

Будкарь Л.Н.¹, Обухова Т.Ю.¹, Солодушкин С.И.², Федорук А.А.¹, Шмони́на О.Г.¹, Карпова Е.А.¹

Математическое моделирование развития хронической фтористой интоксикации у рабочих алюминиевого производства

¹Федеральное бюджетное учреждение науки «Екатеринбургский медицинский-научный центр профилактики и охраны здоровья рабочих промпредприятий» Роспотребнадзора, 620014, Екатеринбург;

²ФГАОУ ВО «Уральский федеральный университет им. первого Президента России Б.Н. Ельцина», 620002, Екатеринбург

Введение. В структуре вновь выявленной профессиональной патологии у рабочих алюминиевых производств преобладает хроническая фтористая интоксикация. Для оптимизации управления риском развития профессионального флюороза актуальным представляется использование математического моделирования.

Цель – построение прогностической математической модели для оценки вероятности развития хронической фтористой интоксикации у рабочих основных цехов алюминиевого производства с использованием логистической регрессии для определения направлений профилактических мероприятий.

Материал и методы. С учётом результатов проведённого однофакторного анализа основных производственных факторов и показателей соматического здоровья 201 рабочего алюминиевых производств Уральского региона построена прогностическая математическая модель вероятности развития профессионального флюороза с использованием логистической регрессии.

Результаты. Получено 6 предикторов развития профессионального флюороза у рабочих алюминиевого производства: возраст рабочего (чем старше рабочий, тем выше риск развития профессионального заболевания); наличие сахарного диабета 2-го типа, атрофического гастрита, кист почек повышает риск формирования фтористой интоксикации; данные рентгенологического исследования (чем выше стадия изменений по данным рентгенологического исследования, тем выше риск развития флюороза); увеличение концентрации гидрофторида, превышающей ПДК в 2 и более раза, повышает риск развития у рабочего флюороза. Построенная модель верифицирована на клинических примерах и имеет высокую общую предсказательную способность (86,2%). При этом процент истинно положительных ответов (чувствительность) составил 86,2%, процент истинно отрицательных (специфичность) также составил 86,2%.

Заключение. Методами многофакторного анализа определены значимые независимые факторы, сочетание которых ассоциировано с формированием хронической фтористой интоксикации у рабочих основных профессий алюминиевого производства. Построенная математическая модель обладает высокой предсказательной способностью и может быть рекомендована для прогнозирования развития профессионального флюороза у рабочих алюминиевого производства.

К л ю ч е в ы е с л о в а : профессиональный флюороз; ассоциированные с флюорозом факторы; алюминиевое производство; прогностическая модель; логистическая регрессия.

Для цитирования: Будкарь Л.Н., Обухова Т.Ю., Солодушкин С.И., Федорук А.А., Шмони́на О.Г., Карпова Е.А. Математическое моделирование развития хронической фтористой интоксикации у рабочих алюминиевого производства. *Гигиена и санитария*. 2020; 99 (1): 115-119. DOI: <http://dx.doi.org/10.33029/0016-9900-2020-99-1-115-119>

Для корреспонденции: Обухова Татьяна Юрьевна, кандидат мед. наук, ст. науч. сотр. НПО «Клиника терапии и диагностики профзаболеваний» ФБУН «ЕМНЦ ПОЗРПП» Роспотребнадзора, 620014, Екатеринбург. E-mail: obuhova@yurmc.ru

Финансирование. Работа Солодушкина С.И. выполнена при финансовой поддержке постановления № 211 Правительства Российской Федерации, контракт № 02.А03.21.0006.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Участие авторов: концепция и дизайн исследования – Будкарь Л.Н., Обухова Т.Ю.; сбор и обработка материала – Обухова Т.Ю., Карпова Е.А., Шмони́на О.Г.; статистическая обработка – Будкарь Л.Н., Солодушкин С.И.; написание текста – Обухова Т.Ю., Будкарь Л.Н., Солодушкин С.И.; редактирование – Обухова Т.Ю., Будкарь Л.Н., Федорук А.А.; утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи – все авторы.

Поступила: 09.10.19

Принята к печати: 12.12.19

Опубликована: 27.02.2020

Budkar L.N.¹, Obukhova T.Yu.¹, Solodushkin S.I.², Fedoruk A.A.¹, Shmonina O.G.¹, Karpova E.A.¹

Mathematical modeling of the development of chronic fluorine intoxication in aluminium industry workers

¹Yekaterinburg Medical Research Center for Prophylaxis and Health Protection in Industrial Workers, Yekaterinburg, 620014, Russian Federation;

²First President of Russia B.N. Yeltsin Ural Federal University, Yekaterinburg, 620002, Russian Federation

Introduction. Chronic fluorine intoxication prevails among the newly discovered occupational diseases in aluminum industry workers. Mathematical modeling is one of the helpful tools in ensuring better risk management with respect to the development of occupational fluorosis.

Objective. Developing a logistic regression model predicting a probability of occupational fluorosis development in an occupational staff of aluminum plants in order to suggest adequate prophylactic strategies.

Material and methods. A logistic regression model predicting a probability of the development of occupational fluorosis in aluminum industry workers of the Sverdlovsk region was constructed. The model embraced the results of a univariate analysis conducted with respect to major occupational exposures and health characteristics of 201 workers.

Results. Six major factors were identified as being predictive of occupational fluorosis development in aluminum industry workers: age (fluorosis risk increases with age); type 2 diabetes mellitus; atrophic gastritis; kidney cysts; X-ray examination data (fluorosis risk increases with the stage as determined by X-ray); the hydro fluoride concentration increases by more than 2 occupational exposure limits. The developed model was verified by clinical cases and showed a high predictive ability (86.2 %). Both sensitivity (true positive rate) and specificity (true negative rate) of the model amounted to 86.2 %.

Conclusion. By multivariate analysis the significant, mutually independent factors were identified, their combination being associated with chronic fluorine intoxication in an occupational staff of aluminum plants. The developed mathematical model has a high predictive ability and can be recommended as a sure tool to forecast the course of occupational fluorosis development in the workers at the aluminum industry.

Key words: occupational fluorosis; fluorosis risk factors; aluminum industry; prognostic model; logistic regression.

For citation: Budkar L.N., Obukhova T.Yu., Solodushkin S.I., Fedoruk A.A., Shmonina O.G., Karpova E.A. Mathematical modeling in predicting chronic fluorine intoxication in aluminum industry workers of the Sverdlovsk region. *Gigiena i Sanitaria (Hygiene and Sanitation, Russian journal)*. 2020; 99 (1): 115-119. (In Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.33029/0016-9900-2020-99-1-115-119>

For correspondence: Tatyana Yu. Obukhova, MD, Ph.D., Senior Researcher, Occupational Diseases Diagnostics and Management Department, Yekaterinburg Medical Research Center for Prophylaxis and Health Protection in Industrial Workers, Yekaterinburg, 620014, Russian Federation. E-mail: obukhova@ymrc.ru

Information about authors:

Obukhova T.Yu., <https://orcid.org/0000-0002-7913-5586>; Budkar L.N., <https://orcid.org/0000-0003-1154-3329>; Solodushkin S.I., <https://orcid.org/0000-0002-1959-5222>; Fedoruk A.A., <http://orcid.org/0000-0002-6354-0827>; Shmonina O.G., <https://orcid.org/0000-0002-2661-3425>; Karpova E.A., <https://orcid.org/0000-0001-8659-0678>

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgment. The work of Solodushkin was supported by Act 211 Government of the Russian Federation, contract № 02.A03.21.0006. Other authors declare no conflict of interest

Contribution: Concept and design of the study – Budkar L.N., Obukhova T.Yu. The collection and processing of the material – Obukhova T.Yu., Shmonina O.G., Karpova E.A. Statistical treatment – Budkar L.N., Solodushkin S.I. Writing and text – Budkar L.N., Obukhova T.Yu., Solodushkin S.I. Editing – Budkar L.N., Obukhova T.Yu., Fedoruk A.A. Approval of the final version of the manuscript, responsibility for the integrity of all parts of the manuscript – all co-authors

Received: October 09, 2019

Accepted: December 12, 2019

Published: February 27, 2020

Введение

Состояние условий труда предприятий Свердловской области характеризуется большой долей работающих в условиях воздействия вредных производственных факторов от общей численности занятого населения Свердловской области, в динамике за 2013–2017 гг. этот показатель колебался в пределах 42,5–47,6%. Во вредных условиях труда занято свыше 1,5 млн человек [1]. По результатам аттестации, на алюминиевых заводах более 80% рабочих мест отнесены к вредным условиям труда [2, 3]. На алюминиевых заводах в воздухе рабочей зоны, особенно электролизных цехов, присутствует микст токсических веществ, способный при ингаляционной экспозиции вызвать профессиональную интоксикацию [4]. Одним из основных неблагоприятных факторов алюминиевого производства являются неорганические соединения фтора, повышенные концентрации которых определяются в воздухе рабочей зоны. Содержание фтористых соединений в основных цехах алюминиевых заводов превышает предельно допустимые концентрации. В структуре вновь выявленной профессиональной патологии преобладает хроническая фтористая интоксикация [5]. В настоящее время не вызывает сомнений факт формирования профессиональной фтористой интоксикации при наличии у работающих экспозиции к неорганическим соединениям фтора и имеющейся генетической предрасположенности к заболеваниям опорно-двигательного аппарата [6–8]. При этом основное внимание уделяется поражению опорно-двигательного аппарата, которое проявляется преимущественно в виде фтористой остеопатии [5, 9, 10]. В последнее время представлены убедительные клинические данные об облигатности развития при костном флюорозе также и остеопороза, которые обсуждаются через призму новой парадигмы ремоделирования костной ткани [11, 12]. В то же время недостаточно внимания уделяется фоновой соматической патологии, влияющей на развитие профессиональной хронической фтористой интоксикации. Ранее проведенные исследования позволили установить сердечно-сосудистые заболевания, ассоциированные с развитием профессионального флюороза, такие как артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность, гипертрофия миокарда левого желудочка, а так-

же сахарный диабет 2-го типа [13]. Кроме того, доказано значимое влияние на сроки развития профессиональной фтористой интоксикации производственных факторов (стаж, уровень гидрофторида, величина фтористой нагрузки, уровень магнитного поля), а также характеристик соматического здоровья, таких как возраст, показатели углеводного, жирового, пуринового обмена, состояние сердечно-сосудистой, выделительной систем, функции почек и желудочно-кишечного тракта [14]. Полученные данные позволяют использовать выделенные значимые предикторы для оценки вероятности развития профессионального заболевания у работников алюминиевых производств. В современной медицине труда широко используется математическое моделирование [15–17]. Проведение натуральных экспериментов не всегда возможно по этическим, экономическим и организационным причинам. С другой стороны, создание прогностической математической модели развития профессионального флюороза позволит обосновать основные подходы к профилактике заболевания и снижению риска развития фтористой интоксикации.

Цель работы – построение прогностической математической модели для оценки вероятности развития хронической фтористой интоксикации у рабочих основных цехов алюминиевого производства с использованием логистической регрессии для определения направлений профилактических мероприятий.

Материал и методы

Проанализированы истории болезни рабочих основных цехов алюминиевого производства предприятий Уральского региона. В основную группу вошли 93 (58%) пациента с профессиональным флюорозом, средний возраст которых составил $57,91 \pm 0,66$ года, средний стаж в неблагоприятных условиях производства – $22,83 \pm 0,65$ года. В группу сравнения вошли 108 рабочих, сравнимые по длительности вредного стажа ($23,19 \pm 0,58$ года, $p = 0,674$), но не имеющие диагноза флюороз. При этом средний возраст рабочих с установленной профессиональной фтористой интоксикацией был достоверно больше ($57,91 \pm 0,66$ и $49,85 \pm 0,67$ года соответственно, $p < 0,001$, Mann–Whitney statistic).

Для проведения математического анализа использовался пакет прикладных программ SPSS версии 20 [18, 19].

Таблица 1

Коэффициенты уравнения логистической регрессии при прогнозировании развития хронической фтористой интоксикации для рабочих основных цехов алюминиевого производства

Фактор	B	SE	Wald	Sig.	Exp(B)
Наличие сахарного диабета 2-го типа	2,020	0,898	5,057	0,025	7,541
Данные рентгенологического исследования	3,350	0,766	19,138	0,000	28,509
Возраст рабочего, годы	0,107	0,047	5,085	0,024	1,113
Наличие атрофического гастрита	1,933	0,655	8,701	0,003	6,911
Концентрация гидрофторида, превышающая ПДК в 2 и более раза	2,466	1,042	5,595	0,018	11,770
Наличие кист почек	1,752	0,840	4,347	0,037	5,767
Constant	-13,504	2,7956	20,867	0,000	0,000

Примечание. В – коэффициент в уравнении логистической регрессии при соответствующем предикторе; SE – стандартная ошибка среднего; Sig. – значимость коэффициента В; Exp(B) – отношение шансов развития флюороза при изменении предиктора на одну единицу.

Результаты

Для оценки вероятности формирования хронической фтористой интоксикации была построена модель с использованием логистической регрессии. В качестве возможных факторов, поданных на вход модели, были выбраны те, которые при проведении однофакторного анализа оказались значимыми. Поскольку корреляция между предикторами может негативно отразиться на качестве модели (то есть идентифицируемости параметров уравнения), применялся метод пошагового отбора переменных – Forward LR. Программа SPSS в результате построения модели оставила 6 значимых независимых факторов, ассоциированных с развитием флюороза, которые представлены в табл. 1. Остальные предикторы были удалены из модели из-за низкой их объясняющей способности, а также возможной их мультиколлинеарности. Полученные коэффициенты уравнения логистической регрессии представлены в табл. 1.

Таким образом, было получено 6 предикторов развития профессионального флюороза у рабочих алюминиевого производства: возраст рабочего (чем старше рабочий, тем выше риск развития профессионального заболевания); наличие сахарного диабета 2-го типа (СД 2-го типа) повышает риск формирования фтористой интоксикации; данные рентгенологического исследования (чем выше стадия изменений в костях скелета по данным рентгенологического исследования, тем выше риск развития флюороза); наличие атрофического гастрита повышает риск развития хронической фтористой интоксикации; увеличение концентрации гидрофторида, превышающей предельно допустимую концентрацию (ПДК) в 2 и более раз, повышает риск развития у рабочего флюороза; наличие кист почек, по данным ультразвукового исследования, увеличивает шанс развития у рабочего профессионального флюороза.

Приведём формулу для расчёта вероятности развития хронической фтористой интоксикации у наблюдаемых рабочих с помощью логистической регрессии:

$$P(\text{флюороза}) = \exp(y) / (1 + \exp(y)),$$

где $y = -13,504 + 0,107 \cdot \text{возраст рабочего} + 2,020 \cdot (1 - \text{при наличии СД 2-го типа или } 0 - \text{при отсутствии СД 2-го типа}) + 2,466 \cdot \text{уровень гидрофторида в воздухе рабочей зоны (1 - при уровне гидрофторида, превышающем ПДК в 2 и более раза, и 0 при уровне гидрофторида ниже 2ПДК)} - 1,933 \cdot (1 - \text{при наличии атрофиче-$

Таблица 2

Классификационная таблица

Наблюдалось	Предсказывалось		Процент корректности	
	развитие интоксикации			
	0	1		
Развитие фтористой интоксикации	0	50	8	86,2
	1	9	56	86,2
Общая предсказательная точность модели				86,2

ского гастрита или 0 – при отсутствии) + 1,752 • (1 – при наличии кист почек или 0 – при отсутствии) + 3,350 • (0 – при отсутствии признаков костного флюороза по результатам рентгенологического исследования или 1 – при наличии).

Классификационная табл. 2 показывает, что построенная модель имеет высокую общую предсказательную способность (86,2%). При этом процент истинно положительных ответов (чувствительность) составил 86,2%, процент истинно отрицательных (специфичность) также составил 86,2%.

Обсуждение

Величина статистики Nagelkerke R Square, характеризующей долю объяснённой дисперсии зависимой переменной и соответствующей точному безошибочному прогнозу [20], в данной модели имеет теоретический максимум 1 и составляет 67,6%, что с нашей точки зрения достаточно для практической оценки вероятности развития флюороза. В статистике Cox & Snell R Square теоретический максимум меньше 1, таким образом, полученное в данной модели значение 50,7% также подтверждает достаточную для практического применения точность модели.

Поскольку в тесте Hosmer-Lemeshow проверяется нулевая гипотеза, состоящая в том, что разница между прогнозируемыми и наблюдаемыми значениями статистически недостоверна, и расчётное значение критерия Chi-square = 5,056, $p = 0,752$, нет оснований отвергнуть нулевую гипотезу. Таким образом, статистика Hosmer-Lemeshow показывает, что модель хорошо соответствует наблюдаемым данным [21].

Расчёт данной статистики является лучшим способом проверки качества модели бинарной логистической регрессии, построенной в SPSS, потому что он объединяет наблюдения в «схожие» группы (табл. 3). Эта статистика (Hosmer-Lemeshow statistic) вычисляется на основе данных «схожих» групп.

Таблица 3

Таблица теста Hosmer-Lemeshow

Группа	Развитие флюороза = 0		Развитие флюороза = 1		Всего
	наблюдалось	предсказывалось	наблюдалось	предсказывалось	
1	13	12,916	0	0,084	13
2	11	11,440	1	0,560	12
3	9	10,545	3	1,455	12
4	11	8,968	2	4,032	13
5	7	6,475	5	5,525	12
6	3	4,129	9	7,871	12
7	3	2,249	9	9,751	12
8	1	0,909	11	11,091	12
9	0	0,304	12	11,696	12
10	0	0,064	13	12,936	13

16. Денисов Э.И., Ильяева Е.Н., Прокопенко Л.В., Сивочалова О.В., Степанян И.В., Чесалин П.В. Логика и архитектура построения прогнозных моделей в медицине труда. *Бюллетень ВСИХ СО РАМН*. 2009; 1 (65): 20–9.
17. Кашнельсон Б.А., Сутункова М.П., Цепилов Н.А., Панов В.Г., Вараксин А.Н., Гурвич В.Б. и соавт. О единообразии феноменологии и математического описания так называемого «сочетанного» действия вредных факторов и комбинированной токсичности (на примере действия фторида и постоянного магнитного поля). *Токсикологический вестник*. 2016; 5 (140): 13–20.
18. Бююль А., Цефель П. *SPSS: искусство обработки информации. Анализ статистических данных и восстановление скрытых закономерностей*. СПб.: ДиаСофтЮП; 2002. 608 с.
19. Иллюстрированный самоучитель по SPSS. Режим доступа: 12.03.2019. <http://www.datuapstrade.lv/rus/spss/>.

References

1. *On sanitary safety and epidemiological situation in the Sverdlovsk region: a public report*. Yekaterinburg: Sverdlovsk Regional Office of the Federal Agency for Consumers Rights Protection; 2018. (in Russian)
2. Lakhman O.L., Kalinina O.L., Zobnin Yu.V., Sedov S.K. The problems in diagnostics of the initial form of the professional fluorosis in the workers of modern aluminium production. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal*. 2013; 6: 137–40. (in Russian)
3. Roslyi O.F., Gurvich V.B., Plotko E.G., Kuz'min S.V. Emerging issues concerning hygiene in the Russian aluminum industry. *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya [Russian Journal of Occupational Health and Industrial Ecology]*. 2012; 11: 8–12. (in Russian)
4. Izmerov N.F. Early diagnostics and prophylaxis of occupational diseases in aluminium industry workers: clinical guidelines. Moscow; 2003. 36 p. (in Russian)
5. *Occupational diseases: the national guidelines [Professional'naya patologiya: natsional'noye rukovodstvo]*. Moscow: GEOTAR-Media; 2011. 784 p. (in Russian)
6. Gafarov N.I. Distribution of genetic markers at workers of aluminum industry with professional fluorosis: serum proteins and erythrocyte isoenzymes. *Acta Biomedica Scientifica*. 2013; 3 (2): 48–52. (in Russian)
7. Makarov S.V. The role of genetics in chronic fluorine intoxication (fluorosis): Autoabstract of Diss. Moscow; 1998. 24 p. (in Russian)
8. Lavryashina M., Ul'ianova M., Druzhinin V., Tolochko T. A study of the genetic basis of susceptibility to occupational fluorosis in aluminum industry workers of Siberia. *Russian Journal of Genetics*. 2003; 39: 982–7.
9. Song Y.E., Tan H., Liu K.J., Zhang Y.Z. et al. Effect of fluoride exposure on bone metabolism indicators ALP, BALP, and BGP. *Environ Health Prev Med*. 2011; 16 (3): 158–63.
10. Buchancova J., Hubert P., Henrieta H., Lukas M. Skeletal fluorosis from the point of view of an occupational exposure to fluorides in former Czechoslovakia. *Interdisc Toxicol*. 2008; 1 (2): 193–7.
11. Razumov V.V. Chronic fluorine intoxication as a connective tissue disease resulting in accelerated aging. *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya [Russian Journal of Occupational Health and Industrial Ecology]*. 1997; 11: 22–7. (in Russian)
12. Razumov V.V. *Osteoporosis incognita – an occasionality or not? [Zateryannyy osteoporoz – sluchaynost' li?]* Novokuznetsk: Poligrafist; 2017. 180 p. (in Russian)
13. Obukhova T.Yu., Budkar' L.N., Shmonina O.G., Ovchinnikova E.E., Talankina A.A., Kudrina K.S. The impact of cardiovascular and metabolic disease at the time of development of occupational chronic fluoride intoxication in workers of aluminium production. *Ural'skiy meditsinskiy zhurnal*. 2018; 10 (165): 66–71. (in Russian)
14. Budkar' L.N., Obukhova T.Yu., Solodushkin S.I., Fedoruk A.A., Shmonina O.G., Karpova E.A. Forecasting the course of occupational chronic fluorine intoxication by means of univariate analysis. *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya [Russian Journal of Occupational Health and Industrial Ecology]*. 2019; 59 (2): 80–5. DOI: <http://dx.doi.org/10.31089/1026-9428-2019-59-2-80-85>. (in Russian)
15. Shcherbakov S.V., Faberov D.S. Calculating the probability of chronic occupational intoxication (as applied to fluorosis). *Gigiena truda i professional'nye zabolevaniya*. 1978; 2: 18–21. (in Russian)
16. Denisov E.I., Ilkaeva E.N., Prokopenko L.V. et al. Logic and architecture of prognostic models construction in occupational health. *Acta Biomedica Scientifica*. 2009; 1 (65): 20–9. (in Russian)
17. Katsnel'son B.A., Sutunkova M.P., Tsepilov N.A., Panov V.G., Varaksin A.N., Gurvich V.B. et al. About uniformity of the phenomenology and the mathematical description of so-called “joined” action of hazards and combined toxicity (on the example of a combination of the fluoride and the static magnetic field). *Toksikologicheskiy vestnik*. 2016; 5 (140): 13–20. (in Russian)
18. Buul A., Tsefel P. *SPSS: The Art of Data Processing: Statistics Interpretation and Discovering the Hidden Patterns*. St. Petersburg: DiaSoftYuP; 2002. 608 p. (in Russian)
19. *SPSS: an illustrated manual*. Accessed March 12, 2019. <http://www.datuapstrade.lv/rus/spss/>. (in Russian)
20. Nagelkerke N.J.D. A note on a general definition of the coefficient of determination. *Biometrika*. 1991; 78 (3): 691–2.
21. Hosmer D.W., Lemeshow S. *Applied Logistic Regression*. New York: John Wiley and Sons; 2000.