</i> i in. 1971

cd. tab. 10.

Gatunek zwierząt	Czas i sposób narażenia	Stężenie, mg/m ³ (ppm)	Czas narażenia	Objawy działania	Piśmiennictwo
Szczury	10 miesięcy, 5 h/dzień, 5 dni/tydzień	52 000 (20 000)		masa ciała: zmniejszenie przyrostu; wątroba: zwiększenie masy, zwiększenie polimorfizmu jąder hepatocytów i rozrost komórek układu siateczkowo-śródbłonkowego, zmiany ultrastruktury hepatocytów, ogniska zwyrodnieniowe cytoplazmy, rozrost gładkiej siatki endoplazmatycznej, obrzęk pojedynczych mitochondriów, pojawienie się olbrzymich mitochondriów z uszkodzonymi grzebieniami i wgłębieniami błony jądrowej; zmiany biochemiczne: niewielkie, zwiększenie aktywności enzymów wskaźnikowych, uszkodzenia wątroby w surowicy krwi; nerki: zwiększenie masy; śledziona: zwiększenie masy; jądra: zwiększenie masy; serce: zwiększenie masy	<i>Sokal i in. 1980</i>
Szczury	8 h/dzień, 5 dni/tydzień	52 000 (20 000)	3 miesiące	wątroba: zwiększenie masy, przerost hepatocytów, wakuolizacja hepatocytów, zwężenie zatok; śledziona: zmniejszenie masy; krew: zmniejszenie liczby leukocytów	<i>Lester i in. 1963</i>
Szczury	7 h/dzień, 5 dni/tydzień	13 000 (5 000)	52 tygodnie	masa ciała: zmniejszenie przyrostu; wątroba: zwiększenie masy, zwyrodnienie wodniczkowe hepatocytów; zmiany biochemiczne: zwiększona zawartość potasu w surowicy, zwiększona zawartość azotu mocznikowego we krwi; nerki: zwiększenie względnej masy, zwyrodnienie nabłonka kanalików nerkowych; śledziona: zwiększenie masy, zwiększenie aktywności krwiotwórczej; serce: zwiększenie masy; układ krwionośny: skrócenie czasu krzepnięcia, wzmożona hematopoeza w śledzionie; układ oddechowy: rozrost nabłonka węchowego, zwiększenie liczby przypadków krwotoków płuc; brak analizy statystycznej	<i>Feron, Kroes 1979; Feron i in. 1979</i>
Szczury	6 h/dzień, 6 dni/tydzień	7 800 (3 000)	12 miesięcy	masa ciała: zmniejszenie przyrostu; wątroba: zwiększenie masy; nerki: zwiększenie masy; śledziona: zwiększenie masy; serce: zwiększenie masy; gonady męskie: zmniejszenie masy, uszkodzenie kanalików nasiennych z cechami zwyrodnienia i martwicy komórek nabłonka plemnikotwórczego	<i>Bi i in. 1985</i>
Myszy	5 h/dzień 5 dni/tydzień	6 500 / 2 500	5 ÷ 6 miesięcy	układ oddechowy: rozrost i przerost komórek rzęskowych i komórek clara oskrzeli, rozrost komórek nabłonka pęcherzykowego, zwyrodnienie komórek przegród pęcherzykowych, u niektórych osobników – okołoskrzelowe i oskrzelowe zapalenie płuc, nadmierne wydzielanie śluzu, mobilizacja makrofagów pęcherzykowych;	<i>Suzuki 1980; Suzuki 1981</i>

cd. tab. 10.

Gatunek zwierząt	Czas i sposób narażenia	Stężenie, mg/m ³ (ppm)	Czas narażenia	Objawy działania	Piśmiennictwo
Myszy	5 h/dzień 5 dni/tydzień	6 500 / 2 500	6 miesięcy	zmiany te obserwowano zarówno po 2, jak i 37 dniach od narażenia, co wskazywało, że nie są one łatwo odwracalne; słabe strony tych badań: mała liczba testowanych zwierząt i brak analizy statystycznej wątroba: rozrost hepatocytów, pobudzenie komórek zatokowych wątroby	<i>Schaffner</i> 1978
Szczury	7 h/dzień 6 dni/tydzień	2 600 / 1 000	2, 3 i 4 miesiące	wątroba: po 4-miesięcznym narażeniu – rozrost komórek Browicza-Kupffera, po 2- i 3-miesięcznym narażeniu – nie stwierdzono zmian strukturalnych; zmiany biochemiczne: zwiększenie zawartości bilirubiny, tłuszczów całkowitych i trójglicerydów oraz aktywności frakcji wątrobowej dehydrogenazy mleczanowej w osoczu krwi wraz z wydłużeniem czasu trwania narażenia	<i>Dura</i> i in. 1979
Szczury	5 h/dzień 5 dni/tydzień	1 300/ 500	10 miesięcy	masa ciała: zmniejszenie przyrostu; wątroba: zwiększenie masy, zmiany histologiczne i ultrastrukturalne (podobne do stwierdzonych o stężeniu 52 000 mg/m ³), obrzmienie hepatocytów, zwyrodnienie hepatocytów, rozrost komórek układu siateczkowo-śródbłonkowego; zmiany biochemiczne: niewielkie zwiększenie aktywności niektórych enzymów wskaźnikowych, uszkodzenia wątroby w surowicy krwi; nerki: zwiększenie masy; śledziona: zwiększenie masy; gonady męskie: uszkodzenie nabłonka plemnikotwórczego, zaburzenie spermatogenezy	<i>Sokal</i> i in. 1983
Szczury	7 h/dzień 5 dni/tydzień	1 300 / 500	4,5 miesiąca	wątroba: zwiększenie masy, przyćmienie mięszone centralnej strefy zrazików, zwyrodnienie kropelkowo-szkliste hepatocytów; nerki: zwyrodnienie nabłonka kanalików, nacieki śródmiąższowe	<i>Torkelson</i> i in. 1961
Szczury, świnki morskie, króliki	7 h/dzień 5 dni/tydzień	520 / 198	6 miesięcy	wątroba: zwiększenie masy (u szczurów), zwyrodnienie hepatocytów centralnej strefy zrazików (u samców szczurów), martwica okołoportalna oraz odczynowe zapalenie (u samic królików)	<i>Torkelson</i> i in. 1961
Szczury	6 h/dzień 6 dni/tydzień	260 / 100	12 miesięcy	masa ciała: zmniejszenie przyrostu; wątroba: zwiększenie względnej masy (obserwowano już po 6 miesiącach); serce: zwiększenie masy; gonady męskie: zmniejszenie masy, uszkodzenie kanalików nasiennych z cechami degeneracji i martwicy komórek nabłonka plemnikotwórczego	<i>Bi</i> i in. 1985

cd. tab. 10.

Gatunek zwierząt	Czas i sposób narażenia	Stężenie, mg/m ³ (ppm)	Czas narażenia	Objawy działania	Piśmiennictwo
Szczury, świnki morskie, króliki	7 h/dzień 5 dni/tydzień	260 / 100	6 miesięcy	wątroba: zwiększenie masy (u szczurów)	<i>Torkelson</i> i in. 1961
Szczury	5 h/dzień 5 dni/tydzień	130 / 50	10 miesięcy	masa ciała: zmniejszenie przyrostu; wątroba: zmiany ultrastrukturalne, podobne do tych stwierdzonych w stężeniach: 1 300 i 52 000 mg/m ³ (niewielkiego stopnia stłuszczenie drobnokropelkowe i rozrost retikulum endoplazmatycznego gładkiego); śledziona: zwiększenie masy; serce: zwiększenie masy; zmiany biochemiczne: niewielkie zwiększenie zawartości białka i aktywności fosfatazy zasadowej w surowicy krwi	<i>Sokal</i> i in. 1980
Szczury, świnki morskie, króliki	7 h/dzień 5 dni/tydzień	130 / 50	6 miesięcy	nie stwierdzono zmian integralnych wskaźników toksyczności	<i>Torkelson</i> i in. 1961
Szczury	7 h/dzień 5 dni/tydzień	130 / 50	10 miesięcy	wątroba: zwyrodnienie tłuszczowe i rozrost retikulum endoplazmatycznego gładkiego	<i>Wiśniewska-Knypl</i> i in. 1980
Szczury	6 h/dzień 6 dni/tydzień	26 / 10	12 miesięcy	wątroba: zwiększenie masy; serce: zmniejszenie masy	<i>Bi</i> i in. 1985
Szczury	6 h/dzień 6 dni/tydzień	26 / 10	6 miesięcy	wątroba: zwiększenie względnej masy; serce: zwiększenie względnej masy	<i>Bi</i> i in. 1985
Szczury	5 h/dzień 5 dni/tydzień	13 / 5	10 miesięcy	nie stwierdzono zmian integralnych wskaźników toksyczności	<i>Sokal</i> i in. 1981

Zmiany w wątrobie

W badaniach przeprowadzonych na zwierzętach najlepiej jest udokumentowane działanie hepatotoksyczne chloroetenu (*Bi* i in. 1985; *Dura* i in. 1979; *Feron, Kroes* 1979; *Feron* i in. 1979; *Lester* i in. 1963; *Prodan* i in. 1975; *Schaffner* 1978; *Sokal* i in. 1980; *Torkelson* i in. 1961; *Wiśniewska-Knypl* i in. 1980; *Vianna* 1981). W przeciwieństwie do narażenia ostrego, w warunkach narażenia przewlekłego chloroeten działał hepatotoksycznie już w stosunkowo małym stężeniu – 26 mg/m³ (10 ppm), (*Bi* i in. 1985). Po narażeniu zwierząt na chloroeten o stężeniu 13 mg/m³ (5 ppm) nie obserwowano zmian toksycznych u szczurów przez 10 miesięcy (*Sokal* i in. 1981).

Przewlekłe narażenie powodowało u większości badanych zwierząt powiększenie względnej masy wątroby (*Bi* i in. 1985; *Feron, Kroes* 1979; *Feron* i in. 1979; *Lester* i in. 1963; *Sokal* i in. 1980; *Sokal*

i in. 1981; *Vianna* 1981). Badania histopatologiczne ujawniły: zwłóknienie i stłuszczenie wątroby, ogniska martwicy mięszu, martwicę okołoportalną, zapalenie śródmiąższowe, przyćmienie mięszowe centralnej części zrazików, przerost hepatocytów, obrzmienie hepatocytów ze zwężeniem zatok wątrobowych, rozrost i cechy obrzmienia komórek Kupffera. Badania ultrastruktury hepatocytów wykazały: rozrost gładkiego retikulum endoplazmatycznego, ogniska zwyrodnienia cytoplazmy, obrzęk pojedynczych mitochondriów, zwyrodnienie wodniczkowe hepatocytów (ATSDR 2006). Jednocześnie ze zmianami toksycznymi w wątrobie obserwowano stosunkowo niewielkie zwiększenie aktywności enzymów wskaźnikowych uszkodzenia wątroby w surowicy krwi, przede wszystkim dehydrogenazy mleczanowej i fosfatazy zasadowej (*Dura* i in. 1979).

Wśród badanych zwierząt, szczury wykazywały większą wrażliwość na chloroeten niż psy i świnki morskie. Narażenie zwierząt na chloroeten o stężeniach $260 \div 520 \text{ mg/m}^3$ ($100 \div 200 \text{ ppm}$), które trwało 7 h dziennie, 5 dni w tygodniu przez 6 miesięcy powodowało zwiększenie masy wątroby i niewielkie (odwracalne) zmiany histopatologiczne wątroby u szczurów, nie powodowało jednak zmian w wątrobie u psów i świnek morskich. Zmiany te obserwowano u królików po narażeniu na chloroeten o stężeniu 520 mg/m^3 (200 ppm), (BUA 1992; *Torkelson* i in. 1961).

Popper i in. (1981) porównywali wyniki badań histopatologicznych wątroby gryzoni (*Kandala* i in. 1990) z wynikami biopsji wątroby pracowników przewlekłe narażanych na ten związek. U ludzi i zwierząt obserwowano rozrost i przerost hepatocytów i/lub komórek zatok. Stopień włóknienia wątroby był większy u ludzi niż u zwierząt.

Zmiany w układzie nerwowym

Zwierzęta narażano na chloroeten o dużym stężeniu $78\ 000 \text{ mg/m}^3$ (30000 ppm). Narażenie trwało 4 h dziennie, 5 dni w tygodniu przez 12 miesięcy. W badaniach wykazano osłabioną reakcję na bodźce zewnętrzne i zakłócenie równowagi. Badania histopatologiczne ujawniły: uszkodzenie neuronów, zanik warstwy ziarnistej mózdzku oraz odczynowe nacieki z komórek mikrogleju (*Vianna* 1981). Obserwacje te były potwierdzone również w innych badaniach (*Viola* 1970; *Viola* i in. 1971).

Zmiany w układzie oddechowym

Badania histopatologiczne układu oddechowego u szczurów i myszy narażanych na duże stężenia chloroetanu, tj. $650 \div 78\ 000 \text{ mg/m}^3$ ($250 \div 30\ 000 \text{ ppm}$) przez 6 ÷ 12 miesięcy ujawniły zmiany w układzie oddechowym: rozrost komórek nabłonka węchowego (*Feron, Kroes* 1979; *Feron* i in. 1979), rozrost i przerost komórek nabłonka oskrzelików, wzmożone wydzielanie śluzu, wzmożoną aktywność makrofagów pęcherzykowych, zwiększenie krwotoków płucnych (*Feron, Kroes* 1979; *Feron* i in. 1979) oraz śródmiąższowe zapalenie płuc (*Viola* 1970; *Viola* i in. 1971). Zmiany histopatologiczne w płucach myszy po narażeniu na chloroeten o stężeniu 6500 mg/m^3 (2500 ppm) 5 h dziennie, 5 dni w tygodniu przez 5 ÷ 6 miesięcy, obserwowano zarówno po 2, jak i 37 dniach od narażenia, co wskazywałoby na to, że zmiany te nie były łatwo odwracalne (*Suzuki* 1980; *Suzuki* 1981).

Zmiany w układzie sercowo-naczyniowym

Badania na gryzoniach narażanych inhalacyjnie na duże stężenia chloroetenu ujawniły zmiany w układzie sercowo-naczyniowym tych zwierząt. U szczurów narażanych na chloroeten o stężeniu $78\ 000 \text{ mg/m}^3$ (30000 ppm) 4 h dziennie, 5 dni w tygodniu przez rok obserwowano pogrubienie ścian małych naczyń tętniczych, prowadzące w niektórych przypadkach do zamknięcia tych naczyń (*Viola* 1970; *Viola* i in. 1971). Natomiast narażenie szczurów na chloroeten o stężeniu $13\ 000 \text{ mg/m}^3$ (5000 ppm) 7 h dziennie, 5 dni w tygodniu przez rok powodowało zwiększenie obszaru zwyrodnienia mięśnia sercowego i pogrubienie ścian naczyń krwionośnych (*Feron, Kroes* 1979). Zwiększenie względnej masy serca obserwowano u szczurów narażanych na chloroeten o stężeniu 26 mg/m^3 (10 ppm) 6 h dziennie, 6 dni w tygodniu przez 6 miesięcy oraz o stężeniu 260 mg/m^3 (100 ppm) 6 h dziennie, 6 dni w tygodniu przez 3 miesiące (*Bi* i in. 1985).

Zmiany w nerkach

Chociaż wpływ przewlekłego narażenia na nerki nie został w pełni udokumentowany, to istnieją dane wskazujące na zwiększenie masy nerek (*Bi* i in. 1985; *Feron* i in. 1979, *Sokala* i in. 1980) oraz ich uszkodzenie (*Feron, Kroes* 1979; *Feron* i in. 1979, *Torkelson* i in. 1961). U szczurów narażanych na chloroeten o stężeniu $1\ 300 \text{ mg/m}^3$ (500 ppm) 7 h dziennie, 5 dni w tygodniu przez 4,5 miesiąca obserwowano zwyrodnienie nabłonka kanalików i zapalenie śródmiąższowe nerek (*Torkelson* i in. 1961).

Zmiany we krwi

U gryzoni przewlekłe narażanych inhalacyjnie na duże stężenia chloroetenu obserwowano: zwiększenie zasadochłonnej ziarnistości w erytrocytach (*Kudo* i in. 1990), zmniejszenie liczby leukocytów (*Lester* i in. 1963), wzmożoną hematopoezę w śledzionie (*Feron, Kroes* 1979; *Feron* i in. 1979), zanik czerwonej miazgi w śledzionie (*Prodan* i in. 1975), zwiększenie masy śledziony (*Bi* i in. 1985, *Feron, Kroes* 1979; *Feron* i in. 1979, *Sokal* i in. 1980) oraz zaburzenia w krzepliwości krwi (*Mastromatteo* i in. 1960).

Zmiany w kościach szkieletu i w skórze

U szczurów narażanych na chloroeten o stężeniu $78\ 000 \text{ mg/m}^3$ (30 000 ppm) 4 h dziennie, 5 dni

w tygodniu przez 12 miesięcy obserwowano: zmiany w kościach szkieletu, hyperkeratozę, obrzęk i zwyrodnienie naskórka oraz fragmentację włókien sprężystych (Vianna 1981; Viola 1970). Natomiast u szczurów narażanych na chloroeten o stężeniu 52 000 mg/m³ (20 000 ppm) 5 h dziennie, 5 dni w tygodniu przez 10 miesięcy nie obserwowano zmian kostnych (Sokala i in. 1980).

Podsumowując dotychczasowe rozważania można stwierdzić, że chloroeten wykazuje działanie hepatotoksyczne u zwierząt w wyniku przewlekłego narażenia inhalacyjnego już w stosunkowo małych

stężeniach 26 ÷ 130 mg/m³ (10 ÷ 50 ppm), powodując: zwiększenie masy wątroby, zwyrodnienie tłuszczowe i rozrost retikulum endoplazmatycznego gładkiego. Natomiast w bardzo dużych stężeniach, oprócz wyżej wymienionych zmian, chloroeten powodował: stłuszczenie i włóknienie wątroby, zapalenie śródmiąższowe wątroby, rozrost komórek Kupffera i inne. Przewlekłe narażenie na duże stężenia powodowało ponadto zmiany w układzie: nerwowym, oddechowym i sercowo-naczyniowym. Obserwowano również zmiany w: nerkach, kościach szkieletu, skórze oraz we krwi.

ODLEGŁE SKUTKI DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

Działanie genotoksyczne i mutagenne

Badania w warunkach in vitro

W tabeli 11. przedstawiono wyniki badań działania mutagennego i genotoksycznego chloroetenu przeprowadzonych w warunkach in vitro.

Tabela 11.
Działanie mutagenne/genotoksyczne chloroetenu w warunkach in vitro (ATSDR 2006)

Rodzaj testu	Organizm lub linia komórkowa	Wynik doświadczenia		Piśmiennictwo
		z aktywacją metaboliczną	bez aktywacji metabolicznej	
Mutacje powrotne	<i>Salmonella</i> Typhimurium	+	-	Rannug i in. 1974
		+	+	Bartsch i in. 1975; 1976
		+	+	Andrews i in. 1976
		+	+	Simmon i in. 1977
		nie testowano	-	Elmore i in. 1976
		+	+	Poncelet i in. 1980
		+	+	Meester i in. 1980
		+	+	Victorin, Stahlberg 1988
		+	nie testowano	McCann i in. 1975
+	+	Rannug i in. 1976		
Mutacje powrotne typu zastępowania par zasad	<i>Salmonella</i> Typhimurium TA100, TA1535	+	+	duPont 1992a; 1992b
		+	nie testowano	Malaveille i in. 1975
Mutacje powrotne typu zmiany fazy odczytu	<i>Salmonella</i> Typhimurium TA98, TA1537, TA1538 <i>Escherichia coli</i>	-	-	duPont 1992a; 1992b
		nie dotyczy	+	Jacobsen i in. 1989
Mutacja powodująca zmianę bądź utratę aktywności białka (<i>forward mutation</i>)	<i>Schizosaccharomyces pombe</i>	-	+	Loprieno i in. 1977
Konwersja genowa	Komórki jajnika chomika chińskiego	nie dotyczy	+	Huberman i in. 1975
		+	nie testowano	Drevon i in. 1979
		+	-	duPont 1992c

cd. tab. 11.

Rodzaj testu	Organizm lub linia komórkowa	Wynik doświadczenia		Piśmiennictwo
		z aktywacją metaboliczną	bez aktywacji metabolicznej	
Naprawa uszkodzenia DNA	<i>Bacillus subtilis</i>	nie testowano	–	<i>Elmore i in. 1976</i>
Tworzenie adduktów RNA	Mikrosomy wątroby szczurów	nie dotyczy	+	<i>Laib, Bolt 1977</i>
Hamowanie syntezy DNA	QT6 (komórki ptaków)	nie dotyczy	+	<i>Kandala i in. 1990</i>

Objaśnienia:

Wyniki: (+) dodatni; (–) ujemny.

Analiza przedstawionych danych wskazuje na genotoksyczne/mutagenne działanie chloroetenu w warunkach *in vitro*. U *Salmonella Typhimurium* aktywność mutagenną stwierdzono zarówno w testach z zastosowaniem, jak i bez udziału frakcji mikrosomalnej S-9, przy czym działanie to w obecności egzogenego systemu metabolizującego było znacznie silniejsze. Mutacje powrotne u *Salmonella Typhimurium* bez aktywacji metabolicznej obserwowano jedynie w przypadku bardzo dużego stężenia – 520 000 mg/m³ (200000 ppm), (*Bartsch i in. 1979*).

W komórkach drożdży *Saccharomyces pombe* i *S. cerevisiae* obserwowano zwiększenie częstości występowania mutacji jedynie w następstwie aktywacji metabolicznej (*Loprieno i in. 1977*). Także w komórkach chomików chińskich V79, narażanych na stężenia chloroetenu wynoszące: 130 000; 260 000; 520 000; 780 000 mg/m³ (50 000; 100 000; 200 000; 300 000 ppm), mutacje pierwotne obserwowano dopiero po aktywacji metabolicznej (*Drevon, Kuroki 1979; duPont 1992c*). Natomiast w komórkach jagnika chomika chińskiego V79 działanie mu-

tagenne chloroetenu obserwowano bez udziału aktywacji metabolicznej (*Huberman i in. 1975*).

W badaniach na *Drosophila melanogaster* istotne zwiększenie częstości recesywnych mutacji letalnych, związanych z płcią, stwierdzono w pierwszym i w drugim pokoleniu po narażeniu na chloroeten o stężeniach 26 000 ÷ 520 000 mg/m³ (10 000 ÷ 200 000 ppm), (*Magnusson, Ramel 1978*). Częstość występowania mutacji letalnych u *D. melanogaster* zwiększała się wraz ze wzrostem poziomu i czasu trwania narażenia (*Verburgt, Vogel 1977*). Najmniejsze stężenie chloroetenu, przy którym obserwowano mutacje, wynosiło 2 180 mg/m³ (839 ppm) w przypadku 2-dniowego narażenia i 80 mg/m³ (31 ppm) w przypadku 17-dniowego narażenia.

Badania w warunkach *in vivo*

Wyniki badań dotyczących działania genotoksycznego chloroetenu w warunkach *in vivo* na zwierzętach doświadczalnych przedstawiono w tabeli 12.

Tabela 12.

Wyniki testów genotoksycznego działania chloroetenu w warunkach *in vivo* (ATSDR 2006)

Gatunek zwierząt	Rodzaj testu	Wynik	Piśmiennictwo
Mysz	test mikrojądrowy, test dominujących mutacji letalnych	+	<i>Richardson i in. 1983</i>
		–	<i>Anderson i in. 1976</i>
Szczur	test dominujących mutacji letalnych	–	<i>Short i in. 1977</i>
		–	<i>Anderson i in. 1976</i>
		–	<i>Purchase i in. 1975</i>
Szczur	testy aberracji chromosomowych	+	<i>Anderson, Richardson 1981</i>
Chomik chiński	testy aberracji chromosomowych test wymiany chromatyd siostrzanych	+	<i>Basler, Rohrborn 1980</i>
		+	<i>Simues i in. 1991</i>
		+	<i>Basler, Rohrborn 1980</i>

cd. tab. 12.

Gatunek zwierząt	Rodzaj testu	Wynik	Piśmiennictwo
Szczur	testy wykrywające uszkodzenia DNA (alkilacja zasad DNA)	+	<i>Laib</i> i in. 1989
		+	<i>Green, Hathway</i> 1978
		+	<i>Gwinner</i> i in. 1983
		+	<i>Singer</i> i in. 1987
		+	<i>Bolt</i> i in. 1986
		+	<i>Ciroussel</i> i in. 1990
		+	<i>Eberle</i> i in. 1989
Mysz	testy wykrywające uszkodzenia DNA (alkilacja zasad DNA)	+	<i>Osterman-Golkar</i> i in. 1977
	test na wykrywanie adduktów w DNA	+	<i>Fedtke</i> i in. 1990
		+	<i>Ciroussel</i> i in. 1990
		+	<i>Swenberg</i> i in. 1992
		+	<i>Bolt</i> i in. 1986
		+	<i>Morinello</i> i in. 2002a; 2002b
		+	<i>Eberle</i> i in. 1989

Objaśnienia:

Wyniki: (+) dodatni; (-) ujemny.

Aberracje chromosomowe stwierdzono u chomików chińskich (*Basler, Rohrborn* 1980) i szczurów (*Anderson, Richardson* 1981). Znaczne zwiększenie częstości aberracji chromosomowych obserwowano w komórkach rdzenia kręgowego u chomika po narażeniu na chloroeten o stężeniach: 6 400; 12 800; 32 000; 64 000 lub 128 000 mg/m³ (2 462; 4 923; 12 308; 24 615; 49 231 ppm), (*Basler, Rohrborn* 1980; *Sinues* i in. 1991). *Richardson* i in. (1983) obserwowali zwiększenie częstości występowania mikrojąder w komórkach rdzenia kręgowego myszy narażanych na chloroeten o stężeniu 128 000 mg/m³ (49231 ppm) przez 6 h dziennie. W innych badaniach stwierdzono zwiększenie częstości wymiany chromatyd siostrzanych (SCE, ang. *sister chromatid exchange*) u chomików chińskich V79 oraz alkilację zasad DNA u szczurów (*Basler, Rohrborn* 1980; *Bolt* i in.

1986; *Gwinner* i in. 1983; *Laib* i in. 1989, *Singer* i in. 1987) i myszy (*Osterman-Golkar* i in. 1977; *Wallis* i in. 1988).

Nie obserwowano dominujących mutacji letalnych u myszy narażonych na chloroeten o stężeniach: 7 700; 25 600 lub 76 800 mg/m³ (2 961; 9 846; 29 538 ppm) 6 h dziennie przez 5 dni (*Anderson* i in. 1976; *Anderson, Richardson* 1981). Także u szczurów narażanych na chloroeten nie obserwowano dominujących mutacji letalnych (*Short* i in. 1977).

Działanie genotoksyczne u ludzi

Wyniki badań genotoksyczności chloroetenu w warunkach *in vivo* w limfocytach ludzi, zawodowo narażonych na chloroeten, przedstawiono w tabeli 13.

Tabela 13.

Wyniki badań genotoksyczności chloroetenu w warunkach *in vivo* w limfocytach ludzi (ATSDR 2006)

Rodzaj testu	Wynik	Piśmiennictwo
Test wymiany chromatyd siostrzanych	-	<i>Hansteen</i> i in. 1978
	+	<i>Kucerova</i> i in. 1979
	+	<i>Sinues</i> i in. 1991
	+	<i>Fučić</i> i in. 1990
	+	<i>Fučić</i> i in. 1992
	+	<i>Fučić</i> i in. 1995
	+	<i>Fučić</i> i in. 1996a
	+	<i>Fučić</i> i in. 1996b
	+	<i>Zhao</i> i in. 1994
Testy wykrywające uszkodzenia DNA	+	<i>Awara</i> i in. 1998
	+	<i>Du</i> i in. 1995

cd. tab. 13.

Rodzaj testu	Wynik	Piśmiennictwo
Test mikrojądrowy	+	<i>Fučić</i> i in. 1990
	+	<i>Garaj-Vrhovac</i> i in. 1990
	+	<i>Sinues</i> i in. 1991
	+	<i>Vaglenov</i> i in. 1999
Testy aberracji chromosomowych	+	<i>Hansteen</i> i in. 1978
	+	<i>Kucerova</i> i in. 1979
	+	<i>Purchase</i> i in. 1978
	+	<i>Ducatman</i> i in. 1975
	+	<i>Anderson</i> i in. 1980; 1981
	+	<i>Fučić</i> i in. 1990
	+	<i>Fučić</i> i in. 1995
	+	<i>Fučić</i> i in. 1996a
	+	<i>Funes-Craviato</i> i in. 1975
	+	<i>Hrivnak</i> i in. 1990
	+	<i>Garaj-Vrhovac</i> i in. 1990
	+	<i>Anderson</i> 1999
	+	<i>Becker</i> i in. 2001
	+	<i>Hüttner</i> i in. 1998
	+	<i>Hüttner</i> i in. 1999
	+	<i>Hüttner, Nikolowa</i> 1998
	+	<i>Fučić</i> i in. 1992
	+	<i>Vaglenov</i> i in. 1999

Objaśnienia:

Wyniki: (+) dodatni; (-) ujemny.

W limfocytach krwi obwodowej pracowników zawodowo narażonych na chloroeten przez 11 ÷ 15 lat obserwowano zwiększoną częstość występowania aberracji chromosomowych, zwykle typu chromatydowego, ale także typu chromosomowego (tj.: inwersje, ringi, translokacje) oraz zwiększenie: częstości wymian chromatyd siostrzanych (SCE, ang. *sister chromatid exchange*) i częstości występowania mikrojąder w porównaniu do pracowników z grupy referencyjnej (*Fučić* i in. 1990; *Hrivnak* i in. 1990; *Suzuki* 1981; *Sinues* i in. 1991; *Wang* i in. 2010; *Zhao* i in. 1994; *Qiu* i in. 2008). Częstość występowania aberracji chromosomowych w limfocytach krwi obwodowej była najwyższa u operatorów autoklawów, którzy okresowo narażeni byli na bardzo duże stężenia chloroetenu (*Purchase* i in. 1978).

Analiza cytogenetyczna limfocytów krwi obwodowej, pobranej od 43 pracowników narażonych na chloroeten przez średnio 11,2 roku (grupa referencyjna: 22 osoby), wykazała zwiększenie częstości aberracji chromosomowych w grupie pracowników narażonych (*Hrivnak* i in. 1990). W innych badaniach obserwowano istotne zwiększenie częstości aberracji chromosomowych u pracowników narażonych na chloroeten o stężeniu 65 mg/m³ (25 ppm).

Częstość aberracji chromosomowych w przeprowadzonych badaniach uległa zmniejszeniu do poziomu w grupach referencyjnych, gdy wielkość narażenia została zmniejszona do 2,6 mg/m³ (1 ppm), (*Hansteen* i in. 1978). W badaniach *Purchase* i in. (1978) stwierdzono dodatnią korelację pomiędzy częstością aberracji chromosomowych a czasem trwania oraz wielkością narażenia, która w latach 1945-1955 była bardzo duża i wynosiła około 2 600 mg/m³ (1 000 ppm), a od 1975 r. została zmniejszona do około 13 mg/m³ (5 ppm).

Badania kohorty 67 pracowników narażonych na chloroeten o stężeniu około 13 mg/m³ (5 ppm) z okresowym, krótkotrwałym wzrostem do 5 200 mg/m³ (2 000 ppm) ujawniły nieprzypadkowy rozkład pęknięć chromatydowych i bichromatydowych. Stwierdzono istnienie wzdłuż chromosomu wysoce wrażliwych i wysoce odpornych miejsc na działanie chloroetanu i jego metabolitów. Częstość SCE u pracowników narażonych na chloroeten była istotnie większa w porównaniu do robotników z grupy referencyjnej (*Fučić* i in. 1990).

W badaniach *Wang* i in. (2011) stwierdzili zależność typu dawka-odpowiedź między skumulowanym narażeniem (CED, ang. *cumulative exposure*

dose) na chloroeten a uszkodzeniami chromosomów. Wyniki badań ujawniły istotnie większą częstość występowania mikrojąder w grupie narażonej (229 pracowników, vs. grupy referencyjnej 138 osób), która korelowała ze zwiększeniem CED wyrażonym iloczynem stężenia chloroetenu i lat pracy. Liczba osób (%), u których stwierdzono wzrost częstości mikrojąder w zależności od CED wynosiła:

- $0 < \text{CED} \leq 5 \text{ mg/m}^3 \cdot \text{lata pracy}$ – liczba osób = 4 (2,7 %)
- $5 < \text{CED} \leq 20 \text{ mg/m}^3 \cdot \text{lata pracy}$ – liczba osób = 3 (15,0 %)
- $20 < \text{CED} \leq 50 \text{ mg/m}^3 \cdot \text{lata pracy}$ – liczba osób = 8 (25,8 %)
- $50 < \text{CED} \leq 300 \text{ mg/m}^3 \cdot \text{lata pracy}$ – liczba osób = 43 (37,7 %)
- $\text{CED} \geq 300 \text{ mg/m}^3 \cdot \text{lata pracy}$ – liczba osób = 25 (46,3 %).

W innych badaniach, 52 robotników zawodowo narażonych na chloroeten podzielono na dwie grupy (na podstawie wielkości narażenia na ich stanowiskach pracy, 4 tygodnie przed pobraniem próbek krwi). Pierwsza grupa (31 osób) była narażana na chloroeten o stężeniach $3,4 \div 43,4 \text{ mg/m}^3$, a druga grupa (21 osób) była narażana na chloroeten o stężeniach $0,8 \div 19,0 \text{ mg/m}^3$. Grupę referencyjną stanowiło 41 nienarażonych mężczyzn. W limfocytach dwóch badanych grup wykazano zarówno zwiększenie częstości SCE, jak i częstości mikrojąder w limfocytach krwi obwodowej. Częstości SCE i mikrojąder były istotnie większe w grupie narażonej na większe stężenia chloroetenu w porównaniu do robotników z grupy referencyjnej (Sinues i in. 1991).

Badania pokazały, że polimorfizm niektórych genów (np. związanych z metabolizmem lub z procesem apoptozy) wiąże się z regulą z większą wrażliwością na chloroeten i może być krytyczny w procesie kancerogenezy. Zhu i in. (2005) przeprowadzili badania pracowników w Chinach (zakłady polimeryzacji chloroetenu) narażonych na chloroeten. Analizowano związek między polimorfizmem genetycznym enzymów metabolicznych a podatnością genetyczną na uszkodzenia wątroby. Nawet jeśli stężenia chloroetenu były mniejsze od wówczas obowiązujących normatywów higienicznych w Chinach (STEL, ang. *short-term exposure limit* = 30 mg/m^3 do 2002 r.) wykazano istotny wzrost częstości występowania: neurastenii, podrażnienia gardła, nieprawidłowości w obrazie USG wątroby i nieprawidłowości hemoglobiny w grupie narażonej w stosunku

do osób z grupy referencyjnej, a względne ryzyko (RR, ang. *relative risk* 95-procentowy przedział ufności CI) wynosiło odpowiednio: 1,74 ($1,06 \div 2,85$); 1,97 ($1,56 \div 2,48$); 10,69 ($4,38 \div 26,12$) i 2,07 ($1,20 \div 3,57$). Częstość występowania polimorfizmu w obrębie genu CYP2E1 c1c2/c2c2 była istotnie statystycznie skorelowana z uszkodzeniami wątroby (iloraz szans OR, ang. *odds ratio* = 3,29; 95-procentowy CI: $1,51 \div 7,20$, $p < 0,01$). Częstość występowania neurastenii i nieprawidłowości w obrazie ultrasonograficznym wątroby znacznie zwiększała się wraz ze wzrostem CED. Autorzy uznali, że genotypy enzymów metabolicznych odgrywają ważną rolę w metabolizmie chloroetenu. Polimorfizm cytochromu P450 (CYP2E1), transferazy S-glutationowej (GSTT1) i dehydrogenazy alkoholowej (ADH2) mogą być główną przyczyną nieodporności genetycznej na uszkodzenie wątroby wywołane przez chloroeten. Schindler i in. (2007) uznali, że polimorfizm genetyczny enzymów metabolicznych może prowadzić do wzrostu poziomów reaktywnych związków pośrednich chloroetenu, a tym samym zwiększonego ryzyka wystąpienia mutacji i raka w wyniku narażenia. W badaniach Feng i in. (2017) wykazano istotną statystycznie zależność typu dawka-odpowiedź pomiędzy narażeniem na chloroeten, a uszkodzeniami chromosomów oraz związek między polimorfizmem genetycznym w genach związanych z procesem apoptozy, a częstością występowania mikrojąder w limfocytach krwi obwodowej u pracowników narażonych na działanie chloroetenu w Chinach.

Badania przypadku 78-letniego mężczyzny, który przez 6 lat w latach 1961-1966 pracował jako operator autoklawów (CED: $10660 \text{ mg/m}^3 \cdot \text{lata pracy}$; 4100 ppm · lata pracy; największe stężenie: $1950 \text{ mg/m}^3/\text{rok}$, 750 ppm/rok), ujawniły występowanie HHC i ASL bez marskości wątroby i z wykluczeniem wszystkich innych znanych czynników ryzyka przewlekłej choroby wątroby. Pacjent zmarł w 2014 r. Badania histologiczne HHC i otaczającej go tkanki wątrobowej wykazały powstawanie mikrojąder. W genie KRAS G12D ASL wykazano obecność mutacji, co jest uważane za charakterystyczne działanie chloroetenu. Niniejszy przypadek wskazuje na genotoksyczny mechanizm powstawania zarówno HHC, jak i ASL (Guido i in. 2016).

Działanie embriotoksyczne, teratogenne oraz wpływ na rozrodczość

Badania na ludziach

Doniesienia o skutkach zdrowotnych zawodowego narażenia na chloroeten sugerują, że związek ten może wpływać na rozrodczość zarówno kobiet (Bao i in. 1988; Makarov i in. 1984), jak i mężczyzn (Makarov 1984; Walker 1976). U kobiet narażanych na chloroeten o stężeniu $0,5 \div 340 \text{ mg/m}^3$ obserwowano: zaburzenia cyklu miesięczkowego, zwiększenie liczby przypadków obrzęków i nadciśnienia krwi u ciężarnych kobiet (Bao i in. 1988). U $20 \div 35\%$ badanych mężczyzn stwierdzono zmniejszoną potencję seksualną (Suciu i in. 1975; Veltman i in. 1975, Walker 1976), u 8% – zmniejszenie poziomu androgenów we krwi (Walker 1976). W przeprowadzonych badaniach na 534 mężczyznach zawodowo narażonych na chloroeten i ich żony), nie stwierdzono znaczącego związku pomiędzy samoistnymi poronieniami a narażeniem ojców na chloroeten (z uwzględnieniem czynników zakłócających), (Mur i in. 1992). Natomiast w innych badaniach (Infante i in. 1976a; 1976b) ryzyko poronień u żon pracowników narażonych na chloroeten było większe w porównaniu do osób z grupy referencyjnej. Największe ryzyko dotyczyło kobiet, których mężowie ukończyli 30. rok życia (20% w grupie narażonej, $5,3\%$ w grupie referencyjnej).

W starszych opracowaniach u potomstwa osób zawodowo narażonych na chloroeten i/lub zamieszkujących w pobliżu zakładów produkujących chloroeten/PVC, stwierdzono statystycznie istotne zwiększenie częstości wad wrodzonych (Edmonds i in. 1978; Infante 1976a; Rosenman i in. 1989; Thériault i in. 1983). Wady rozwojowe dotyczyły głównie: ośrodkowego układu nerwowego, górnej części przewodu pokarmowego i stóp układu mięśniowo-szkieletowego i układu moczowo-płciowego (Infante 1976a; 1976b; Thériault i in. 1983). Stwierdzono sezonową zmienność liczby wad wrodzonych u potomstwa osób zamieszkujących tereny w pobliżu zakładów chloroeten/PVC związaną z sezonową zmiennością wielkości emisji (Thériault i in. 1983). Inne wyniki badań, które dotyczyły wad u potomstwa osób mieszkających w pobliżu dwóch zakładów chloroetenu w New Jersey w USA, urodzonych w latach 1977-1980, wskazują na prawdopodobny związek przyczynowo-skutkowy między częstością wad ośrodkowego układu nerwowego

a odległością od źródła zanieczyszczeń i ilością emitowanego chloroetenu. Wskaźniki częstości wad rozwojowych były większe u dzieci, których rodzice mieszkali w bliższej odległości od źródeł emisji chloroetenu (Rosenman i in. 1989). Wyniki przedstawionych badań zostały uznane za niejednoznaczne ze względu na małą liczbę badanych osób oraz błędy metodyczne.

Badania na zwierzętach doświadczalnych

Sokal i in. (1980) obserwowali większą częstość uszkodzeń nabłonka plemnikotwórczego i zaburzeń spermatogenezy u szczurów narażanych na chloroeten o stężeniu 1300 mg/m^3 (500 ppm) 5 h dziennie, 5 dni w tygodniu przez 10 miesięcy. U szczurów narażanych na chloroeten o stężeniu 260 mg/m^3 (100 ppm) przez 6 h dziennie, 6 dni w tygodniu przez 12 miesięcy ujawniono znaczne zmniejszenie liczby spermatocytów. Nie stwierdzono zmian w narządach rozrodczych u szczurów narażanych na chloroeten w stężeniu 26 mg/m^3 (10 ppm), (Bi i in. 1985). Badania Short i in. (1977) wskazują na zmniejszenie płodności samców szczurów narażanych na chloroeten o stężeniu 650 mg/m^3 (250 ppm) przez 6 h dziennie, 5 dni w tygodniu przez 11 tygodni.

Badania wykazały, że chloroeten indukuje wady rozwojowe u potomstwa w stężeniach toksycznych dla matek. John i in. (1977, 1981) narażali szczury i króliki na chloroeten o stężeniach: 0; 1300 i 6500 mg/m^3 (0; 500 i 2 500 ppm), a myszy o stężeniach: 0; 130 i 1300 mg/m^3 (0, 50 i 500 ppm) w okresie organogenezy. Stwierdzono, że gatunkiem najbardziej wrażliwym (z badanych) były myszy. U myszy narażanych na chloroeten o stężeniu 1300 mg/m^3 (500 ppm), toksyczność matczyzna przejawiała się: mniejszym dobowym spożyciem paszy, zmniejszeniem przyrostów masy ciała i zwiększoną liczbą padnięć. U płodów samic narażanych na chloroeten o stężeniu 1300 mg/m^3 (500 ppm) odnotowano opóźnienie procesu kostnienia. U szczurów narażanych na chloroeten o stężeniu 1300 mg/m^3 (500 ppm) obserwowano: zmniejszenie przyrostów masy ciała matek, zmniejszenie masy płodów i wyrostki rzekome kręgow łędźwiowych (ang. *vertebral lumbar spurt*). Jedynym skutkiem obserwowanym u matek narażanych na związek o stężeniu 6500 mg/m^3 (2 500 ppm) było mniejsze dobowe spożycie paszy, a u płodów – opóźnienie procesu kostnienia. Powyższych skutków nie obserwowano u królików narażanych na chloroeten o stężeniu 6500 mg/m^3

(2 500 ppm). Ponieważ grupa narażana o stężeniu 6 500 mg/m³ (2 500 ppm) była mniej liczna niż ta narażana o stężeniu 1 300 mg/m³ (500 ppm), (5 vs 20) było niemożliwe wyciągnięcie jednoznacznych wniosków odnośnie do zależności typu dawka-odpowiedź.

Thornton i in. (2002) badali działanie embriotoksyczne i fetotoksyczne chloroetenu u szczurów narażanych inhalacyjnie na związek. Samice szczurów Sprague-Dawley narażano na chloroeten o stężeniach: 0; 26; 260 i 2 860 mg/m³ (0; 10; 100 i 1100 ppm) 6 h dziennie przez okres od 6. ÷ 19. dnia ciąży. Nie stwierdzono działania embrio- i fetotoksycznego (liczba implantacji, masa płodu, opóźnienie rozwoju). Chloroeten powodował zmniejszenie przyrostu masy ciała matek narażanych na chloroeten o wszystkich stężeniach, jednakże nie stwierdzono różnic w wielkości spożycia paszy, zmian klinicznych ani zmian patologicznych podczas autopsji, stwierdzono natomiast zwiększenie względnej masy wątroby i nerek.

Ciężarnym myszom w 6. dniu ciąży wstrzyknięto dootrzewnowo chloroeten w dawkach: 200; 400 i 600 mg/kg mc., a następnie w 10. dniu pobrano zarodki. Wyniki wykazały, że dawki chloroetenu większe niż 400 mg/kg mc. zwiększały częstość występowania wad rozwojowych, zwłaszcza wad cewy nerwowej (Quan i in 2014).

Działanie rakotwórcze

Di Lorenzo i in. (2012) ustalili związek przyczynowo-skutkowy między śmiertelnym przypadkiem ASL a wcześniejszym narażeniem na chloroeten w latach 1968-1979. Narażenie podczas czyszczenia autoklawów oceniono jako średnio duże lub bardzo duże w porównaniu do danych zgłoszonych w tamtych latach przez zakłady w Europie i Stanach Zjednoczonych. Okres latencji trwał około 40 lat. Włoski Urząd INAIL (Włoski Zakład Ubezpieczeń z tytułu wypadków przy pracy) uznał zawodowe pochodzenie tej choroby.

Hozo i in. (2000) opisali dwa przypadki nowotworów wątroby pochodzenia śródbłonkowego u pracowników narażonych na duże stężenia chloroetenu w Chorwacji. U jednego z nich, który pracował przy czyszczeniu autoklawów polimeryzacyjnych w latach 1969-1971 w narażeniu na chloroeten o stężeniach 13 ÷ 260 mg/m³ (5 ÷ 100 ppm), a następnie w latach 1971-1973 (jako brygadzysta) w narażeniu na związek o stężeniu do 2 600 mg/m³ (1000 ppm). W roku 1987 stwierdzono u niego ASL. Natomiast

u drugiego pracownika, który pracował przez 7 lat przy przetwórstwie granulatu PVC w narażeniu na związek o stężeniach 13 ÷ 260 mg/m³ (5 ÷ 100 ppm), stwierdzono obłoniaka (ang. *hemangiopericytoma*) badaniami histologicznymi.

Wyniki badań epidemiologicznych dotyczących działania rakotwórczego chloroetenu przedstawiono w rozdziale „Badania epidemiologiczne”, natomiast skutki działania rakotwórczego u zwierząt doświadczalnych w rozdziale „Działanie toksyczne na zwierzęta/Toksyczność podprzewlekła i przewlekła”.

Istnieją silne dowody na działanie rakotwórcze chloroetenu na wątrobę, ograniczone dowody dotyczą działania rakotwórczego na: mózg, płuca, tkankę limfatyczną i krwiotwórczą, dobrze udokumentowane badania epidemiologiczne, wskazujące na indukowanie przez chloroeten naczyńkomięsaka wątroby (ASL) i raka wątrobowokomórkowego (HHC). ASL jest bardzo rzadką formą nowotworu złośliwego, wywodzącą się z komórek śródbłonka, należy do grupy mięsaków tkanek miękkich. Najbardziej znanym czynnikiem ryzyka w rozwoju tego nowotworu jest narażenie zawodowe na chloroeten. Natomiast HHC to pospolita forma raka, wywodząca się z hepatocytów, a narażenie na chloroeten może być tylko jednym z wielu czynników ryzyka (np.: wirusowe zapalenie wątroby, nadużywanie alkoholu, palenie papierosów, narażenie na aflatoksyny, cukrzyca, rzadkie zespoły metaboliczne i uwarunkowania genetyczne). Włoscy badacze Dragani, Zocchetti (2008) w wyniku metaanalizy istniejących badań epidemiologicznych uznali, że rozwój HHC w wyniku narażenia na chloroeten nie jest jednoznaczny i wymaga dalszych badań epidemiologicznych i badań na modelach zwierzęcych. Na podstawie analizy istniejących badań epidemiologicznych uznano, że zwiększenie ryzyka HHC w wyniku narażenia na chloroeten nie jest przekonywujące (Sherman 2009). Odmienne stanowisko zajmuje Międzynarodowa Agencja Badań nad Rakiem (IARC 1974; 1979; 1987; 2008; 2012). Eksperti IARC po przeanalizowaniu istniejących danych, w tym także z ostatnich lat potwierdzili, że istnieją wystarczające dowody, aby uznać, że chloroeten stanowi czynnik ryzyka HHC.

Międzynarodowa Agencja Badań nad Rakiem zaklasyfikowała chloroeten do grupy 1. czynników rakotwórczych (wystarczający dowód działania rakotwórczego u ludzi). Ocena taka oznacza uznanie przez Grupę Roboczą IARC istnienia związku przyczynowo-skutkowego pomiędzy narażeniem na

chloroeten a rozwojem ASL i HHC u ludzi. Uznano, że istnieją silne dowody na to, że chloroeten jest kancerogenem genotoksycznym, a jego rakotwórczość wynika z kancerogenności metabolitów. Chloroeten został uznany za czynnik bezprogowy, czyli taki, dla którego nie można określić bezpiecznego stężenia niepowodującego skutków rakotwórczych. Oznacza to, że każde narażenie na ten czynnik niesie możliwość wywoływania nowotworów.

W Polsce, podobnie jak w Unii Europejskiej, chloroeten uznano za substancję rakotwórczą kategorii zagrożenia 1.A.

W tabeli 14. przedstawiono ocenę działania rakotwórczego chloroetenu dokonaną przez wiodące organizacje międzynarodowe.

Tabela 14.
Ocena działania rakotwórczego chloroetenu (ACGIH 2015; DFG 2016; EPA 2000; IARC 2012 ; NIOSH 2010)

Organizacja	Grupa/kategoria rakotwórczości	Opis
Unia Europejska	kategoria zagrożenia 1.A	ma potencjalne działanie rakotwórcze na ludzi, przy czym dowody przemawiające za daną klasyfikacją opierają się przede wszystkim na danych dotyczących ludzi
IARC	kategoria zagrożenia 1., substancja o działaniu rakotwórczym na ludzi	kategoria jest stosowana jedynie wtedy, kiedy istnieją wystarczające dowody działania rakotwórczego na ludzi; w przypadku chloroetenu Agencja uznała, że istnieją wystarczające dowody działania rakotwórczego tego związku u ludzi i zwierząt doświadczalnych
DFG	kategoria zagrożenia 1.	kategoria dotyczy substancji, które powodują raka u człowieka i substancji, co do których przyjmuje się, że znacząco wpływają na ryzyko wystąpienia raka; badania epidemiologiczne dostarczają wystarczających dowodów na pozytywny związek przyczynowo-skutkowy między narażeniem ludzi a wystąpieniem raka
ACGIH	grupa A1., czynnik o potwierdzonym działaniu rakotwórczym na ludzi	kategoria dotyczy substancji wykazujących działanie rakotwórcze na ludzi potwierdzone dowodami pochodzącymi z badań epidemiologicznych
EPA	kategoria zagrożenia A, czynnik o potwierdzonym działaniu rakotwórczym na ludzi	kategoria dotyczy substancji w przypadku których istnieją wystarczające dowody, aby stwierdzić, że może powodować raka u ludzi
NIOSH	Ca, potencjalny kancerogen zawodowy	kategoria dotyczy substancji lub mieszanin substancji, które powodują zwiększenie zachorowalności na łagodne lub złośliwe nowotwory lub istotne skrócenie okresu latencji pomiędzy narażeniem a wystąpieniem nowotworów u ludzi albo u jednego lub więcej gatunków ssaków, w wyniku narażenia drogą: oralną, oddechową lub przez skórę, lub jakiegokolwiek innego narażenia, które powoduje indukcję nowotworów w miejscu innym niż miejsce podania; definicja ta obejmuje także każdą substancję, która jest metabolizowana przez ssaka do jednego lub więcej potencjalnych kancerogenów zawodowych; w celach profilaktycznych NIOSH zaleca, aby narażenie zawodowe na kancerogeny było ograniczone do najmniejszego stężenia; w celu maksymalnej obrony przed kancerogenem zaleca się stosowanie respiratorów, jako najbardziej niezawodnych ochron dróg oddechowych

cd. tab. 14.

Organizacja	Grupa/kategoria rakotwórczości	Opis
OSHA	Ca, kancerogen	narażenie zawodowe na te substancje powinno być kontrolowane przez niezbędny nadzór techniczny, czynności zawodowe powinny być wykonywane prawidłowo, a robotnicy wyposażeni w ochrony osobiste z respiratorami włącznie
NTP	R	kategoria dotyczy substancji o działaniu rakotwórczym u człowieka

TOKSYKOKINETYKA

Wchłanianie

Chloroeten wchłania się do organizmu drogą oddechową i pokarmową oraz w niewielkim stopniu przez skórę. Droga oddechowa jest główną drogą wchłaniania tego związku w warunkach narażenia zawodowego.

Wchłanianie drogą oddechową

Wyniki badań na zwierzętach wskazują, że chloroeten bardzo szybko jest wchłaniany przez drogi oddechowe do krwiobiegu. W badaniach na szczurach obecność radioaktywności ^{14}C -chloroetenu w: wątrobie, nerkach i przewodzie pokarmowym, stwierdzono już po 10 min od rozpoczęcia narażenia na stężenie 52 000 mg chloroetenu/m³. Równowaga między stężeniem chloroetenu w powietrzu i stężeniem tego monomeru w organizmie jest osiągnięta w czasie nieprzekraczającym 30 minut (Jędrychowski, Chmielnicka 1985).

Wchłanianie drogą pokarmową

Badania na szczurach wykazały, że wchłanianie chloroetenu z przewodu pokarmowego następuje bardzo szybko i praktycznie całkowicie. Maksymalne stężenie we krwi osiągnięte jest już po 10 ÷ 20 minutach od podania wodnych lub olejowych roztworów tego związku, a rodzaj rozpuszczalnika nie miał wpływu na szybkość wchłaniania (Jędrychowski, Chmielnicka 1985).

Wchłanianie przez skórę

Na podstawie wyników badań przeprowadzonych na zwierzętach doświadczalnych wykazano, że wchłanianie chloroetenu przez skórę jest niewielkie.

U dwóch małp narażanych na chloroeten o stężeniu 2 080 lub 18 200 mg/m³ przez 2 lub 2,5 h ilość wchłoniętego chloroetenu stanowiła odpowiednio – 0,031 i 0,023% (Jędrychowski, Chmielnicka 1985).

W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono danych ilościowych dotyczących wchłaniania tego związku przez skórę u ludzi.

Rozmieszczenie w ustroju

W czasie narażenia inhalacyjnego stężenie chloroetenu we krwi wzrasta szybko do ustalenia się pewnego poziomu, na którym utrzymuje się przez cały okres narażenia, aż do jego zakończenia. Po zakończeniu narażenia poziom chloroetenu we krwi gwałtownie się zmniejsza. Na podstawie wyników badań doświadczalnych przeprowadzonych na szczurach wykazano, że wielkość całkowitej retencji chloroetenu u zwierząt jest stosunkowo mała na skutek jego szybkiego metabolizmu i wydalania, przy czym narządem o największej zawartości chloroetenu lub jego metabolitów jest wątroba (Jędrychowski, Chmielnicka 1985). W badaniach na ochotnikach narażanych inhalacyjnie na chloroeten o stężeniach: 60; 30; 15 lub 7,5 mg/m³ przez 6 h wielkość retencji chloroetenu w płucach nie zależała od stężenia i osiągnęła największą wartość 46% w pierwszych 15 minutach narażenia (Krajewski i in. 1980).

Po podaniu dożołądkowym chloroetenu w oleju kukurydzianym (w dawkach od 0,05 ÷ 100 mg/kg mc.), stężenia chloroetenu w wątrobie były od 2 do 5 razy większe niż w innych tkankach (tj.: skóra, osocze, mięśnie, płuca, tkanka tłuszczowa, szkielet), (ATSDR 2006).

Metabolizm

W warunkach narażenia inhalacyjnego szczurów na małe stężenie chloroetanu 26 mg/m^3 (10 ppm), związek ten ulegał prawie całkowicie przemianie metabolicznej (98,4% wchłoniętej dawki), w przypadku narażenia na bardzo duże stężenie $1\ 300 \text{ mg/m}^3$ (500 ppm) metabolizm był znacznie mniej wydajny i wynosił 44,5% wchłoniętej dawki (Watanabe i in. 1978a; 1978b). Jeszcze większe różnice w wydajności metabolizmu chloroetenu w zależności od wielkości dawki dotyczyły narażenia drogą pokarmową. Stwierdzono, że częstość występowania nowotworów wątroby u szczurów oraz wydajność wiązania się metabolitów chloroetenu z białkami w wątrobie były proporcjonalne nie do stężenia chloroetenu, a do ilości zmetabolizowanego związku.

Chloroeten jest metabolizowany w wątrobie przy udziale cytochromu P450. Pierwotnym produktem utleniania chloroetenu przez ten cytochrom jest tlenek chloroetyleny (CEO). Jest to związek wysoce nietrwały, szybko ulega przegrupowaniu do aldehydu chlorooctowego (CAA) oraz hydrolizie do aldehydu glikolowego, który ulega dalszej przemianie poprzez kwas glikolowy do utworzenia CO_2 . CEO i CAA są uważane za najbardziej reaktywne produkty przemiany metabolicznej chloroetenu – czynniki odpowiedzialne za genotoksyczność związku. Proces ich detoksykacji zachodzi w wątrobie i polega na ich sprzęganiu z glutationem (GSH) przy udziale cytoplazmatycznej S-transferazy GSH (aldehyd chlorooctowy i kwas chlorooctowy) i mikrosomalnej S-transferazy GSH (tlenek chloroetyleny). W wyniku dalszych przemian produktów sprzęgania: tlenku chloroetyleny, aldehydu chlorooctowego i kwasu chlorooctowego z GSH, powstają metabolity wydalane z moczem.

Na podstawie przeprowadzonych badań na szczurach wynika, że w małych stężeniach $130 \div 273 \text{ mg/m}^3$ (50 – 105 ppm) główna droga przemian chloroetanu prowadzi przez kolejne oksydacje do: chloroetanolu, aldehydu chlorooctowego i kwasu chlorooctowego, przy udziale dehydrogenazy alkoholowej. W większych stężeniach $> 520 \text{ mg/m}^3$ ($> 198 \text{ ppm}$) następuje epoksydacja chloroetenu z udziałem mikrosomalnych monooksygenaz, prowadząca do powstania epoksydu chloroetyleny. Metabolizm chloroetenu przebiega zgodnie z reakcją pierwszego rzędu tylko w zakresie małych stężeń, przy stężeniach większych ulega wysyceniu (ATSDR 2006; Jędrychowski, Chmielnicka 1985).

Wydalanie

Na podstawie wyników badań przeprowadzonych na zwierzętach wykazano, że wydalanie chloroetenu zależy od wielkości wchłoniętej dawki (Watanabe, Gehring 1976; Watanabe i in. 1978a; Watanabe i in. 1976). W przypadku narażenia na małe stężenia, metabolity chloroetenu były wydalane głównie z moczem. W przypadku większych stężeń, po przekroczeniu nasycenia metabolicznego, chloroeten był wydychany w postaci niezmienionej. U szczurów, po narażeniu inhalacyjnym na chloroeten o stężeniu 26 mg/m^3 (10 ppm), stężenie niezmienionego chloroetenu w wydychanym powietrzu wynosiło mniej niż 2% wielkości stężenia ekspozycyjnego, a dla narażenia o stężeniu $13\ 000 \text{ mg/m}^3$ (5 000 ppm) – ponad 50% (Jędrychowski, Chmielnicka 1985). U szczurów okres połowicznego wydalania wynosił $20 \div 30$ minut dla narażenia na chloroeten w zakresie stężeń $26 \div 13\ 000 \text{ mg/m}^3$ ($10 \div 5\ 000 \text{ ppm}$), (Watanabe i in. 1978a; 1978b). W badaniach przeprowadzonych na ochotnikach narażanych inhalacyjnie na chloroeten o stężeniach $15 \div 60 \text{ mg/m}^3$ przez 6 h, 30 minut po zakończeniu narażenia jego stężenie w powietrzu wydychanym gwałtownie spadało i wyniosło około 5% stężenia ekspozycyjnego (Krajewski i in. 1980).

Wydalanie z moczem metabolitów chloroetenu po narażeniu inhalacyjnym przebiegało u szczurów dwufazowo. Półokres wydalania dla szybkiej fazy wynosił około 4,4 h dla narażenia w zakresie stężeń $26 \div 13\ 000 \text{ mg/m}^3$ ($10 \div 5\ 000 \text{ ppm}$). Druga faza (wolna) stanowiła mniej niż 3% ogólnej ilości metabolitów chloroetenu wydalanych z moczem, nie oznaczono czasu trwania tej fazy (Watanabe i in. 1978a).

Do metabolitów chloroetenu wydalanych z moczem szczurów głównie należą: kwas tiodiglikolowy, N-acetylo-S-(2-hydroksyetylo)-cysteina oraz niezidentyfikowany związek. U szczurów proporcje tych metabolitów były stałe, niezależnie od wielkości narażenia (Watanabe i in. 1978a; 1978b). W moczach ludzi narażanych inhalacyjnie na chloroeten stwierdzono obecność kwasu tiodiglikolowego i kwasu hydroksyetylmerkapturowego (Heger i in. 1982).

MECHANIZM DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

Działanie toksyczne chloroetenu przypisuje się jego reaktywnym metabolitom, tlenkowi chloroetyleny (CEO) i aldehydowi chlorooctowemu (CAA), które mogą wiązać się kowalencyjnie z kwasami nukleinowymi i białkami. W wyniku reakcji z kwasami nukleinowymi CEO i CAA tworzą etenopochodne oraz wiązania krzyżowe. Wśród adduktów zasad DNA, powstałych w wyniku działania chloroetenu, można wyróżnić: 7-(2-oksoetylo)guaninę (7oeG), $N^2,3$ -etenoguaninę ($N^2,3$ -εG), $3,N^4$ -etenocytozynę ($3,N^4$ εC, εC) oraz $1,N^6$ -etenoadeninę ($1,N^6$ εA, εA), (Krowisz 2010; Mroczkowska-Słupska, Kuśmierk 1994;).

Powstawanie zalkilowanych zasad kwasów nukleinowych uważa się za podstawę działania mutagennego i rakotwórczego chloroetenu, przy czym re-

aktywność chemiczna i biologiczna tlenku chloroetyleny jest znacznie większa niż aldehydu chlorooctowego, ale nie jest on stabilny w roztworze wodnym i ulega rozkładowi. Aldehyd chlorooctowy natomiast, chociaż mniej reaktywny, jest związkiem stabilnym w fazie wodnej, co pozwala na jego migrację z wątroby do innych tkanek. Udowodniono, że reaktywne metabolity chloroetenu są w stanie przeniknąć przez błony komórkowe, zachowując swe właściwości alkilujące, co zgodne jest z hipotezą, według której przemiana metaboliczna chloroetenu do jego rakotwórczych metabolitów zachodzi w hepatocytach, skąd metabolity wydostają się i działają na sąsiednie komórki śródbłonna, indukując naczyńniakomięsaka (Jędrychowski, Chmielnicka 1985).

DZIAŁANIE ŁĄCZNE

Chloroeten – alkohol etylowy

Grupy ciężarnych myszy CF-1, szczurów Sprague-Dawley i białych królików nowozelandzkich narażano na chloroeten o stężeniu $1\ 300\ \text{mg}/\text{m}^3$ (500 ppm) przez 7 h dziennie w okresie organogenezy. Następnie inne grupy myszy były podobnie narażone na działanie chloroetenu o stężeniu $130\ \text{mg}/\text{m}^3$ (50 ppm), a szczury i króliki były narażone na stężenie $6500\ \text{mg}/\text{m}^3$ (2500 ppm). Podczas gdy obserwowano toksyczność matczyną, nie wykazano działania toksycznego na rozwój zarodków i płodów u żadnego z trzech gatunków w badanych stężeniach. Jednoczesne narażenie inhalacyjne ciężarnych zwierząt na chloroeten plus podawanie 15% etanolu w wodzie pitnej powodowało toksyczne skutki większe niż te obserwowane u wszystkich trzech gatunków przy narażeniu na działanie samego chloroetenu. Skutki toksyczne dla płodu były podobne do tych opisanych dla trzech gatunków po podaniu etanolu bez narażenia na chloroeten (John i in 1981). U szczurów jednoczesne długotrwałe podawanie alkoholu etylowego i jednoczesne narażenie na chloroeten powodowały zwiększenie częstości nowotworów wątroby i innych tkanek w porównaniu do zwierząt narażanych tylko na chloroeten (Radike 1981).

Chloroeten – octan winylu

Chloroeten i octan winylu działały addytywnie w warunkach narażenia ostrego u zwierząt doświadczalnych (w oparciu o kryteria śmiertelności, działanie drażniące na drogi oddechowe oraz działanie neurotoksyczne). W badaniach na szczurach, które narażono na chloroeten o stężeniu $200\ \text{mg}/\text{m}^3$, octan winylu o stężeniu $100\ \text{mg}/\text{m}^3$ i ich mieszaninę ($200\ \text{mg}$ chloroetenu/ m^3 , $100\ \text{mg}$ octanu winylu/ m^3) 5 h dziennie, 5 dni w tygodniu przez 10 miesięcy wykazano, że w tych warunkach narażenia oba związki działały niezależnie od siebie (Sokal i in. 1981).

Chloroeten – fenol

Badano toksyczność mieszaniny chloroetenu i fenolu w powietrzu (obie substancje wchodzi w skład tworzyw sztucznych). Doświadczenie przeprowadzono na 4 grupach białych szczurów – samców szczepu Wistar. Liczebność grup narażonych wynosiła po 18 osobników, a grupy kontrolnej – 30 osobników. Chloroeten o stężeniu $1\ \text{mg}/\text{m}^3$ zmniejszał sprawność ośrodkowego układu nerwowego i wydłużał czas krzepnięcia krwi, natomiast fenol w tym stężeniu zmniejszał sprawność ośrodkowego układu nerwowego. Mieszanina obu substancji o stężeniu $1\ \text{mg}/\text{m}^3$ podawana drogą oddechową nie wywoływała u szczurów zmian w żadnym z zastosowanych

testów. Wyniki badań świadczą, że obie substancje podawane równocześnie mogą nawzajem osłabić swoje działanie na ośrodkowy układ nerwowy w zakresie „uczenia” zwierząt (Chyba 1981a).

Chloroeten – formaldehyd

Badania przeprowadzono na białych szczurach (samcach) w celu oceny toksyczności mieszaniny chloroetenu i formaldehydu. Doświadczenie przeprowadzono na 4 grupach po 14 osobników w każdej (I grupa kontrolna, II grupa – chloroeten o stężeniu 1 mg/m³, III grupa – formaldehyd o stężeniu 1 mg/m³, IV grupa – mieszanina obu związków o stężeniu 1 mg/m³). W warunkach doświadczenia, obecność formaldehydu o stężeniu 1 mg/m³ nie wpływała w sposób istotny na toksyczność chloroetenu podawanego szczurom drogą oddechową. Zarówno chloroeten o stężeniu 1 mg/m³, jak i mieszanina chloroetenu i formaldehydu o stężeniu 1 mg/m³, spowodowały u szczurów zmniejszenie sprawności ośrodkowego układu nerwowego i wydłużenie czasu krzepnięcia krwi (Chyba 1981b).

Chloroeten – dichlorek etylenu

Cheng i in. (1999) badali, czy łączne narażenie na dichlorek etylenu i chloroeten powoduje zwiększone ryzyko uszkodzenia wątroby. Jako wskaźniki uszkodzenia wątroby zastosowano ocenę aktywności aminotransferazy alaninowej w surowicy (ALT), aminotransferazy asparaginianowej (AST) i gamma-glutamylotransferazy (GGT). W warunkach łącznego narażenia na dichlorek etylenu i chloroeten wykazano zależność aktywności ALT od stężenia. Autorzy stwierdzili, że już stosunkowo małe stężenia < 2,6 mg/m³ (<1 ppm) obu związków mogą spowodować uszkodzenia wątroby. Na podstawie wcześniejszych prac stwierdzono, że oba związki są metabolizowane przez cytochrom CYP2E1 do związków toksycznych uszkadzających wątrobę. W małych stężeniach oba związki zwiększają aktywność enzymów AST i ALT, natomiast w dużych stężeniach może dojść do konkurencji o CYP2E1 co powoduje mniejsze uszkodzenia wątroby. Z drugiej strony, autorzy rozważają, że S-transferaza glutationowa i dehydrogenaza aldehydowa odpowiedzialne za detoksyfikację reaktywnych metabolitów obu związków mogą ulec wysyceniu, co prowadzi do większego uszkodzenia wątroby.

Chloroeten – nieorganiczny arsen, 1,2-dichloroetan (DCE), trichloroetylen (TCE)

Nieorganiczny arsen, DCE, chloroeten i TCE są często identyfikowane jako zanieczyszczenia wód gruntowych w pobliżu miejsc składowania odpadów niebezpiecznych. Choć rakotwórczość każdej z tych substancji była szczegółowo badana, niewiele jest informacji dotyczących ich rakotwórczego potencjału jako mieszaniny. Autorzy zbadali zdolność do rakotwórczego działania mieszaniny arsenu, DCE, chloroetenu i TCE po wielokrotnym podaniu. Wyniki wykazały antagonistyczne działanie tej czteroskładnikowej mieszaniny na rozwój przednowotworowych zmian wątroby, hiperplazję oskrzelowo-płucną i tworzenie gruczolaka (Pott i in. 1998).

Chloroeten – pirazol

Metabolizm chloroetenu został zahamowany przez podanie pojedynczej dawki 320 mg/kg mc. pirazolu na godzinę przed narażeniem inhalacyjnym na chloroeten (HSDB 2017).

Chloroeten – wirusowe zapalenie wątroby typu B i spożywanie alkoholu

Tajwańskie badania kliniczne na kohorcie 4 096 mężczyzn (z 6 zakładów polimeryzacji PVC) wykazały zwiększone ryzyko rozwoju raka wątroby u pracowników zakażonych wirusem zapalenia wątroby typu B (HBV) w stosunku do pracowników nie zakażonych tym wirusem (Wong i in. 2003).

W innych badaniach kohortowych (1 658 pracowników narażonych na chloroeten zatrudnionych w zakładach we Włoszech) wykazano, że narażenie na chloroeten jest niezależnym czynnikiem ryzyka dla rozwoju raka wątrobowokomórkowego i marskości wątroby synergistycznie działającą ze spożyciem alkoholu i dodatkowo z wirusowym zapaleniem wątroby (Mastrangelo i in. 2004). Badania przeprowadzono na podstawie 13 przypadków raka wątrobowokomórkowego i 40 przypadków marskości wątroby, które porównywano z grupą referencyjną, którą stanowiło 139 osób pochodzących z kohorty 1 658 pracowników, u których nie stwierdzono ani przewlekłej choroby wątroby ani raka. Po uwzględnieniu czynników zakłócających (tj. wiek, palenie tytoniu), każde zwiększenie CED na chloroeten o 2600 mg/m³ · lata pracy (1000 ppm · lata

pracy) zwiększało ryzyko wystąpienia raka wątrobowokomórkowego o 71% (iloraz szans OR= 1,71; 95-procentowy CI: 1,28 ÷ 2,44) i ryzyko wystąpienia marskości wątroby o 37% (OR = 1,37; 95-procentowy CI: 1,13 ÷ 1,69). Skumulowane narażenia na chloroeten powyżej 6 500 mg/m³ · lata pracy (2500 ppm · lata pracy) i spożywanie alkoholu powyżej 60 g/dzień powodowało, dodatkowe zwiększenie ryzyka wystąpienia raka wątrobowokomórkowego (OR = 409; 95-procentowy; CI: 19,6 ÷ 8553) i marskości wątroby (OR = 752; 95-procentowy; CI: 55,3 ÷ 10248), co sugeruje skutek synergistyczny chloroetenu i alkoholu etylowego. Skumulowane narażenia na chloroeten powyżej 6 500 mg/m³ · lata pracy (2500 ppm · lata pracy) i wirusowe zapalenie wątroby również skutkowało dodatkowym zwiększeniem ryzyka wystąpienia raka wątrobowokomórkowego (OR = 210; 95-procentowy; CI: 7,13 ÷ 6203) i marskości wątroby (OR = 80,5; 95-procentowy; CI: 3,67 ÷ 1763), (Mastrangelo i in. 2004).

Metabolity chloroetenu – lipopolisacharyd (LPS) – endotoksyna

Myszom szczepu C57Bl/6J podano chloroetanol (CE) – główny metabolit chloroetenu i po 24 h lipopolisacharyd (LPS) – endotoksynę stanowiącą amfifilowy integralny składnik zewnętrznej błony

komórkowej osłony bakterii gram-ujemnych i cyanobakterii. U myszy, narażenie na działanie samego CE nie spowodowało uszkodzenia wątroby. Narażenie na LPS powodowało: stan zapalny wątroby, stres oksydacyjny, gromadzenie się lipidów i wyczerpywanie się glikogenu. Wpływ wszystkich tych zmiennych był potęgowany przez wcześniejsze narażenie na CE. Badania przeprowadzone w warunkach in vitro sugerują, że aldehyd chlorooctowy (CAA) – metabolit chloroetenu bezpośrednio uszkadza mitochondria. Co więcej, łączne narażenie komórek na CAA i TNF α (ang. *tumor necrosis factor* – czynnik martwicy nowotworu) powodowało zwiększoną śmiertelność komórek. Podsumowując, narażenie na metabolity chloroetenu na poziomie, który nie jest jawnie hepatotoksyczny może wzmocnić uszkodzenie wątroby wywołane przez inny hepatotoksykant. Jest to dowód na to, że hepatotoksyczność chloroetenu może być modyfikowana przez dodatkowy stres metaboliczny, taki jak endotoksemia, która często występuje w ostrych (np. sepsa) i przewlekłych chorobach (np. NAFLD, ang. *nonalcoholic fatty liver disease*, niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby), (Anders i in. 2016).

ZALEŻNOŚĆ SKUTKU TOKSYCZNEGO OD WIELKOŚCI NARAŻENIA

Feng i in. (2017) wykazali statystycznie istotną zależność typu dawka-odpowiedź między narażeniem na chloroeten a uszkodzeniami chromosomów oraz zależność między polimorfizmem genów związanych z procesem apoptozy a częstością występowania mikrojąder w limfocytach krwi obwodowej wśród pracowników zawodowo narażonych na działanie chloroetenu w Chinach. Badania Wang i in. (2011), obejmujące populację chińskich pracowników narażonych na chloroeten (grupa narażona – 229 osób; grupa referencyjna – 138 osób), wykazały silną zależność typu dawka-odpowiedź między skumulowanym narażeniem (CED, ang. *cumulative exposure dose*) a częstością występowania mikrojąder i uszkodzeniami chromosomów. Częstość występowania mikrojąder w limfocytach krwi obwodowej zwiększała się istotnie wraz ze wzrostem CED (wyrażonym iloczynem stężenia chloroetenu i lat pracy) i wynosiła:

- $0 < CED \leq 5 \text{ mg/m}^3 \cdot \text{lata pracy}$ – liczba osób = 4 (2,7 %)
- $5 < CED \leq 20 \text{ mg/m}^3 \cdot \text{lata pracy}$ – liczba osób = 3 (15,0 %)
- $20 < CED \leq 50 \text{ mg/m}^3 \cdot \text{lata pracy}$ – liczba osób = 8 (25,8 %)
- $50 < CED \leq 300 \text{ mg/m}^3 \cdot \text{lata pracy}$ – liczba osób = 43 (37,7 %)
- $CED \geq 300 \text{ mg/m}^3 \cdot \text{lata pracy}$ – liczba osób = 25 (46,3 %).

Na podstawie wyników badań wykazano, że każde zwiększenie CED o 2 600 mg/m³ · lata pracy (1000 ppm · lata) zwiększało ryzyko wystąpienia HHC o 71% (OR = 1,71; 95-procentowy CI: 1,28 ÷ 2,44) i ryzyko wystąpienia marskości wątroby o 37% (OR = 1,37, 95-procentowy CI: 1,13 ÷ 1,69), po uwzględnieniu czynników zakłócających (Mastrangelo i in. 2004).

Simonato i in. (1991) przeprowadzili badania, które dostarczyły dowodów na zależność typu dawka-odpowiedź, tj. zależność między CED (ilożyczn stężenia chloroetenu i lat pracy) a ryzykiem zachorowania na ASL. Badaniami objęto 14 351 osób. Narażenie na chloroeten zostało oszacowane z uwzględnieniem takich zmiennych, jak: okres zatrudnienia, okres latencji od pierwszego narażenia, CED. Zachorowalność na HHC i ASL znacznie się zwiększyła wśród narażonych pracowników na chloroeten. Ryzyko względne (RR) zgonów z powodu ASL dla poszczególnych kategorii skumulowanego narażenia oszacowano na poziomie:

- $< 5\,200 \text{ mg/m}^3 \cdot \text{lata pracy}$
($< 2\,000 \text{ ppm} \cdot \text{lata pracy}$) – RR = 1
- $5\,200 \div 15\,600 \text{ mg/m}^3 \cdot \text{lata pracy}$
($2\,000 \div 6\,000 \text{ ppm} \cdot \text{lata pracy}$) – RR = 6,8
- $15\,600 \div 26\,000 \text{ mg/m}^3 \cdot \text{lata pracy}$
($6\,000 \div 10\,000 \text{ ppm} \cdot \text{lata pracy}$) –
RR = 24,7
- $> 26\,000 \text{ mg/m}^3 \cdot \text{lata pracy}$
($> 10\,000 \text{ ppm} \cdot \text{lata pracy}$) – RR = 45,4.

Analiza przypadków zgonów z powodu ASL ujawniła najmniejszą wartość CED wynoszącą $803,52 \text{ mg/m}^3 \cdot \text{lata pracy}$ ($288 \text{ ppm} \cdot \text{lata pracy}$) u 45-letniego pracownika z okresem narażenia na chloroeten wynoszącym 10 lat, który zmarł 16 lat po pierwszym narażeniu. To skumulowane narażenie zawodowe na chloroeten wynoszące $748,8 \text{ mg/m}^3$ (288 ppm) jest równe średniej ważonej stężenia wynoszącej $18,7 \text{ mg/m}^3/\text{rok}$ ($7,2 \text{ ppm}/\text{rok}$) przez 40 lat ($748,8 \text{ mg/m}^3 \cdot \text{lata pracy}/288 \text{ ppm} \cdot \text{lata pracy}/40 \text{ lat} = 20,1 \text{ mg/m}^3/7,2 \text{ ppm}$).

Wyniki *Simonato* i in. (1991) otrzymane w badaniach epidemiologicznych są porównywalne do wyników badań na zwierzętach (*Maltoni* i in. 1981). *Maltoni* i in. (1981) raportowali wartość LOEL (ang. *Lowest Observable Effect Level*) dla gruczolakoraka u szczurów na poziomie 13 mg/m^3 (5 ppm), a statystycznie nieistotne najmniejsze stężenie dla ASL na poziomie 26 mg/m^3 (10 ppm).

Wyniki analizy wskazują na istotne ryzyko zachorowania na ASL u ludzi przy stężeniu wynoszącym $13 \div 26 \text{ mg/m}^3$ ($5 \div 10 \text{ ppm}$).

Od momentu wprowadzenia w USA wartości TWA chloroetenu na poziomie $2,6 \text{ mg/m}^3$ (1 ppm) nie stwierdzono przypadków ASL wśród pracowników narażonych zawodowo na ten związek (ACGIH

2001). Brak przypadków ASL przy narażeniu średnioważonym nieprzekraczającym $2,6 \text{ mg/m}^3$ (1 ppm) może wskazywać, że ustalona wartość NDS jest poprawna (ACGIH 2001).

Z drugiej strony (według *Wang* i in. 2011) TWA = $2,6 \text{ mg/m}^3$ (1 ppm) może nadal niewystarczająco chronić pracowników przed dodatkowym ryzykiem skutków genotoksycznych. Inne wyniki badań dostarczyły silnych dowodów na poparcie zależności typu dawka-odpowiedź między wielkością narażenia na chloroeten a biomarkerem surowicy p21 (*Li* i in. (1998)). Wśród 14 osób dla których oszacowano CED $< 111,60 \text{ mg/m}^3 \cdot \text{lata pracy}$ ($40 \text{ ppm} \cdot \text{lata pracy}$), 5 osób (35,7%) było seropozytywnych, a 3 osoby (w przypadku CED = $20,8 \text{ mg/m}^3 \cdot \text{lata pracy}$; $8 \text{ ppm} \cdot \text{lata pracy}$) było seronegatywne (*Li* i in. 1998). *Smith* i in. (1998) badali mutacje w genie kodującym białko p53, które posiada własności supresora nowotworowego na pracownikach narażonych na działanie chloroeten. W celu określenia zależności między narażeniem na chloroeten a biomarkerem p53 zbadano próbki surowicy na obecność zmutowanego białka p53, pobrane w latach 1987-1992 od 225 francuskich pracowników narażonych na chloroeten i od 111 osób z grupy referencyjnej nienarażonej na chloroeten. Próbkę badano z uwzględnieniem takich czynników zakłócających, jak: wiek, płeć, rasa, palenie tytoniu i picie alkoholu. Wykazano statystycznie istotne zwiększenie częstości występowania mutacji p53 wraz ze wzrostem wielkości narażenia. Wyniki te sugerują, że biomarker p53 jest związany z narażeniem na chloroeten i może być wczesnym wskaźnikiem ryzyka nowotworowego u osób narażonych (*Smith* i in. 1998). Na podstawie przedstawionych danych *Li* i in. (1998) uznali, że z uwagi na działanie genotoksyczne chloroetenu, wartość TWA należałoby zmniejszyć do $0,52 \text{ mg/m}^3$ (0,20 ppm). Wartość tę otrzymano, dzieląc CED równy $20,8 \text{ mg/m}^3 \cdot \text{lata pracy}$ ($8 \text{ ppm} \cdot \text{lata pracy}$) przez 40 lat pracy.

W badaniach *Cheng* i in. (1999) u pracowników (251 mężczyzn) zawodowo narażonych na chloroeten obserwowano zwiększenie ryzyka wystąpienia nieprawidłowych poziomów wskaźników uszkodzenia wątroby – aminotransferazy alaniny (ALT) i aminotransferazy asparaginianowej (AST) przy umiarkowanej i małej wielkości narażenia, co sugeruje możliwość uszkodzenia wątroby o stężeniach chloroetenu $< 2,6 \text{ mg/m}^3$ ($< 1 \text{ ppm}$).

NAJWYŻSZE DOPUSZCZALNE STĘŻENIE (NDS) W POWIETRZU NA STANOWISKACH PRACY ORAZ DOPUSZCZALNE STĘŻENIE W MATERIALE BIOLOGICZNYM (DSB)

Istniejące wartości NDS i ich podstawy

W Polsce do 1989 r. obowiązywała wartość NDS 30 mg/m³, kiedy to zmniejszono do 5 mg/m³ oraz ustalono wartość NDSCh = 30 mg/m³. Wartości te obowiązują do chwili obecnej (DzU 2014, poz. 817 z późn. zm.). W Europie i Stanach Zjednoczonych wartości TWA chloroetenu zawierają się w przedziale od 2,6 ÷ 7,8 mg/m³. W Australii i Nowej Zelandii, TWA ustalono na poziomie 13 mg/m³. Wartości chwilowe (STEL) ustalono w 5 państwach członkowskich Unii Europejskiej (w Danii, na Węgrzech, w Austrii, Szwecji i w Polsce) na poziomach odpowiednio: 6; 7,8; 10; 13 i 30 mg/m³, a w USA

(OSHA) na poziomie 13 mg/m³. W Unii Europejskiej obowiązuje obecnie wartość średnioważona odnosząca się do 8-godzinnego dnia pracy na poziomie 7,8 mg/m³. W 2016 r. na podstawie wkładu badaczy, pracodawców, pracowników, przedstawicieli państw członkowskich i inspektorów pracy Komisja Europejska zaproponowała zmniejszenie wartości wiążącej (BOELV) chloroetenu do poziomu 2,6 mg/m³ (1 ppm), (KE 2016), co zostało ujęte w dyrektywie 2017/2398/UE.

Wartości normatywów higienicznych chloroetenu przyjęte w różnych państwach zestawiono w tabeli 15.

Tabela 15.

Wartości dopuszczalnych stężeń chloroetenu w powietrzu środowiska pracy przyjęte w różnych państwach (ACGIH 2015; DFG 2016; EC 2016; GESTIS 2017; RTECS 2017; DzU 2014; poz. 817 z późn. zm.; SCOEL 2004)

Państwo	Wartość NDS, mg/m ³	Wartość NDSCh, mg/m ³	Uwagi
Austria	5	10	kancerogen
Belgia	7,77	–	kancerogen
Bulgaria	2,5	–	–
Cypr	7,77	–	–
Czechy	7,5	–	–
Niemcy (AGS)	7,77	–	MAK-1
Dania	3	6	kancerogen
Estonia	3	–	–
Grecja	7,64	–	–
Hiszpania	7,8	–	–
Finlandia	7,77	–	–
Francja	2,59	–	–
Chorwacja	7,77	–	–
Węgry	7,77	–	–
Irlandia	7,77	–	–
Włochy	7,77	–	–
Litwa	7,77	–	–
Luksemburg	7,77	–	–
Łotwa	7,77	–	–
Malta	7,77	–	–
Holandia	7,77	–	–
Polska	5	30	–

cd. tab. 15.

Państwo	Wartość NDS, mg/m ³	Wartość NDSC, mg/m ³	Uwagi
Portugalia	7,77	–	–
Rumunia	7,77	–	–
Szwecja	2,5	13	–
Słowenia	5	–	–
Słowacja	7,77	–	–
Zjednoczone Królestwo	7,8	–	–
Australia	13	–	–
Kanada	2,6 (1 ppm)	–	–
USA (ACGIH)	2,6 (1 ppm)	–	A1
USA (OSHA)	2,6 (1 ppm)	13 (5 ppm)	Ca
USA (NIOSH)	–	–	Ca
Iran	2,6 (1 ppm)	–	–
Szwajcaria	5,2 (2 ppm)	–	–
Nowa Zelandia	13 (5 ppm)	–	–
Japonia	5,2 (2 ppm)	–	–
Chiny	10	–	–

Objaśnienia:

CAS – numer rejestru (ang. *Chemical Abstracts Service*).ACGIH – Amerykańska Konferencja Higienistów Przemysłowych (ang. *American Conference of Governmental Industrial Hygienists*).NIOSH – Narodowy Instytut Bezpieczeństwa Zawodowego i Zdrowia w USA (ang. *US National Institute for Occupational Safety and Health*).OSHA – Ministerstwo Bezpieczeństwa Zawodowego i Zdrowia USA (ang. *US Occupational Safety and Health Administration*).AGS – Komisja Oceny Substancji Niebezpiecznych (niem. *Ausschuss für Gefahrstoffe*).DFG - Niemiecka Fundacja Badawcza (niem. *Deutsche Forschungsgemeinschaft*).

MAK-1 – kategoria 1. Substancje, które powodują raka u człowieka i substancje, co do których przyjmuje się, że znacząco wpływają na ryzyko wystąpienia raka. Badania epidemiologiczne dostarczają wystarczających dowodów na pozytywny związek przyczynowy między narażeniem ludzi a wystąpieniem raka. Ograniczone dane epidemiologiczne natomiast mogą być poparte dowodami potwierdzającymi, że substancja wywołuje raka u ludzi na drodze mechanizmów charakterystycznych dla człowieka.

ACGIH A1 – grupa A1. Czynniki o potwierdzonym działaniu rakotwórczym na człowieka (czynnik wykazuje działanie rakotwórcze na ludzi potwierdzone dowodami pochodzącymi z badań epidemiologicznych).

NIOSH Ca – potencjalny kancerogen zawodowy oznacza substancję lub mieszaninę substancji, która powoduje zwiększenie zachorowalności na łagodne lub złośliwe nowotwory lub istotne skrócenie okresu latencji między narażeniem a wystąpieniem nowotworów u ludzi albo u jednego lub więcej gatunków ssaków, w wyniku narażenia którąkolwiek z dróg: oralną, oddechową lub przez skórę, lub jakiegokolwiek innego narażenia, które powoduje indukcję nowotworów w miejscu innym niż miejsce podania. Definicja ta obejmuje także każdą substancję, która jest metabolizowana przez ssaka do jednego lub więcej potencjalnych kancerogenów zawodowych. W celach profilaktycznych NIOSH zaleca, aby narażenie zawodowe na kancerogeny było ograniczone do najmniejszego stężenia. W celu maksymalnej obrony przed kancerogenem zalecono stosowanie respiratorów, jako najbardziej niezawodnych ochron dróg oddechowych.

OSHA Ca - kancerogen zawodowy. Narażenie zawodowe na te substancje powinno być kontrolowane przez niezbędny nadzór techniczny, czynności zawodowe powinny być wykonywane prawidłowo, a robotnicy wyposażeni w ochrony osobiste z respiratorami włącznie.

Najwyższe Dopuszczalne Stężenie (NDS) – wartość średnia ważona stężenia, którego oddziaływanie na pracownika, w ciągu 8-godzinnego dobowego i przeciętnego tygodniowego wymiaru czasu pracy, określonego w Kodeksie pracy, przez okres jego aktywności zawodowej nie powinno spowodować ujemnych zmian w jego stanie zdrowia oraz w stanie zdrowia jego przyszłych pokoleń.

Najwyższe Dopuszczalne Stężenie Chwilowe (NDSC) – wartość średnia stężenia, która nie powinna spowodować ujemnych zmian w stanie zdrowia pracownika, jeżeli występuje w środowisku pracy nie dłużej niż 15 minut i nie częściej niż 2 razy w czasie zmiany roboczej, w odstępie czasu nie krótszym niż 1 h.

BOELV – wartości wiążące dopuszczalnego narażenia zawodowego są ustalane na podstawie najnowszych danych naukowych, uwarunkowań socjoekonomicznych oraz możliwości technicznych osiągnięcia takiej wartości w przemyśle; wartości BOELV są wprowadzane decyzją Rady i Parlamentu Europejskiego; dla substancji, dla których są ustalone wartości BOELV, państwa członkowskie muszą wyznaczyć odpowiednie wartości krajowe, które mogą być na tym samym poziomie, ale nie mogą przekraczać wartości ustalonych w UE.

Unia Europejska

Obowiązująca obecnie wartość wiążąca dla chloroetenu w Unii Europejskiej wynosi $7,77 \text{ mg/m}^3$ (dyrektywa 2004/37/WE). W 20/28 państwach członkowskich UE (łącznie z UK) wartość NDS wynosi $7,5 \div 7,8 \text{ mg/m}^3$, czyli tyle, ile obecnie obowiązująca wartość w UE, w 3/28 – przyjęło wartość 5 mg/m^3 , a w 5/28 – $2,5 \div 3 \text{ mg/m}^3$ (tab. 16.).

W 2016 r. Komisja Europejska zaproponowała ograniczenie narażenia zawodowego na działanie czynników rakotwórczych, w tym chloroetenu (Wniosek... 2016). Grupa Robocza SCOEL uznała, że istnieje związek przyczynowo-skutkowy między narażeniem na chloroeten a zwiększonym ryzykiem zachorowań na bardzo rzadką formę nowotworu naczyniakomięsaka wątroby (ASL) i zwiększonym ryzykiem zachorowań (zależność mniej wyraźna) na raka wątrobowokomórkowego (HHC). Komisja Europejska na podstawie opinii SCOEL (SCOEL/SUM/109 final/2004) uznała, że obecna wartość dopuszczalna dla chloroetenu jest zbyt duża (NDS = $7,77 \text{ mg/m}^3$), aby mogła zapewnić pracownikom należyty poziom ochrony i należy ją zweryfikować w świetle najnowszych badań. Zaproponowano zmniejszenie obowiązującej wartości OEL i przyjęcie wartości wiążącej (ang. *binding value*) na poziomie $2,6 \text{ mg/m}^3$. Nie zaproponowano wartości dla narażenia chwilowego. W dyrektywie Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2017/2398 z dnia 12 grudnia 2017 r. zmieniającej dyrektywę 2004/37/WE w sprawie ochrony pracowników przed zagrożeniem dotyczącym narażenia na działanie czynników rakotwórczych lub mutagenów podczas pracy dla chloroetenu przyjęto wartość wiążącą na poziomie $2,6 \text{ mg/m}^3$.

Niemcy

W Niemczech, Komisja Badania Skutków Zdrowotnych Substancji Chemicznych w Środowisku Pracy (DFG, niem. *Deutsche Forschungsgemeinschaft*, DFG) nie ustaliła normatywu MAK (niem. *Maxi-*

male Arbeitsplatz-Konzentration), który jest wyłącznie oparty na kryteriach zdrowotnych, z uwagi na właściwości rakotwórcze chloroetenu i zaliczyła go do kategorii MAK-1. Natomiast Komisja ds. Substancji Niebezpiecznych (AGS, niem. *Ausschuss für Gefahrstoffe*) ustaliła tzw. techniczną wartość dopuszczalną (TRK, *Technische Richtkonzentration*) na poziomie $7,77 \text{ mg/m}^3$ (normatyw jest ustalany dla substancji rakotwórczych lub podejrzanych o działanie rakotwórcze). Przestrzeganie normatywu TRK ma na celu zmniejszenie ryzyka szkodliwych dla zdrowia skutków narażenia, pomimo iż całkowite wyeliminowanie ryzyka nie jest możliwe.

ACGIH

W ACGIH przyjęto wartość TLV-NDS chloroetenu na poziomie $2,6 \text{ mg/m}^3$ (1 ppm), (ACGIH 2001). W latach 50. i 60. XX wieku dopuszczalna wielkość narażenia zawodowego na chloroeten w USA była bardzo duża i wynosiła 1300 mg/m^3 (500 ppm), (ACGIH 2001). Przy ustalaniu tej wartości oparto się na założeniu, że w stężeniach przekraczających tą wartość związek działa jak łagodny anestetyk o działaniu ogólnym. W 1961 r. *Dow Chemical Company* zaproponowała wartość 130 mg/m^3 (50 ppm) na podstawie wyników badań przeprowadzonych na zwierzętach, u których w wyniku przewlekłego narażenia na chloroeten o stężeniu 260 mg/m^3 (100 ppm) stwierdzono zmiany patologiczne wątroby. Doniesienia z lat 70. XX wieku o zachorowalności i zgonach z powodu raka wątroby (ASL) spowodowały drastyczne zmniejszenie wartości normatywów higienicznych dla chloroetenu. Obecnie w USA obowiązuje wartość TLV-TWA na poziomie $2,6 \text{ mg/m}^3$ (1 ppm). Wartość ta ma maksymalnie zmniejszyć ryzyko wystąpienia nowotworów wątroby, głównie ASL u pracowników.

W tabeli 16. przedstawiono zmiany wartości normatywów higienicznych dla chloroetenu w ACGIH od 1946 r. do czasów obecnych.

Tabela 16.

Zmiany wartości normatywów higienicznych chloroetenu w ACGIH od 1946 r. do czasów obecnych (ACGIH 2001)

Normatyw higieniczny	Lata	Stężenie mg/m^3 (ppm)	Uwagi
MAC-TWA	1946-1947	1300 (500)	–
TLV-TWA	1948-1962	1300 (500)	–
TLV-C	1963-1971	1300 (500)	–

cd. tab. 16.

Normatyw higieniczny	Lata	Stężenie mg/m ³ (ppm)	Uwagi
TLV-TWA – propozycja	1970	520 (200)	–
TLV-TWA	1972-1977	520 (200)	–
TLV – propozycja	1974	–	A _{1c} – czynnik rakotwórczy dla człowieka – propozycja
TLV	1978-1979	–	A _{1c} – czynnik rakotwórczy
TLV-TWA – propozycja	1978	13 (5)	A _{1a} – czynnik rakotwórczy dla człowieka – propozycja
TLV-TWA	1980-1998	13 (5)	–
–	1980-1986	–	A _{1a} – czynnik rakotwórczy
–	1985	–	A ₁ – czynnik o potwierdzonym działaniu rakotwórczym na ludzi – propozycja
–	1987 – obecnie	–	A ₁ – czynnik o potwierdzonym działaniu rakotwórczym na ludzi
TLV-TWA – propozycja	1998	2,6 (1)	A ₁ – czynnik o potwierdzonym działaniu rakotwórczym na ludzi
TLV-TWA	1999	2,6 (1)	A ₁ – czynnik o potwierdzonym działaniu rakotwórczym na ludzi

Objaśnienia:

MAC-TWA – (ang. *maximum allowable concentration - eight-hour time weighted average*) maksymalne stężenie dopuszczalne – stężenie średnie ważone substancji, odnoszące się do 8-godzinnego dnia pracy i 40-godzinnego tygodnia pracy, które uważa się za niepowodujące szkodliwego wpływu na zdrowie u prawie wszystkich pracowników, narażonych w sposób powtarzalny, dzień po dniu.

TLV-TWA – (ang. *threshold limit value-eight-hour time weighted average*) progowa wartość graniczna, stężenie średnie ważone substancji, odnoszące się do 8-godzinnego dnia pracy i 40-godzinnego tygodnia pracy, które uważa się za niepowodujące szkodliwego wpływu na zdrowie u prawie wszystkich pracowników, narażonych w sposób powtarzalny, dzień po dniu.

TLV-C – (ang. *threshold limit value-ceiling*) progowa wartość graniczna, najwyższe dopuszczalne stężenie pułapowe.

Na podstawie wyników badań epidemiologicznych chloroeten zaliczono do substancji rakotwórczych grupy A1, tj. do grupy substancji o potwierdzonym działaniu rakotwórczym u ludzi. Na podstawie wiedzy dotyczącej farmakokinetyki i metabolizmu tego związku wyprowadzono wartość TLV-TWA. Przy ilościowej ocenie rakotwórczości dla ustalenia zależności typu dawka-odpowiedź w zakresie małych stężeń oparto się o dane dotyczące metabolitów chloroetenu, adduktów chloroetenu i DNA u szczurów i ludzi. Przy użyciu modeli matematycznych (*Probit*, *Weibull*) liczbę przypadków raka wątroby (ASL) przy narażeniu na stężenie 1 ppb oszacowano na 1 na 1 000 000 pracujących. Przy zastosowaniu modelu liniowego otrzymana wartość była znacznie większa. Szacowana liczba raka wątroby ASL była silnie skorelowana czasem trwania narażenia i okresem latencji sugerując, że rozwój tego nowotworu poza metabolizmem chloroetenu zależy od kompleksu innych czynników nie uwzględnionych w modelach PBPK (*Physiologically Based Pharmacokinetic Model*) i modelu zależności dawka-odpowiedź w zakresie małych stężeń.

Badania *Simonato* i in. (1991) dostarczyły szczegółowych danych dotyczących zależności pomiędzy oszacowanym narażeniem zawodowym na chloroeten a występowaniem naczyniakomięsaka i stały się podstawą do wyprowadzenia TLV-TWA dla tego związku w ACGIH. W badaniach *Simonato* i in. (1991) wykazano zależność zachorowań na raka wątroby ASL od zawodowego skumulowanego narażenia (CED) wyrażonego stężeniem i czasem trwania narażenia w latach. Mocną stroną tych badań jest duża populacja badanych pracowników (14 351 osób), jak również uwzględnienie takich zmiennych, jak: czas trwania zatrudnienia, okres latencji, CED, wielkość narażenia, jak również potwierdzone rozpoznanie raka wątroby ASL badaniami histologicznymi. Wśród 24 rozpoznanych przypadków raka wątroby, w jednym przypadku nowotwór rozwinął się w wyniku skumulowanego narażenia CED wynoszącego 748,8 mg/m³ · lata pracy (288 · ppm · lata pracy). U pracownika narażanego przez 10 lat na stężenie około 74,9 mg/m³ (28,8 ppm), rak wątroby ASL rozwinął się po 16 latach od narażenia początkowego. Silna korelacja między CED i zachorowaniem na ASL wspiera tezę, że jeśli osoba ta pracowałaby

przez 45 lat w narażeniu na chloroeten o stężeniu $16,9 \text{ mg/m}^3$ (6,5 ppm) to skumulowane narażenia wynosiłyby $748,8 \text{ mg/m}^3$ (288 ppm), co doprowadziłoby do rozwoju raka wątroby ASL.

Tak więc zdaniem ekspertów ACGIH, stężenie $16,9 \text{ mg/m}^3$ (6,5 ppm) przy narażeniu przez 45 lat należy uznać jako najmniejsze stężenie powodujące raka wątroby ASL (LOEL, ang. *Lowest Observable Effect Level*).

Wyniki badań na zwierzętach (Maltoni i in. 1981) są zbieżne z wynikami badań Simonato i in. (1991). Najmniejsze stężenie, przy którym obserwowano statystycznie istotną liczbę nowotworów u szczurów, wynosi 13 mg/m^3 (5 ppm) w przypadku gruczolakoraka sutka i 26 mg/m^3 (10 ppm) w przypadku raka wątroby ASL (Maltoni i in. 1981). Wyniki badań na ludziach i zwierzętach wskazują, że wielkość narażenia na chloroeten wywołująca nowotwory u ludzi mieści się w przedziale od $13 \div 26 \text{ mg/m}^3$ ($5 \div 10$ ppm). Dopuszcza się, że nowotworowe skutki narażenia u niektórych osób mogą wystąpić już przy mniejszych poziomach narażenia. Przyjmując $16,9 \text{ mg/m}^3/6,5 \text{ ppm}$ jako wartość LOEL w oparciu o dane z badań epidemiologicznych ustalono wartość TLV-TWA na poziomie $2,6 \text{ mg/m}^3$ (1 ppm) chroniącą pracowników przed wystąpieniem raka wątroby ASL. Substancja nie została oznakowana notacją „Skin” oraz „SEN”, jak również nie ustalono wartości TLV-STEL.

Podstawy proponowanej wartości NDS

Chloroeten jest związkiem o udowodnionym epidemiologicznie działaniu rakotwórczym, mającym podłoże genotoksyczne. Działanie rakotwórcze chloroetenu wynika z powstawania reaktywnych metabolitów, głównie tlenku chloroetylu i aldehydu chloroetowego, które reagując z DNA działają mutagennie i inicjują procesy nowotworowe. Narzędziem docelowym działania toksycznego chloroetenu w narażeniu przewlekłym jest wątroba,

a skutkiem krytycznym – rozwój nowotworów wątroby. W badaniach epidemiologicznych wykazano istotną statystycznie zależność przyczynowo-skutkową między zawodowym narażeniem na chloroeten a zapadalnością na naczyniakomięsaka wątroby i raka wątrobowokomórkowego. Przyjmuje się pogląd, że dla związków rakotwórczych o działaniu genotoksycznym nie jest możliwe ustalenie całkowicie bezpiecznego poziomu narażenia. Międzyresortowa Komisja ds. Najwyższych Dopuszczalnych Stężeń i Natężeń Czynników Szkodliwych dla Zdrowia w Środowisku Pracy przyjęła dla czynników rakotwórczych akceptowane poziomy ryzyka zawodowego zawarte w granicach od 10^{-4} do 10^{-3} (Czerczak 2004; Skowroń, Czerczak 2013).

Toksykokinetyka chloroetenu (narażenie inhalacyjne) wykazuje zależność liniową w zakresie małych stężeń. Na podstawie modelu PBPK (ang. *Physiologically-Based Pharmacokinetic Model*) wyliczono, że zależność jest liniowa do 100 mg/m^3 , dalej zachodzi wysycenie metabolizmu, które prowadzi do nieliniowej zależności typu dawka-odpowiedź (Clewell i in. 1995). W celu określenia ryzyka powstawania nowotworów przy mniejszych wielkościach narażenia zawodowego zastosowano model zakładający bezprogowe działanie chloroetenu i prostoliniową zależność skutku nowotworowego od stężenia chloroetenu przy danym czasie narażenia (SCOEL 2004). Pierwszą próbę ekstrapolowania ryzyka raka u ludzi z powodu chloroetenu z danych doświadczalnych na zwierzętach podjęli Gehring i in. (1979), ale nie uwzględnili różnic metabolicznych między gatunkami, w tym faktu, że metabolizm chloroetenu u ludzi jest wolniejszy niż u szczurów (Buchter i in. 1978). Obecnie głównym narzędziem stosowanym do oceny ryzyka jest model PBPK uwzględniający różnice w metabolizmie ludzi i zwierząt (Clewell i in. 1995; Reitz i in. 1996; WHO, 1999).

Ryzyko wystąpienia naczyniakomięsaka wątroby (ASL) w wyniku 40-letniego narażenia zawodowego na chloroeten przedstawiono w tabeli 17.

Tabela 17.

Ryzyko wystąpienia naczyniakomięsaka wątroby (ASL) w wyniku 40-letniego narażenia zawodowego na chloroeten (SCOEL 2004)

Stężenie chloroetenu, w mg/m^3 (ppm)	Ryzyko wystąpienia naczyniakomięsaka wątroby
2,6 (1)	$3 \cdot 10^{-4}$
5,2 (2)	$6 \cdot 10^{-4}$
7,8 (3)	$9 \cdot 10^{-4}$

Uwzględniając powyższe wyliczenia, jak i akceptowany poziom ryzyka zawodowego dla czynników rakotwórczych zawarty w granicach od 10^{-4} do 10^{-3} , zaproponowano przyjąć wartość NDS na poziomie ryzyka $3 \cdot 10^{-4}$, któremu odpowiada wartość stężenia $2,6 \text{ mg/m}^3$ (1 ppm). Oznacza to możliwość przyrostu wystąpienia 3 przypadków naczyniako-mięsaka wątroby (ASL) na 10 000 osób. Wartość normatywu higienicznego powinna zminimalizować skutki nowotworowe, jak również zabezpieczyć pracowników przed rozwojem tzw. „choroby chlorku winylu”, toksycznością rozwojową i działaniem na rozrodczość, które przy proponowanej wartości NDS nie powinny stanowić dodatkowego zagrożenia dla pracowników. Nie ma podstaw do ustalenia wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia chwilowego (NDSCh) oraz wartości dopuszczalnej w materiale biologicznym (DSB). Ponadto zaproponowano oznakowanie związku „Carc. 1A”, informujące, że jest to substancja rakotwórcza kategorii zagrożenia I.1.A.

W dokumentacji Institute of Occupational Medicine (IOM, Research Project: P937/19, May 2011) oszacowano, że w 2006 r. w UE około 19 000 pracowników zakładów VCM i PVC, zatrudnionych głównie przy syntezie i polimeryzacji oraz plastyfikacji i przetwórstwie polimerów, było narażonych na chloroeten. Średnie geometryczne stężenie chloroetenu na stanowiskach pracy wynosiło $0,14 \text{ mg/m}^3$ (0,05 ppm), czyli systematycznie od 1970 r., gdy narażenie na chloroeten przekraczało 50 mg/m^3 (19,6 ppm), ulegało zmniejszeniu. Oszacowano, że około 5% pracowników w UE jest narażonych na chloroeten o stężeniu powyżej $7,77 \text{ mg/m}^3$ (3 ppm). W raporcie oszacowano, że w 2010 r. w UE około 14 zgonów nastąpiło wskutek raka wątroby. Podobna liczba zgonów była spowodowana wcześniejszym narażeniem na chloroeten, co odpowiada około 0,03% wszystkich zgonów z powodu raka wątroby wśród narażonych pracowników. Jeżeli nie zostaną podjęte działania zmniejszające narażenie pracowników na chloroeten, na podstawie przedstawionych wcześniej danych, w 2060 r. nie będzie zgonów z powodu raka wątroby, ale średnia długość życia ulegnie skróceniu o 3 lata. Zmniejszenie wartości dopuszczalnej chloroetenu do stężenia $2,6 \text{ mg/m}^3$ (1 ppm) zmniejszy to ryzyko do zera. Korzyści dla

zdrowia przy przyjęciu wartości wiążącej chloroetenu na poziomie $2,6 \text{ mg/m}^3$ (1 ppm) oszacowano $1 \div 3$ mln euro. W większości przedsiębiorstw (w UE) stosujących chloroeten obecnie narażenie jest mniejsze niż $5,2 \text{ mg/m}^3$ (2 ppm). Przyjęcie wartości wiążącej dla chloroetenu na poziomie $2,6 \text{ mg/m}^3$ (1 ppm) będzie się wiązało dla przedsiębiorstw z poniesieniem kosztów modernizacji urządzeń oraz ich konserwacji. Oszacowano, że w latach 2010-2069, jeżeli produkcja związku nie będzie wstrzymywana na kilka dni z powodu konserwacji urządzeń, koszty, jakie będą musiały ponieść przedsiębiorstwa, wyniosą od $90 \div 185$ mln euro (w zależności od regionu). Jeżeli nie będzie przerw w produkcji, to koszty będą mniejsze rzędu $40 \div 65$ mln euro (IOM, Research Project: P937/19, May 2011).

Proponowana wartość najwyższego dopuszczalnego stężenia jest zgodna z wartością TLV-TWA chloroetenu przyjętą przez ACGIH i w Kanadzie oraz proponowaną przez SCOEL wartością wiążącą dla tego związku, jak również wartością wiążącą umieszczoną w dyrektywie Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2017/2398 z dnia 12 grudnia 2017 r. zmieniająca dyrektywę 2004/37/WE w sprawie ochrony pracowników przed zagrożeniem dotyczącym narażenia na działanie czynników rakotwórczych lub mutagenów podczas pracy.

Zgodnie z dokumentacją ACGIH od czasu ustalenia wartości TLV-TWA na poziomie $2,6 \text{ mg/m}^3$ (1 ppm) nie stwierdzono przypadków ASL wśród pracowników narażonych zawodowo na chloroeten w Stanach Zjednoczonych. Z uwagi jednak na możliwe działanie genotoksyczne w małych stężeniach $< 2,60 \text{ mg/m}^3$ (< 1 ppm) należałoby nałóżyc na pracodawców obowiązek monitorowania stężenia tego związku w środowisku pracy i utrzymywania go poniżej wartości NDS na możliwie najniższym poziomie. Z uwagi na silną korelację między liczbą zachorowań na naczyniomięsaka wątroby oraz narażenia skumulowanego (CED), skrócenie okresu zatrudnienia w narażeniu na chloroeten dodatkowo zmniejszyłoby ryzyko wystąpienia nowotworów.

PIŚMIENICTWO

- ACGIH (2001). Documentation of the threshold limit values and biological exposures indices. American Conference of Governmental Industrial Hygienists. Cincinnati, OH.
- ACGIH (2015). Threshold limit values for chemical substances and physical agents and biological exposure indices. American Conference of Governmental Industrial Hygienists. Cincinnati, OH.
- AEGL (2012). Acute Exposure Guideline Levels for Selected Airborne Chemicals. Vol. 11. The National Academies Press. Washington D.C.
- Anders L.C., Lang A.L., Anwar-Mohamed A., Douglas A.N., Bushau A.M., Falkner K.C., Hill B.G., Warner N.L., Arteel G.E., Cave M., McClain C.J., Beier J.I. (2016). Vinyl chloride metabolites potentiate inflammatory liver injury caused by LPS in mice. *Toxicological Sciences* 151(2), 312–323.
- Anderson D. (1999). Factors contributing to biomarker responses in exposed workers. *Mutat. Res.* 428, 197–202.
- Anderson D., Richardson C.R. (1981). Issues relevant to the assessment of chemically induced chromosome damage in vivo and their relationship to chemical mutagenesis. *Mutat. Res.* 90, 261–272.
- Anderson D., Hodge M.C.E., Purchase I.F.H. (1976). Vinyl chloride: Dominant lethal studies in male CD-1 mice. *Mutat. Res.* 40, 359–370.
- Anderson D., Richardson C.R., Purchase I.F.H. i in. (1981). Chromosomal analysis in vinyl chloride exposed workers: Comparison of the standard technique with the sister chromatid exchange technique. *Mutat. Res.* 83, 137–144.
- Anderson D., Richardson C.R., Weight T.M. i in. (1980). Chromosomal analysis in vinyl chloride exposed workers: Results from analysis 18 and 42 months after an initial sampling. *Mutat. Res.* 79, 151–162.
- Andrews A.W., Zawistowski E.S., Valentine C.R. (1976). A comparison of the mutagenic properties of vinyl chloride and methyl chloride. *Mutat. Res.* 40, 273–275.
- ATSDR (2006). Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Toxicological profile for vinyl chloride. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Atlanta (GA) [dostęp: 9.07.2017; <https://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp.asp?id=282&tid=51>].
- Awara W.M., El-Nabi S.H., El-Gohary M. (1998). Assessment of vinyl chloride-induced DNA damage in lymphocytes of plastic industry workers using a single-cell gel electrophoresis technique. *Toxicology* 128, 9–16.
- Bao Y. S., Jiang H., Liu J. (1988). The effects of vinyl chloride on pregnancy, parturition, and fetal development among female workers. *Zhenghua Yufang Vixue Zazhi* 22(6), 343–346.
- Bartsch H., Malaveille C., Montesano R. (1975). Human, rat and mouse liver-mediated mutagenicity of vinyl chloride in *S. typhimurium* strains. *Int. J. Cancer* 15, 429–437.
- Bartsch H., Malaveille C., Montesano R. (1976). The predictive value of tissue-mediated mutagenicity assays to assess the carcinogenic risk of chemicals. *IARC Sci. Publ.* 12, 467–491.
- Bartsch H., Malaveille C., Barbin A., Planche G. (1979). Mutagenic and alkylating metabolites of halo-ethylenes, chlorobutadienes and dichlorobutenes produced by rodent or human liver tissues. *Arch. Toxicol.* 41, 249–277.
- Basler A., Röhrborn G. (1980). Vinyl chloride: an example for evaluating mutagenic effects in mammals in vivo after exposure to inhalation. *Arch. Toxicol.* 45, 1–7.
- Becker R., Nikolova T., Wolff I. i in. (2001). Frequency of HPRT mutants in humans exposed to vinyl chloride via an environmental accident. *Mutat. Res.* 494, 87–96.
- Bi W., Wang Y., Huang M. i in. (1985). Effect of vinyl chloride on testis in rats. *Ecotoxicol. Environ. Safety* 10, 281–289.
- Błędzki A.K., Nowaczek W. (1995). Poli(chlorek winylu) – materiał niezbędny także w przyszłości, czy stanowiący potencjalne zagrożenie dla środowiska. *Polimery* 40(1), 1–15.
- Block J. B. (1974). Angiosarcoma of the liver following vinyl chloride exposure. *J. Am. Med. Assoc.* 229, 53–54.
- Bogdanikowa B., Zawilska J. (1984). Kompleksy immunologiczne w surowicy osób narażonych zawodowo na chlorek winylu. *Przegląd Lekarski* 41(3), 253–257.
- Bolt H.M., Filser J.G. (1983). Quantitative Aspekte der Kanzerogenität von Vinylbromid. *Verh Dtsch Ges Arbeitsmedizin (Gentner, Stuttgart)* 23, 433–437.
- Bolt H.M., Laib R.J., Peter H. i in. (1986). DNA adducts of halogenated hydrocarbons. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 112, 92–96.
- Brady J., Liberatore F., Harpe P., Greenwald P., Burnett W., Davies J. N. P., Bishop M., Polan A., Vianna N. (1977). Angiosarcoma of the liver: an epidemiologic survey. *J. Natl. Cancer Inst.*, 59, 1383–1385.
- Brinker K., Lumia M., Markiewicz K.V. i in. (2015). Assessment of emergency responders after a vinyl chloride release from a train derailment — New Jersey, 2012. *Morbidity and Mortality Weekly Report* 63(53), 1233–1237.
- BUA (1992). Vinyl chloride: (chloroethene). BUA Report 35. March 1989. GDCh Advisory Committee on Existing Chemicals of Environmental Relevance, Weinheim. New York, Basel, Cambridge, VCH.
- Buchter A., Bolt H.M., Filser J. (1978). Pharmakokinetik und Karzinogenese von Vinylchlorid. *Arbeits-medizinische Risikobeurteilung. Verh Dtsch Ges Arbeitsmed (Gentner, Stuttgart)* 18, 111–124.

- Buffler P. i in. (1979). Mortality experience of workers in a vinyl chloride monomer production plant. *JOM* 21, 195–203.
- Cave M., Falkner K.C., Ray M., Joshi-Barve S. i in. (2010). Toxicant-Associated steatohepatitis in vinyl chloride workers. *Hepatology* 51(2), 474–481.
- Centralny Rejestr Chorób Zawodowych (2017). Łódź, IMP [materiały niepublikowane, przygotowane dla Zespołu Ekspertów ds. Czynn timerów Chemicznych Międzyresortowej Komisji ds. NDS i NDN].
- Centralny Rejestr Danych o Narażeniu na Substancje Chemiczne, ich Mieszanki, Czynn timer lub Procesy Technologiczne o Działaniu Rakotwórczym lub Mutagennym (2017). Łódź, IMP [materiały niepublikowane, przygotowane dla Zespołu Ekspertów ds. Czynn timerów Chemicznych Międzyresortowej Komisji ds. NDS i NDN].
- Cheng T.J., Huang M.L., You N.C., Du C.L., Chau T.T. (1999). Abnormal liver function in workers exposed to low levels of ethylene dichloride and vinyl chloride monomer. *J. Occup. Environ. Med.* 41(12), 1128–1133.
- Chiazze L., Nichols W.E., Wong O. (1977). Mortality among employees of PVC fabricators. *JOM* 19, 623–628.
- Chyba A. (1981a). Badanie toksyczności mieszaniny chlorku winylu i fenolu w powietrzu. *Roczn. PZN*, T. XXXII, nr 4.
- Chyba A. (1981b). Toksyczność mieszaniny chlorku winylu i formaldehydu w powietrzu. *Roczn. PZN*, T. XXXII, nr 4.
- Ciroussel F., Barbin A., Eberle G. i in. (1990). Investigations on the relationship between DNA ethenobase adduct levels in several organs of vinyl chloride-exposed rats and cancer susceptibility. *Biochem. Pharmacol.* 39, 1109–1113.
- Clewell H.J., Gentry J.M., Gearhart B.C., i in. (1995). Considering pharmacokinetic and mechanistic information in cancer risk assessments for environmental contaminants. Examples with vinyl chloride and trichloroethylene. *Chemosphere* 31, 1, 2561–2578.
- Creech J., Johnson M.N. (1974). Angiosarcoma of liver in the manufacture of polyvinyl chloride. *JOM* 16, 150–151.
- Czerczak S. (2004). Zasady ustalania wartości najwyższych dopuszczalnych stężeń chemicznych czynników szkodliwych w środowisku pracy. *Podstawy i Metody Oceny Środowiska Pracy* 4(42), 5–18.
- DFG (1995). Deutsche Forschungsgemeinschaft (German Research Foundation). The MAK Collection for Occupational Health and Safety. Vinyl chloride. Biological Exposure Values for Occupational Toxicants and Carcinogens. Vol. 2 [dostęp: 9.07.2017; <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/3527600418.bb7501e0002/pdf>].
- DFG (2016). Deutsche Forschungsgemeinschaft. List of MAK and BAT values 2017. Maximum concentrations and biological tolerance values at the workplace. Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area. Raport Nr 53. Wiley Online Library, Bonn 2013 [dostęp: 9.07.2017; <http://onlinelibrary.wiley.com/book/10.1002/9783527812110>].
- Di Lorenzo L., Corfiati M., Catacchio T. (2012). Liver angiosarcoma from past exposure to vinyl chloride. A Case Report. *Med. Lav.* 103(6), 459–465.
- Doll R. (1988). Effects of exposure to vinyl chloride. An assessment of the evidence. *Scand. J. Work Environ. Health* 14, 61–78.
- Doss M., Lange C.E., Veltman G. (1984). Vinyl chloride-induced hepatic coproporphyrinuria with transition to chronic hepatic porphyria. *Klin. Wochenschr.* 62(4), 175–178.
- Dragani T.A., Carlo Zocchetti C. (2008). Occupational exposure to vinyl chloride and risk of hepatocellular carcinoma. *Cancer Causes Control* 19, 1193–1200.
- Drevon C., Kuroki T. (1979). Mutagenicity of vinyl chloride, vinylidene chloride and chloroprene in V79 Chinese hamster cells. *Mutat. Res.* 67, 173–182.
- Du C.L., Wang J.D. (1998). Increased morbidity odds ratio of primary liver cancer and cirrhosis of the liver among vinyl chloride monomer workers. *Occup. Environ. Med.* 55, 528–532.
- Du C.L., Kuo M.L., Chang H.L. i in. (1995). Changes in lymphocyte single strand breakage and liver function of workers exposed to vinyl chloride monomer. *Toxicol. Lett.* 77, 379–385.
- Ducatman A., Hirschhorn K., Selikoff I.J. (1975). Vinyl chloride exposure and human chromosome aberrations. *Mutat. Res.* 31, 163–168.
- duPont (1992a). Initial submission: *in vitro* microbial mutagenicity studies of chloroethylene with cover letter dated 05/08/92 and attachments. Submitted to the U.S. Environmental Protection Agency under Section 8EHQ. OTS0539817 [cyt. za: ATSDR 2006].
- duPont (1992b). Initial submission: mutagenicity activity of chloroethylene in the Salmonella/microsome assay with cover letter dated 05/08/92 and attachments. Submitted to the U.S. Environmental Protection Agency under TSCA Section 8EHQ. OTS0539547 [cyt. za: ATSDR 2006].
- duPont (1992c). Initial submission: chloroethylene. Chinese hamster ovary assay for mutagenicity with cover letter dated 05/08/92 and attachments. Submitted to the U.S. Environmental Protection Agency under TSCA Section 8EHQ. OTS0539535 [cyt. za: ATSDR 2006].
- Dura K., Starek A., Wędrychowicz A. i wsp. (1979). Wpływ chlorku winylu na funkcję i strukturę wątroby szczurów. *Przegląd Lekarski* 36(9), 673–677.
- Dyrektywa 2004/37/WE Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 29.04.2004 r. (DzU nr 217 z 2002 r. poz. 1833 ze zm.) w sprawie ochrony pracowników przed zagrożeniem dotyczącym narażenia na działanie czynników rakotwórczych lub mutagenów podczas pracy (szósta dyrektywa szczegółowa w rozumieniu art. 16 ust. 1 dyrektywy Rady

- 89/391/EWG) (wersja skodyfikowana) (Tekst mający znaczenie dla EOG), Dz.U. L 158 z 30.4.2004, s. 50.
- Dyrektywa Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2017/2398 z dnia 12.12.2017 r. zmieniająca dyrektywę 2004/37/WE w sprawie ochrony pracowników przed zagrożeniem dotyczącym narażenia na działanie czynników rakotwórczych lub mutagenów podczas pracy. Dz Urz. UE L 345 z dnia 27.12.2017 r.
- Easter M., Von Burg R. (1994). Vinyl chloride. *Journal of Applied Toxicology* 14, 301–307.
- Eberle G., Barbin A., Laib R.J. i in. (1989). 1,N-6-etheno-2'-deoxyadenosine and 3,N-4-etheno-2'-deoxy cytidine detected by monoclonal antibodies in lung and liver DNA of rats exposed to vinyl chloride. *Carcinogenesis* 10, 209–212.
- EC (2016). COMMISSION STAFF WORKING DOCUMENT IMPACT ASSESSMENT. Accompanying the document Proposal for a Directive of the European Parliament and of the Council amending Directive 2004/37/EC on the protection of workers from the risks related to exposure to carcinogens or mutagens at work. Brussels, 13.05.2016 SWD (2016), 152 final.
- Edmonds L.D., Anderson C.E., Flynt J.W. (1978). Congenital central nervous system malformations and vinyl chloride monomer exposure. A community study. *Teratology* 17, 137–142.
- Elmore J.D., Wong J.L., Laumbach A.D. i in. (1976). Vinyl chloride mutagenicity via the metabolites chlorooxirane and chloroacetaldehyde monomer hydrate. *Biochem. Biophys. Acta* 442, 405–419.
- EPA (2000). U.S. Environmental Protection Agency. Toxicological Review of Vinyl Chloride. In Support of Summary Information on the Integrated Risk Information System (IRIS). Washington, DC.
- Fedtke N., Boucheron J.A., Walker V.E. i in. (1990). Vinyl chloride-induced DNA adducts. II: Formation and persistence of 7-(2-oxoethyl)guanine and N-2,3-ethenoguanine in rat tissue DNA. *Carcinogenesis* 11(8), 1287–1292.
- Feng N., Zheng G., Hao Y. i in. (2017). Mutations in Apoptotic Genes and Micronucleus Occurrence in Vinyl Chloride-Exposed Workers in China. *Environmental and Molecular Mutagenesis* 58, 39–45.
- Feron V.J., Hendriksen C.F.M., Speek A.J. (1981). Lifespan oral toxicity study of vinyl chloride in rats. *Food Cosm. Toxicol.* 19, 317–333.
- Feron V.J., Kroes R. (1979). One-year time sequence inhalation toxicity study of vinyl chloride in rats. II. Morphological changes in the respiratory tract, ceruminous gland, brain, kidneys, heart and spleen. *Toxicology* 13, 131–141.
- Feron V.J., Kruysse A., Til H.P. (1979). One-year time-sequence inhalation toxicity study of vinyl chloride in rats. I. Growth, mortality, haematology, clinical chemistry, and organ weights. *Toxicology* 13, 25–35.
- Fontana L., Marion M. J., Ughetto S., Catilina P. (2006). Glutathione S-transferase M1 and GST T1 genetic polymorphisms and Raynaud's phenomenon in French vinyl chloride monomer-exposed workers. *J. Hum. Genet.* 51, 879–886.
- Fox A.J., Collier P.F. (1977). Mortality experience of workers exposed to vinyl chloride monomer in the manufacture of polyvinyl chloride in Great Britain. *Br. J. Ind. Med.* 34, 1–10.
- Franco V. (2010). Vinyl chloride monomer production expected to grow 2.7% annually through 2020. Market-Research.com [dostęp: 9.07.2017; <http://www.marketwired.com/press-release/vinyl-chloride-monomer-production-expected-to-grow-27-annually-through-2020-1364433.htm>].
- Freudiger H., Bounameaux H., Garcia J. (1988). Acroosteolysis and raynaud's phenomenon after vinyl chloride exposure. *Vasa* 17, 216–218.
- Frullanti E., La Vecchia C., Boffetta P., Zocchetti C. (2012). Vinyl chloride exposure and cirrhosis. A systematic review and meta-analysis. *Dig. Liver. Dis.* 44(9), 775–779.
- Fučić A. (1998). Could cytogenetics and stereochemistry provide a new classification of chemical mutagens? *Period. Biol.* 100(3), 277–280.
- Fučić A., Garaj-Vrhovac V. (1997). Micronucleus assay and mitotic activity. The methods for determination of recent vinyl chloride monomer exposure. *Environ. Mol. Mutagen.* 29(28), 16.
- Fučić A., Barkovic D., Garaj-Vrhovac V. i in. (1996a). An eight-year follow-up study of a population occupationally exposed to vinyl chloride monomer. *Mutat. Res.* 360, 237–238.
- Fučić A., Barkovic D., Garaj-Vrhovac V. i in. (1996b). A nine-year follow-up study of a population occupationally exposed to vinyl chloride monomer. *Mutat. Res.* 361, 49–53.
- Fučić A., Garaj-Vrhovac V., Dimitrovic B. i in. (1992). The persistence of sister-chromatid exchange frequencies in men occupationally exposed to vinyl chloride monomer. *Mutat. Res.* 281(2), 129–132.
- Fučić A., Hitrec V., Garaj-Vrhovac V. i in. (1995). Relationship between locations of chromosome breaks induced by vinyl chloride monomer and lymphocytosis. *Am. J. Ind. Med.* 27(4), 565–571.
- Fučić A., Horvat D., Dimitrovic B. (1990). Localization of breaks induced by vinyl chloride in the human chromosomes of lymphocytes. *Mutat. Res.* 243, 95–99.
- Funes-Cravioto F., Lambert B., Lindsten J. i in. (1975). Chromosome aberrations in workers exposed to vinyl chloride. *Lancet* 1(22), 459.
- Garaj-Vrhovac V., Fučić A., Horvat D. (1990). Comparison of chromosome aberration and micronucleus induction in human-lymphocytes after occupational exposure to

- vinyl chloride monomer and microwave radiation. *Periodicum Biologorum* 92(4), 41–416.
- Gedigke P., Muller R., Bechtelsheimer H.* (1975). Morphology of liver damage among polyvinyl chloride production workers. A report on 51 cases. *Ann. NY Acad. Sci.* 246, 278–285.
- Gehring P.J., Watanabe P.G., Park C.N.* (1978). Resolution of dose-response toxicity data for chemicals requiring metabolic activation. Example-vinyl chloride. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 44, 581–591.
- Gehring P.J., Watanabe P.G., Park C.N.* (1979). Risk of angiosarcoma in workers exposed to vinyl chloride as predicted from studies in rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 49, 15–21.
- Gennaro V., Ceppi M., Crosignani P., Montanaro F.* (2008). Reanalysis of updated mortality among vinyl and polyvinyl chloride workers: confirmation of historical evidence and new findings. *BMC Public Health* 8(1), 21.
- Gennaro V., Ceppi M., Montanaro F.* (2003). Reanalysis of mortality in a petrochemical plant producing vinyl chloride and polyvinyl chloride. *Epidemiol. Prev.* 27, 221–225.
- GESTIS (2017). IFA, International limit values [dostęp: 9.07.2017; <http://limitvalue.ifa.dguv.de>].
- GIS (2016). Zestawienie zbiorcze danych dotyczących ekspozycji pracowników na wybrane substancje chemiczne w latach 2015-2016. Dane Głównego Inspektoratu Sanitarnego dla Międzyresortowej Komisji ds. NDS i NDN. Warszawa [materiały niepublikowane, przygotowane dla Zespołu Ekspertów ds. Czynn timerów Chemicznych Międzyresortowej Komisji ds. NDS i NDN].
- Głuszcz M.* (1982). Przewlekłe zatrucie chlorem winylu pracowników zatrudnionych przy produkcji polichloru winylu metodą suspensyjną w latach 1967-1977. *Studia i Materiały Monograficzne* 3(11).
- Grainger R.G., Walker A.E., Ward A.M.* (1980). Vinyl chloride monomer-induced disease: clinical, radiological, and immunological aspects. [W:] *Induced Disease. Drug Irradiation. Occupation*. Preger L., ed. Grune and Startton, New York, 191–214.
- Green T., Hathway D.E.* (1978). Interactions of vinyl chloride with rat-liver DNA *in vivo*. *Chem. Biol. Interact.* 22, 211–
- Gromiec J.P., Dobecki M.* (1989). Narażenie na chlorek winylu w polskim przemyśle. *Med. Pr.* 40(6), 369–375.
- Guido M., Sarcognato S., Pelletti G., Fassan M., Murer B., Snenghi R.* (2016). Case study. Sequential development of hepatocellular carcinoma and liver angiosarcoma in a vinyl chloride-exposed worker. *Human Pathology* 57, 193–196.
- Gwinner L.M., Laib R.J., Filser J.G.* i in. (1983). Evidence of chloroethylene oxide being the reactive metabolite of vinyl chloride towards DNA. Comparative studies with 2,2'-dichlorodimethyl ether. *Carcinogenesis* 4, 1483–1486.
- Hamilton and Hardy's Industrial Toxicology (2015). R.D. Harbison, M.M. Bourgeois, G.T. Johnson [Red.]. 6th ed. John Wiley & Sons, 777.
- Hansteen I.L., Hillestad L., Thiis-Evensen E.* i in. (1978). Effects of vinyl chloride in man. A cytogenetic follow-up study. *Mutat. Res.* 51, 271–278.
- Heger M., Muller G., Norpoth K.* (1982). *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 50, 187–196.
- Hehir R.M., McNamara B.P., McLaughlin J.* (1981). Cancer induction following single and multiple exposure to a constant amount of vinyl chloride monomer. *Environ. Health Perspect.* 41, 63–72.
- Heldaas S.* i in. (1984). Incidence of cancer among vinyl chloride and polyvinyl chloride workers. *Br. J. Ind. Med.* 41, 25–30.
- Ho S.F., Phoon W.H., Gan S.L.* i in. (1991). Persistent liver dysfunction among workers at a vinyl chloride monomer polymerization plant. *J. Soc. Occup. Med.* 41(1), 10–16.
- Hozo I., Miric D., Bojic L.*, i in. (2000). Liver angiosarcoma and hemangiopericytoma after occupational exposure to vinyl chloride monomer. *Environmental Health Perspectives* 108, 793.
- Hrivnak L., Rozinova Z., Korony S.* i in. (1990). Cytogenetic analysis of peripheral blood lymphocytes in workers exposed to vinyl chloride. *Mutat. Res.* 240, 83–85.
- HSDB (2017). Vinyl chloride. Hazardous Substance Data Bank [dostęp: 9.07.2017; <https://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/a?dbs+hsdb:@term+@DOCNO+169>].
- Hsieh H.I., Chen P.C., Wong R.H., Du C.L., Chang Y.Y., Wang J.D., Cheng T.J.* (2011). Mortality from liver cancer and leukaemia among polyvinyl chloride workers in Taiwan: an updated study. *Occup. Environ. Med.* 68, 120–125.
- Huberman E., Bartsch H., Sachs I.* (1975). Mutation induction in Chinese hamster V79 cells by two vinyl chloride metabolites, chloroethylene oxide and 2-chloroacetaldehyde. *Int. J. Cancer* 16, 639–644.
- Hüttner E., Nikolova T.* (1998). Cytogenetic analysis of peripheral lymphocytes in a population exposed to vinyl chloride through an accidental release into the environment. *Toxicol. Lett.* 96–97, 143–148.
- Hüttner E., Nikolova T., Foth H.* (1998). Genotoxic effects in humans after an accidental vinyl chloride exposure. *Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmakol.* 357(4), 141.
- Hüttner E., Gotze A., Nikolova T.* (1999). Chromosomal aberrations in humans as genetic endpoints to assess the impact of pollution. *Mutat. Res.* 45, 251–257.
- IARC (1974). Some anti-thyroid and related substances, nitrofurans and industrial chemical. IARC Monogr. Eval. Carcinog. Risk Chem. Man. 7, 1–326.
- IARC (1979). Some monomers, plastics and synthetic elastomers, and acrolein. IARC Monogr. Eval. Carcinog. Risk Chem. Hum. 19, 1–513.

- IARC (1987). Overall evaluations of carcinogenicity: an updating of IARC Monographs volumes 1 to 42. IARC Monogr. Eval. Carcinog. Risks Hum. Suppl. 7, 1–440.
- IARC (2008). 1,3-Butadiene, ethylene oxide and vinyl halides (vinyl fluoride, vinyl chloride and vinylbromide). IARC Monogr. Eval. Carcinog Risks Hum. 97, 1–510.
- IARC (2012). IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, 100F: 451-478. Lyon, International Agency for Research on Cancer. [dostęp: 9.07.2017; <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol100F/mono100F-31.pdf>].
- ICSC (2000). ICSC database: International Chemical Safety Cards – ILO [dostęp: 9.07.2017; http://www.ilo.org/safework/info/publications/WCMS_324863/lang-en/index.htm]
- Infante P.F. (1976). Oncogenic and mutagenic risks in communities with polyvinyl chloride production facilities. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 271, 49–57.
- Infante P.F., Wagoner J.K., Waxweiler R.J. (1976a). Carcinogenic, mutagenic, and teratogenic risks associated with vinyl chloride. *Mutat. Res.* 41, 131–142.
- Infante P.F., Wagoner J.K., McMichael A.J. i in. (1976b). Genetic risks of vinyl chloride. *Lancet* 3, 734-735.
- IOM, Institute of Occupational Medicine (2011). Research Project: P937/19.
- Jacobsen J.S., Perkins C.P., Callahan J.T., Sambamurti K., Humayun M.Z. (1989). Mechanisms of mutagenesis by chloroacetaldehyde. *Genetics* 121, 213–222.
- Jaeger R.J., Reynolds E.S., Conolly E.B. (1974). Acute hepatic injury by vinyl chloride in rats pretreated with phenobarbital. *Nature* 252, 724–726.
- Jakubiak Z. (2006). Wytwarzanie polimerów 311[31]. Z4.08 Instytut Technologii Eksploatacji – Państwowy Instytut Badawczy. Radom. Projekt współfinansowany ze środków Europejskiego Funduszu Społecznego.
- Jayson M.I.V., Bailey A.J., Black C. (1976). Clinical aspects of vinyl chloride disease: Collagen studies in acroosteolysis. *Proc. R. Soc. Med.* 69, 295–297.
- Jędrzychowski R., Chmielnicka J. (1985). Ocena toksyczności chlorku winylu na podstawie jego metabolizmu. *Med. Pr.* 36(1), 31–41.
- John J.A., Smith F.A., Schwetz B.A. (1981). Vinyl chloride: inhalation teratology study in mice, rats and rabbits. *Environ. Health Perspect.* 41, 171–177.
- John J.A., Smith F.A., Leong B.K.J. (1977). The effects of maternally inhaled vinyl chloride on embryonal and fetal development in mice, rats, and rabbits. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 39, 497–513.
- Jones R.D. i in. (1988). A mortality study of vinyl chloride monomer workers employed in the United Kingdom in 1940-1974. *Scand. J. Work Environ. Health*, 153–160.
- Kandala J.C., Mrema J.E.K., Deangelo A. i in. (1990). 2-Chloroacetaldehyde and 2-chloroacetal are potent inhibitors of DNA synthesis in animal cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 167, 457–463.
- KE, Komisja Europejska (2016). Zestawienie informacji. Bruksela 13 maja 2016. [dostęp: 9.07.2017; http://europa.eu/rapid/press-release_MEMO-16-1655_pl.htm].
- Kielhorn J., Melber C., Wahnschaffe U., Aitio A., Mangelsdorf I. (2000). Vinyl chloride: still a cause for concern. *Environ. Health. Perspect.* 108, 579–588.
- Koischwitz D., Marsteller H.J., Lackner K., Brecht G., Brecht T. (1980). Changes in the arteries in the hand and fingers due to vinyl chloride exposure. *Rofo.* 132(1), 62–68.
- Krajewska B., Lutz W., Kiereś H. (1984). Testy czynnościowe wątroby i niektóre parametry biochemiczne w surowicy krwi u pracowników przewlekłe narażonych na chlorek winylu. *Med. Pr.* 35, 343–349.
- Krajewski J., Dobecki M., Gromiec J.P. (1980). Retention of vinyl chloride in the human lung. *Br. J. Ind. Med.* 37, 373–374.
- Krowisz B. (2010). Udział bakteryjnych dioksygenaz z rodziny AlkB w naprawie egzocyklicznych uszkodzeń DNA. The role of bacterial AlkB dioxygenases in repair of exocyclic DNA adducts. Praca magisterska na kierunku Biologia Praca wykonana pod kierunkiem dr Agnieszki Maciejewskiej, Zakład Biologii Molekularnej IBB PAN. Szkoła Główna Gospodarstwa Wiejskiego w Warszawie.
- Kucerova M., Polivkova Z., Batora J. (1979). Comparative evaluation of the frequency of chromosomal aberrations and the SCE numbers in peripheral lymphocytes of workers occupationally exposed to vinyl chloride monomers. *Mutat. Res.* 67, 97–100.
- Kudo Y.Y., Yamada S., Nakamura I. (1990). On the changes in peripheral red cells in mice exposed to vinyl chloride monomer. *Pol. J. Occup. Med.* 3(3), 301–310.
- Laib R.J., Bolt H.M. (1977). Alkylation of RNA by vinyl chloride metabolites *in vitro* and *in vivo*. Formation of 1-N-6-ethenoadenosine. *Toxicology* 8, 185–195.
- Laib R.J., Bolt H.M., Cartier R. i in. (1989). Increased alkylation of liver DNA and cell turnover in young versus old rats exposed to vinyl chloride correlates with cancer susceptibility. *Toxicol. Lett.* 45, 231–239.
- Langauer-Lewowicka H., Kurzbauer H., Byczkowska Z. (1983). Vinyl chloride disease-neurological disturbances. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 52, 151–157.
- Lange C.E., Jüene S., Stein G. i in. (1974). Vinyl chloride disease – a systemic sclerosis due to occupational exposure? *Int. Arch. Arbeitsmed.* 32, 1–32.
- Laplanche A., Clavel-Chapelon F., Contassot J.C., Lanouzière C. (1992). The French chloroeten Group Exposure to vinyl chloride monomer: results of a cohort study after a seven year follow up. *Br. J. Ind. Med.* 49,134–137.

- Laplanche A., Clavel F., Contassot J.C. i in. (1987). Exposure to vinyl chloride monomer. Report on cohort study. *Br. J. Ind. Med.* 44, 711–715.
- Lester D., Greenberg L.A., Adams W.R. (1963). Effects of single and repeated exposure of humans and rats to vinyl chloride. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.* 24, 265–275.
- Lewis R., Rempala G. (2003). A case-cohort study of angiosarcoma of the liver and brain cancer at a polymer production plant. *J. Occup. Environ. Med.* 45, 538–545.
- Lewis R., Rempala G., Dell L.D., Mundt K.A. (2003). Vinyl chloride and liver and brain cancer at a polymer production plant in Louisville, Kentucky. *J. Occup. Environ. Med.* 45, 533–537.
- Li Y., Marion M-J., Asherova M. i in. (1998). Mutant p21 ras in vinyl chloride-exposed workers. *Biomarkers* 3(6), 433–439.
- Lilis R., Anderson H., Nicholson W.J. (1975). Prevalence of disease among vinyl chloride and polyvinyl chloride workers. *Ann. NY Acad. Sci.* 246, 22–41.
- Liss G.M., Greenberg R.A., Tamburro C.H. (1985). Use of serum bile acids in the identification of vinyl chloride hepatotoxicity. *Am. J. Med.* 78, 68–76.
- Lopez, V., Chamoux A., Tempier M., Thiel H., Ughetto S., Trousselard M., Naughton G., Dutheil F. (2013). The long-term effects of occupational exposure to vinyl chloride monomer on microcirculation: a cross-sectional study 15 years after retirement. *BMJ Open* 3:e002785. doi:10.1136/bmjopen-2013-002785 [dostęp: 9.07.2017; <http://bmjopen.bmj.com/content/bmjopen/3/6/e002785.full.pdf>].
- Loprieno N., Barale R., Baroncelli S. i in. (1977). Induction of gene mutations and gene conversions by vinyl chloride metabolites in yeast. *Cancer Res.* 46, 253–257.
- Lotti, M. (2017). Do occupational exposures to vinyl chloride cause hepatocellular carcinoma and cirrhosis? *Liver Int.* 37, 630–633.
- Lundberg I. i in. (1993). Mortality and cancer incidence among PVC – processing workers in Sweden. *Am. J. Ind. Med.* 23, 313–319.
- Magnusson J., Ramel C. (1978). Mutagenic effects of vinyl chloride on *Drosophila melanogaster* with and without pretreatment with sodium phenobarbiturate. *Mutat. Res.* 57, 307–312.
- Makarov I.A. (1984). Sexual disorders in male workers occupationally exposed to methylmethacrylate and vinyl chloride. *Gig. Tr. Prof. Zabol.* 6, 19–23.
- Makarov I.A., Solovyeva M.S., Gnelitsky G.I. (1984). Sexual disorders in women chronically exposed to methylmethacrylate and vinyl chloride. *Gig. Tr. Prof. Zabol.* 3, 22–27.
- Malaveille C., Bartsch H., Barbin A. i in. (1975). Mutagenicity of vinyl chloride, chloroethyleneoxide, chloroacetaldehyde and chloroethanol. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 63, 363–370.
- Maltoni C., Lefmine G., Ciliberti A. Cotti G., Carretti D. (1981). Carcinogenicity bioassays of vinyl chloride monomer: A model of risk assessment on an experimental basis. *Environ. Health Perspect.* 41, 3–29.
- Marsteller H.J., Lebach W.K., Muller R. (1975). Unusual splenomegalic liver disease as evidenced by peritoneoscopy and guided liver biopsy among polyvinyl chloride production workers. *Ann. NY Acad. Sci.*, 95–134.
- Mastromatteo E., Fisher A.M., Christie H. (1960). Acute inhalation toxicity of vinyl chloride to laboratory animals. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.*, 394–398.
- Mastrangelo G., Martines D., Fedeli U. (2010). Vinyl chloride and the liver: Misrepresentation of epidemiological evidence. *Journal of Hepatology* 52(5), 776–777.
- Mastrangelo G., Fedeli U., Fadda E., Milan G., Turato A., Pavanello S. (2003). Lung cancer risk in workers exposed to poly(vinyl chloride) dust: a nested case-referent study. *Occup. Environ. Med.* 60, 423–428.
- Mastrangelo G., Fedeli U., Fadda E. i in. (2004). Increased risk of hepatocellular carcinoma and liver cirrhosis in vinyl chloride workers: synergistic effect of occupational exposure with alcohol intake. *Environ. Health Perspect.* 112, 1188–1192.
- McCann J., Simmon V., Streitwieser D., Ames B.N. (1975). Mutagenicity of chloroacetaldehyde, a possible metabolic product of 1,2-dichloroethane (ethylene dichloride), chloroethanol (ethylene chlorohydrin), vinyl chloride and cyclophosphamide. *Proc. Nat. Acad. Sci.* 72, 3190–3193.
- Meester C., Duverger-van Bogaert M., Lambotte-Vandepaer M. i in. (1980). Mutagenicity of vinyl chloride in the Ames test. Possible artifacts related to experimental conditions. *Mutat. Res.* 77, 175–179.
- Monson R.R., Peters J.M., Johnson M.N. (1975). Proportional mortality among vinyl chloride workers. *Environ. Health Perspect.* 11, 75–77.
- Morinello E.J., Ham A.-J.L., Ranasinghe A. i in. (2002a). Molecular dosimetry and repair of N-2,3-ethenoguanine in rats exposed to vinyl chloride. *Cancer. Res.* 62, 5189–5195.
- Morinello E.J., Koe H., Ranasinghe A. i in. (2002b). Differential induction of N-2,3-ethenoguanine in rat brain and liver after exposure to vinyl chloride. *Cancer. Res.* 62, 5183–5188.
- Mroczkowska-Stupska M., Kuśmierk J.T. (1994). Molekularne podstawy mutagennego działania chlorku winylu. *Postępy Biochemii* 40(1), 31–39.

- Mundt K.A., Dell L.D., Austin R.P. i in. (2000). Historical cohort study of 10 109 men in the North American vinyl chloride industry, 1942–72: update of cancer mortality to 31 December 1995. *Occup. Environ. Med.* 57, 774–781.
- Mundt K.A., Dell L.D., Crawford L. i in. (2017). Quantitative estimated exposure to vinyl chloride and risk of angiosarcoma of the liver and hepatocellular cancer in the US industry-wide vinyl chloride cohort: mortality update through 2013. *Occup. Environ. Med.* 0, 1–8.
- Mur J.M., Mandereau L., Deplan F., Paris A., Richard A., Hemon D. (1992). Spontaneous abortion and exposure to vinyl chloride. *Lancet* 339, 127–128.
- NIOSH (2010). NIOSH Pocket Guide to Chemical Hazards. Department of Health & Human Services, Centers for Disease Control & Prevention. National Institute for Occupational Safety & Health. DHHS (NIOSH) Publication No. 2010-168 [<http://www.cdc.gov/niosh/npg/>].
- Oblój-Muzaj M., Stankiewicz S., Poturalski R., Werner K. (1996). Problem emisji chlorku winylu na przykładzie wytwórni PVC w Zakładach Azotowych "Włocławek S.A.". *Polimery* 41(11–12), 687–689.
- OECD (2001). SIDS initial assessment report for SIAM 13. Vinyl chloride. Organisation for Economic Co-operation and Development. Bern, Switzerland: UNEP Publications. [dostęp: 9.07.2017; <http://www.chem.unep.ch/irptc/sids/OECD/SIDS/sidsub.html>].
- Osterman-Golkar S., Jultmark D., Segerback D. i in. (1977). Alkylation of DNA and proteins in mice exposed to vinyl chloride. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 76, 259–266.
- Ostlere L.S., Harris D., Buckley C. i in. (1992). Atypical systemic-sclerosis following exposure to vinyl chloride monomer - a case report and review of the cutaneous aspects of vinyl chloride disease. *Clin. Exp. Dermatol.* 17(3), 208–210.
- Patty F.A., Yapt W.P., Waite C.P. (1930). Acute response of guinea pigs to vapors to some new commercial organic compounds. V. Vinyl chloride. *Public. Health Rep.*, 45, 1963–1971.
- Perticoni G.F., Abbritti G., Catisani T.A. i in. (1986). Polineuropathy in workers with long exposure to vinyl chloride. Electro-physiological study. *Electromyogr. Clin. Neurophysiol.* 26, 41–47.
- Pirastu R., Baccini M., Biggeri A., Comba P. (2003). Epidemiologic study of workers exposed to vinyl chloride in Porto Marghera: mortality update. *Epidemiol. Prev.* 27, 161–172.
- Podoll K., Berg-Dammer E., Noth J. (1990). Neurologic and psychiatric disorders in vinyl chloride disease. *Fortschr. Neurol. Psychiatr.* 58(11), 439–443.
- Poncelet F., de Meester C., Duverger-van Bogaert M. i in. (1980). Influence of experimental factors on the mutagenicity of vinylic monomers. *Arch. Toxicol. Suppl.* 4, 63–66.
- Popper H., Maltoni C., Selikoff I.J. (1981). Vinyl chloride-induced hepatic lesions in man and rodents: A comparison. *Liver* 1, 7–20.
- Pott W.A., Benjamin S.A., Yang R.S. (1998). Antagonistic interactions of an arsenic-containing mixture in a multiple organ carcinogenicity bioassay. *Cancer Lett.* 133(2), 185–90.
- Prodan L., Suciú I., Pislaru V. i in. (1975). Experimental chronic poisoning with vinyl chloride (monochloroethene). *Ann. NY Acad. Sci.* 246, 159–163.
- Purchase I.F.H., Richardson C.R., Anderson D. (1975). Chromosomal and dominant lethal effects of vinyl chloride. *Lancet*, 410–411.
- Purchase I.F.H., Richardson C.R., Anderson D. (1976). Clinical aspects of vinyl chloride disease. Chromosomal effects in peripheral lymphocytes. *Proc. R. Soc. Med.* 69, 290–292.
- Purchase I.F.H., Richardson C.R., Anderson D. i in. (1978). Chromosomal analysis in vinyl chloride exposed workers. *Mutat. Res.* 57, 325–334.
- Purchase I.F.H., Stafford J., Paddle G.M. (1987). Vinyl chloride. An assessment of the risk of occupational exposure. *Food Chem. Toxicol.* 25, 187–202.
- Qiu Y.L., Wang W., Wang T. i in. (2008). Genetic polymorphisms, messenger RNA expression of p53, p21, and CCND1, and possible links with chromosomal aberrations in Chinese vinyl chloride exposed workers. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention* 17, 2578–2584.
- Quan H. i in. (2014). Vinyl chloride monomer (CHLOREK WINYLU) induces high occurrence of neural tube defects in embryonic mouse brain during neurulation. *Cellular and Molecular Neurobiology* 34(4), 619–630.
- Radike M.J., Stemmer K., Bingham E. (1981). Effect of ethanol on vinyl chloride carcinogenesis. *Environ. Health Perspect.* 41, 59–62.
- Rannug U., Gothe R., Wachtmeister C.A. (1976). The mutagenicity of chloroethylene oxide, chloroacetaldehyde, 2-chloroethanol and chloroacetic acid, conceivable metabolites of vinyl chloride. *Chem. Biol. Interact.* 12, 251–263.
- Rannug U., Johansson A., Ramel C. i in. (1974). The mutagenicity of vinyl chloride after metabolic activation. *Ambio* 3, 194–197.
- Reitz R.H., Gargas M.L., Andersen M.E., Provan W.M., Green T.L. (1996). Predicting cancer risk from vinyl chloride exposure with a physiologically based pharmacokinetic model. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 137, 253–267.
- Richardson C.R., Styles J.A., Bennet I.P. (1983). Activity of vinyl chloride monomer in the mouse micronucleus assay. *Mutat. Res.* 122, 139–142.
- Rinsky R.A. i in. (1988). Study of mortality among chemical workers in the Kanawha Valley at West Virginia. *Am. J. Ind. Med.* 13, 429–438.

- Rosenman K.D., Rizzo J.E., Conomos M.G. i in. (1989). Central nervous system malformation in relation to two polyvinyl chloride production facilities. *Arch. Environ. Health* 44(5), 279–282.
- Rozporządzenie Ministra Pracy i Polityki Społecznej z dnia 29.11.2002 r. w sprawie najwyższych dopuszczalnych stężeń i natężeń czynników szkodliwych w środowisku pracy. DzU nr 217 z 2002 r., poz. 1833 ze zm.
- Rozporządzenie Ministra Pracy i Polityki Społecznej z dnia 6.06.2014 r. w sprawie najwyższych dopuszczalnych stężeń i natężeń substancji szkodliwych dla zdrowia w środowisku pracy. DzU 2014, poz. 817 z późn. zm.
- Rozporządzenia Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 1272/2008 z dnia 16.12.2008 r. w sprawie klasyfikacji, oznakowania i pakowania substancji i mieszanin, zmieniającego i uchylającego dyrektywy 67/548/EWG i 1999/45/WE oraz zmieniającego rozporządzenie (WE) nr 1907/2006. Dz. Urz. UE L 353 z dnia 31.12. 2008 r.
- RTECS (2017) [komputerowa baza danych].
- Salnikova L.S., Kotosovskaya I.A. (1980). Effect of vinyl chloride on embryogenesis of rats. *Gig. Tr. Prof. Zabol.*, 46–47.
- Schaffner F. (1978). Effect of long-term vinyl chloride exposure in mouse liver structure. *Falk Symposium* 25, 189–199.
- Schindler J., Li Y., Marion M.J., Paroly A., Brandt-Rauf P.W. (2007). The effect of genetic polymorphisms in the vinyl chloride metabolic pathway on mutagenic risk. *J. Hum. Genet.* 52(5), 448–55.
- SCOEL (2004). Recommendation from the Scientific Committee on Occupational Exposure Limits: Risk Assessment for Vinyl Chloride, SCOEL/SUM/109 final.
- Selenskas S. (1995). Pancreatic cancer among workers processing synthetic resins. *Am. J. Ind. Med.* 28, 385–398.
- Sherman M. (2009). Vinyl chloride and the liver. *J. Hepatol.* 51, 1074–1081.
- Short R.D., Minor J.L., Winston J.M. i in. (1977). A dominant lethal study in male rats after repeated exposures to vinyl chloride or vinylidene chloride. *J. Toxicol. Environ. Health* 3, 965–968.
- Simmon V.F., Kauhanen K., Tardiff R.G. (1977). Mutagenic activity of chemicals identified in drinking water. *Proc. Second. Int. Conf. Environ. Mutagens, Edinburgh. Progress in Genetic Toxicology.* Amsterdam. Elsevier/North Holland Biomedical Press., 249–258.
- Simonato L., L'Abbe K.A., Andersen A. i in. (1991). A collaborative study of cancer incidence and mortality among vinyl chloride workers. *Scan. J. Work Environ. Health* 17(3), 159–169.
- Sińczuk-Walczak H., Gluszc M. (1982). Niektóre aspekty obrazu kliniczno-elektroencefalograficznego u pracowników narażonych na przewlekłe działanie chlorku winylu. *Medycyna Pracy* 33(5-6), 349–354.
- Singer B., Spengler S.J., Chavez F. i in. (1987). The vinyl chloride-derived nucleoside, N-2,3-ethenoguanosine, is a highly efficient mutagen in transcription. *Carcinogenesis* 8, 745–747.
- Sinues B., Sanz A., Bernal M.L. i in. (1991). Sister chromatid exchanges, proliferating rate index, and micronuclei in biomonitoring of internal exposure to vinyl chloride monomer in plastic industry workers. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 108(1), 37–45.
- Skowroń J., Czerczak S. (2013). Zasady ustalania dopuszczalnych poziomów narażenia dla czynników rakotwórczych w środowisku pracy w Polsce i w krajach Unii Europejskiej. *Medycyna Pracy* 64(4), 541–563.
- Smith S.J., Li Y., Whitley R. i in. (1998). Molecular epidemiology of p53 protein mutations in workers exposed to vinyl chloride. *Am. J. Epidemiol.* 147(3), 302–308.
- Smulevich V.B., Fedotova I.V., Filatova V.S. (1988). Increasing evidence of the rise of cancer in workers exposed to vinylchloride. *Br. J. Ind. Med.* 45, 93–97.
- Sokal J.A., Barański B., Majka J. i in. (1980). Experimental studies on the chronic toxic effects of vinylchloride in rats. *J. Hyg. Epidemiol. Microbiol. Immunol.* 24, 285–294.
- Sokal J.A., Barański B., Czajkowska T., Majka J. i in. (1981). Sprawozdanie z pracy MZ-IX.1.13. Łódź, IMP.
- Sokal J.A., Czajkowska T., Górny R. i in. (1983). Sprawozdanie z pracy MZ-IX.1.47. Łódź, IMP.
- Suciu I., Prodan L., Ilea E. i in. (1975). Clinical manifestations in vinyl chloride poisoning. *Ann. NY Acad. Sci.* 246, 53–69.
- Suzuki Y. (1980). Nonneoplastic effects of vinyl chloride in mouse lung. *Environ. Res.* 21, 235–253.
- Suzuki Y. (1981). Neoplastic and nonneoplastic effects of vinyl chloride in mouse lung. *Environ. Health Perspect.* 41, 31–52.
- Swenberg J.A., Fedtke N., Ciroussel F. i in. (1992). Etheno adducts formed in DNA of vinyl chlorideexposed rats are highly persistent in liver. *Carcinogenesis* 13(4), 727–729.
- Szerszenowicz A., Kiereś H., Gluszc M. i in. (1984). Zachowanie się stężeń heptoglobiny w surowicy pracowników narażonych przewlekłe na działanie chlorku winylu. *Przegląd Lekarski* 41, 489–492.
- Tamburro C.H., Makk L., Popper H. (1984). Early hepatic histologic alterations among chemical (vinyl monomer) workers. *Hepatology* 4, 413–418.
- Thériault G., Allard P. (1981). Cancer mortality of a group of Canadian workers exposed to vinyl chloride monomer. *J. Occup. Med.* 23, 671–676.
- Thériault G., Iturra H., Gingras S. (1983). Evaluation of the association between birth defects and exposure to ambient vinyl chloride. *Teratology* 27(3), 359–70.

- Thornton S.R. i in. (2002). Embryo-Fetal Developmental and Reproductive Toxicology of Vinyl Chloride in Rats. *Toxicol. Sci.* 68(1), 207–219.
- Torkelson T.R., Oyen F., Rowe V.K. (1961). The toxicity of vinyl chloride as determined by repeated exposure of laboratory animals. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.* 22, 354–361.
- Vaglenov A., Lalchev S., Nosko M. i in. (1999). Chromosome aberrations and micronuclei in plastic industry workers exposed to vinyl chloride monomer. *Cytogenet. Cell Genet.* 85(1-2), 103.
- Veltman G., Lange C.E., Juhe S. i in. (1975). Clinical manifestations and course of vinyl chloride disease. *Ann NY Acad. Sci.* 246, 6–17.
- Verburgt F.G., Vogel E. (1977). Vinyl chloride mutagenesis in *Drosophila melanogaster*. *Mutat. Res.* 48, 327–336.
- Vianna N.J. (1981). Tumors in patients with angiosarcoma of the liver. *Ann. Intern. Med.* 95, 185–186.
- Vianna N.J., Brady J., Harper P. (1981). Angiosarcoma of the Liver: A Signal Lesion of Vinyl Chloride Exposure. *Environ. Health Perspect.* 41, 207–240.
- Victorin K., Stahlberg M. (1988). A method for studying the mutagenicity of some gaseous compounds in *Salmonella typhimurium*. *Environ. Mol. Mutagen* 11, 65–77.
- Viola P.L. (1970). Pathology of vinyl chloride. *Med. Lav.* 61(3), 174–180.
- Viola P.L., Bigotti A., Caputo A. (1971). Oncogenic response of rat skin, lungs, and bones to vinyl chloride. *Cancer Res.* 31, 516–522.
- Walker A.E. (1976). Clinical aspects of vinyl chloride disease. *Skin. Proc. R. Soc. Med.* 69, 286–289.
- Wallis S.A.S., Holmberg B., Svensson K. i in. (1988). Induction of single-strand breaks in liver DNA of mice after inhalation of vinyl chloride. *IARC Sci. Publ.* 89, 227–231.
- Wang Q., Ji F., Sun Y. i in. (2010). Genetic polymorphisms of Xrcc1, Hogg1 and Mgmt and micronucleus occurrence in Chinese vinyl chloride-exposed workers. *Carcinogenesis* 31, 1068–1073.
- Wang W. i in. (2011). Genotoxicity in Vinyl Chloride-Exposed Workers and Its Implication for Occupational Exposure Limit. *American Journal Of Industrial Medicine* 54, 800–810.
- Ward A.H. (1976). Clinical aspects of vinyl chloride disease: Evidence of an immune complex disorder in vinyl chloride workers. *Proc. R. Soc. Med.* 69, 289–290.
- Ward E., Boffetta P., Andersen A. i in. (2001). Update of the follow-up of mortality and cancer incidence among European workers employed in the vinyl chloride industry. *Epidemiology* 12, 710–718.
- Watanabe P.G., Gehring P.J. (1976). Dose-dependent fate of vinyl chloride and its possible relationship to oncogenicity in rats. *Environ. Health Perspect.* 17, 145–152.
- Watanabe P.G., McGowan G.R., Madrid E.O. i in. (1976). Fate of [¹⁴C] vinyl chloride following inhalation exposure in rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 37, 49–59.
- Watanabe P.G., Zempel J.A., Gehring P.J. (1978a). Comparison of the fate of vinyl chloride following single and repeated exposure in rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 44, 391–399.
- Watanabe P.G., Zempel J.A., Pegg D.G. i in. (1978b). Hepatic macromolecular binding following exposure to vinyl chloride. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 44, 571–579.
- Waxweiler R.J. i in. (1976). Neoplastic risk among workers exposed to vinyl chloride. *Ann. NY Acad. Sci.* 271, 40–48.
- WHO (1999). Vinyl Chloride, Environmental Health Criteria 215. International Programme on Chemical Safety, World Health Organisation, Geneva.
- Wiśniewska-Knypl J.M., Klimczak J., Kolakowski J. (1980). Monooxygenase activity and ultrastructural changes of liver in the course of chronic exposure or fats to vinyl chloride. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 46, 241–249.
- Wniosek dotyczący Dyrektywy Parlamentu Europejskiego i Rady zmieniającej dyrektywę 2004/37/WE w sprawie ochrony pracowników przed zagrożeniem dotyczącym narażenia na działanie czynników rakotwórczych lub mutagenów podczas pracy (2016). Bruksela, dnia 13.5.2016 r. COM(2016) 248 final 2016/0130 (COD).
- Wong O., Whorton M.D., Foliart D.E. (1991). An industry-wide epidemiologic study of vinyl chloride workers 1942-1982. *Am. J. Ind Med.* 20(3), 317–334.
- Wong R.H., Chen P.C., Wang J.D. i in. (2003). Interaction of vinyl chloride monomer exposure and hepatitis B viral infection on liver cancer. *J. Occup. Environ. Med.* 45, 379.
- Wong R.H., Chen P.C., Du C.L. i in. (2002). An increased standardised mortality ratio for liver cancer among polyvinyl chloride workers in Taiwan. *Occup. Environ. Med.* 59, 405–409.
- Zhao M.Y., Ying C.J., Shao N. (1994). The study of health effects of vinyl chloride air pollution on population. *Bio-med. Environ. Sci.* 7, 136–143.
- Zhu S.M., Ren X.F., Wan J.X., Xia Z.L. (2005). Evaluation in vinyl chloride monomer (CHLOREK WINYLU)-exposed workers and the relationship between liver lesions and gene polymorphisms of metabolic enzymes. *World J. Gastroenterol* 11(37), 5821–5827.
- Żłobińska U. (2006). Wytwarzanie chlorku winylu i rozpuszczalników chloroorganicznych 311[31].Z4.06. Radowo, Instytut Technologii Eksploatacji – Państwowy Instytut Badawczy. Projekt współfinansowany ze środków Europejskiego Funduszu Społecznego.
- Zocchetti C., Osculati A., Colosio C. (2010). Acroosteolysis in PVC autoclave cleaners: history of an occupational disease. *La Medicina del Lavoro* 101(2), 91–109.

ZAKRES BADAŃ WSTĘPNYCH I OKRESOWYCH, NARZĄDY (UKŁADY) KRYTYCZNE, PRZECIWWSKAZANIA LEKARSKIE DO ZATRUDNIENIA W NARAŻENIU NA CHLOROETEN

dr hab. n. med. MARTA WISZNIEWSKA
e-mail: martaz@imp.lodz.pl
Instytut Medycyny Pracy
im. prof. dr. med. Jerzego Nofera
91-348 Łódź
ul. św. Teresy od Dzieciątka Jezus 8

Zakres badania wstępnego

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na: wątrobę, skórę, układ nerwowy, oddechowy i narząd wzroku.

Badania pomocnicze: morfologia krwi, aktywność aminotransferazy asparginianowej (AST) i aminotransferazy alaninowej (ALT), bilirubina, fosfataza alkaliczna.

Zakres badania okresowego

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na: wątrobę, skórę, układ nerwowy, oddechowy i narząd wzroku.

Badania pomocnicze: morfologia krwi, aktywność aminotransferazy asparginianowej (AST) i aminotransferazy alaninowej (ALT), bilirubina, fosfataza alkaliczna, USG wątroby po 10 latach narażenia (następne USG wątroby w zależności od wskazań), a w zależności od wskazań: próba oziębienia rąk, RTG rąk, spirometria spoczynkowa.

Częstotliwość badań okresowych: co roku lub co 2 lata.

U w a g a

Lekarz przeprowadzający badanie profilaktyczne może poszerzyć jego zakres o dodatkowe specjalistyczne badania lekarskie oraz badania pomocnicze, a także wyznaczyć krótszy termin następnego badania, jeżeli stwierdzi, że jest to niezbędne do prawidłowej oceny stanu zdrowia pracownika lub osoby przyjmowanej do pracy.

Zakres ostatniego badania okresowego przed zakończeniem aktywności zawodowej

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na: wątrobę, skórę, układ nerwowy, oddechowy i narząd wzroku.

Badania pomocnicze: morfologia krwi, aktywność aminotransferazy asparginianowej (AST) i aminotransferazy alaninowej (ALT), bilirubina, fosfataza alkaliczna, a w zależności od wskazań: USG wątroby, próba oziębienia rąk, RTG rąk, spirometria spoczynkowa.

Narządy (układy) krytyczne

Narzędem krytycznym podczas pracy w narażeniu na chloroeten jest wątroba.

Przeciwwskazania lekarskie do zatrudnienia

Przeciwwskazaniami lekarskimi do zatrudnienia w narażeniu na chloroeten są:

- istotne zaburzeniem funkcji wątroby
- stłuszczeniowe zapalenie wątroby
- przewlekłe stany zapalne skóry
- twardzina
- polineuropatie
- schorzenia przebiegające z objawem Reynauda w obrazie klinicznym.

U w a g a

Wymienione przeciwwskazania dotyczą kandydatów do pracy.

O przeciwwskazaniach w przebiegu zatrudnienia powinien decydować lekarz sprawujący opiekę profilaktyczną, biorąc pod uwagę wielkość i okres trwania narażenia zawodowego oraz ocenę stopnia zaawansowania i dynamikę zmian chorobowych.

Ze względu na działanie rakotwórcze dla ludzi w narażeniu na chloroeten nie wolno zatrudniać: kobiet w ciąży, kobiet karmiących piersią i pracowników młodocianych.

Pracownicy powinni być informowani o działaniu rakotwórczym chloroetenu i zwiększonym ryzyku rozwoju naczyniakomięsaka wątroby.

Należy rozważyć skrócenie czasu narażenia na chloroeten w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia nowotworu.