

Прогнозирование развития профессиональной хронической фтористой интоксикации методами однофакторного анализа

¹ФБУН «Екатеринбургский медицинский-научный центр профилактики и охраны здоровья рабочих промпредприятий»

Роспотребнадзора, ул. Попова, 30, Екатеринбург, Россия, 620014;

²ФГАОУ ВПО «Уральский федеральный университет им. первого Президента России Б.Н. Ельцина», ул. Мира, 19, Екатеринбург, Россия, 620002

Актуальность. В современной в клинике профпатологии на основании поражения опорно-двигательного аппарата в виде фтористой остеопатии устанавливается диагноз профессионального флюороза. К другим наиболее значимым последствиям негативного воздействия соединений фтора относится дезактивация ферментных систем, нарушение метаболизма, что обуславливает вовлечение в патологический процесс многих органов и систем (гепато-билиарной, сердечно-сосудистой, дыхательной, нервной, эндокринной, желудочно-кишечного тракта). Представляется актуальным поиск комплекса факторов, влияющих на развитие профессионального заболевания, для оптимизации управления риском развития профессиональной фтористой интоксикации.

Цель исследования — определение спектра факторов, способствующих развитию профессиональной фтористой интоксикации у рабочих, контактирующих с неорганическими соединениями фтора, для прогнозирования исхода заболевания и выбора основных направлений профилактических мероприятий.

Материалы и методы. С использованием методов однофакторного анализа проведено ретроспективное когортное исследование развития профессиональной фтористой интоксикации у 201 рабочего алюминиевых производств Уральского региона. Изучалось влияние на развитие профессионального флюороза основных производственных факторов и показателей соматического здоровья.

Результаты. Установлено достоверное влияние возраста ($\kappa=0,532$, $p<0,001$), стажа работы в неблагоприятных условиях труда ($p<0,001$), уровня гидрофторида ($p<0,001$) и постоянного магнитного поля ($p=0,005$). Кроме того, при анализе состояния иммунного, метаболического статуса работников выявлено значимое влияние нарушений липидного, углеводного, пуринового обменов и некоторых показателей иммунитета на формирование профессионального флюороза. Установлена также достоверная зависимость между сопутствующей кардиоваскулярной патологией и сроками развития профессиональной хронической фтористой интоксикацией.

Выводы. Использование однофакторного анализа позволило определить широкий спектр факторов, связанных с состоянием здоровья и условиями труда рабочих, значимо влияющих на формирование фтористой интоксикации. Доказано значимое влияние на сроки развития профессиональной хронической фтористой интоксикации как производственных факторов (стаж, уровень гидрофторида, величина фтористой нагрузки, магнитного поля), так и характеристик соматического здоровья, таких как возраст, показатели углеводного, жирового, пуринового обмена, состояние сердечно-сосудистой, выделительной систем, функции почек и желудочно-кишечного тракта.

Ключевые слова: однофакторный анализ; алюминиевое производство; производственные факторы риска; кардиоваскулярная патология; метаболические нарушения; профессиональный флюороз

Для цитирования: Будкарь Л.Н., Гурвич В.Б., Обухова Т.Ю., Солодушкин С.И., Федорук А.А., Шмонина О.Г., Ковин Е.А., Кудрина К.С. Прогнозирование развития профессиональной хронической фтористой интоксикации методами однофакторного анализа. *Мед. труда и пром. экол.* 2019. 59 (2): 80–85. <http://dx.doi.org/10.31089/1026-9428-2019-59-2-80-85>

Для корреспонденции: Обухова Татьяна Юрьевна, канд. мед. наук, ст. науч. сотр. НПО «Клиника терапии и диагностики профзаболеваний» ФБУН «Екатеринбургский медицинский-научный центр профилактики и охраны здоровья рабочих промпредприятий» Роспотребнадзора. E-mail: obuhova@umrc.ru

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Lyudmila N. Budkar¹, Vladimir B. Gurvich¹, Tatyana Yu. Obukhova¹, Svyatoslav I. Solodushkin², Anna A. Fedoruk¹, Olga G. Shmonina¹, Yegor A. Kovin¹, Kseniya S. Kudrina¹

Forecasting the course of occupational chronic fluorine intoxication by means of univariate analysis

¹Ekaterinburg Medical Centre of Science Preventive Maintenance and Health Protection of Workers of the Industrial Enterprises, 30, Popova str., Ekaterinburg, 620014;

²Ural Federal University named after the first President of Russia B.N. Yeltsin, 19, Mira str., Yekaterinburg, 620002

Relevance. In contemporary occupational pathology, diagnosis of occupational fluorosis is based on locomotory apparatus disorder such as fluorine osteopathy. Other significant consequences of negative effects of fluorine compounds are deactivation of enzymatic systems, metabolic disorders — that results in pathologic involvement of many organs and systems (hepato-biliary, cardiovascular, respiratory, nervous, endocrine, gastrointestinal). Topical issue is search of a

complex of factors influencing development of the occupational disease, to optimize management of occupational fluorine intoxication risk.

Objective. To determine spectrum of factors that promote development of occupational fluorine intoxication in workers exposed to inorganic fluorine compounds, for forecasting the disease outcome and selecting main trends of preventive measures.

Materials and methods. Single-factor analysis methods helped to carry retrospective cohort study of occupational fluorine intoxication development in 201 workers of aluminum production in Ural region. The study covered influence of main occupational factors and somatic health parameters on occupational fluorosis development.

Results. Findings are reliable influence of age ($k=0.532$, $p<0.001$), length of service in hazardous work conditions ($p<0.001$), hydrofluoride level ($p<0.001$) and constant magnetic field ($p=0.005$). Besides that, analysis of immune and metabolic state of the workers revealed significant influence of disordered lipid, carbohydrate, purine metabolism, altered immune parameters on occupational fluorosis development. Other evidence was reliable dependence between concomitant cardiovascular diseases and period of occupational chronic fluorine intoxication development.

Conclusion. Using single-factor analysis helped to determine wide spectrum of factors associated with the workers' health state and work conditions, that significantly influence development of fluorine intoxication. The authors proved that period of occupational chronic fluorine intoxication is notably influenced by occupational factors (length of service, hydrofluoride level, fluorine load degree, magnetic field) and somatic state characteristics as age, parameters of carbohydrate, lipid, purine metabolism, status of cardiovascular, excretory systems, kidneys and gastrointestinal tract functions.

Key words: univariate analysis; aluminum production; occupational risk factors; cardiovascular diseases; metabolic disorders; occupational fluorosis

For citation: Budkar' L.N., Gurvich V.B., Obukhova T.Yu., Solodushkin S.I., Fedoruk A.A., Shmonina O.G., Kovin Ye.A., Kudrina K.S. Forecasting the course of occupational chronic fluorine intoxication by means of univariate analysis. *Med. truda i prom. ekol.* 2019. 59 (2): 80–85. <http://dx.doi.org/10.31089/1026-9428-2019-59-2-80-85>

For correspondence: Tatiana Ju. Obukhova, senior researcher in Clinic of treatment and diagnosis of occupational diseases in Ekaterinburg medical research center of prevention and health care for industrial workers, Cand. Med. Sci. E-mail: obukhova@ymrc.ru

Funding: The study had no funding.

Conflict of interests: The authors declare no conflict of interests.

Актуальность. На сегодняшний день бесспорным является факт формирования профессиональной хронической фтористой интоксикации (ПХФИ) при наличии у работающих длительной многолетней экспозиции к фторидам и имеющейся генетической предрасположенности к заболеваниям опорно-двигательного аппарата [1–3]. Токсическое воздействие фтора провоцирует полиотропное поражение организма. Одним из основных изученных эффектов резорбции соединений фтора является нарушение обмена кальция с развитием патологического ремоделирования костной ткани. На основании поражения опорно-двигательного аппарата в виде фтористой остеопатии в клинике профпатологии устанавливается диагноз профессионального флюороза [4,5]. К другим наиболее значимым последствиям негативного воздействия соединений фтора относится дезактивация ферментных систем, нарушение метаболизма, что обуславливает вовлечение в патологический процесс многих органов и систем (гепато-билиарной, сердечно-сосудистой, дыхательной, нервной, эндокринной, желудочно-кишечного тракта). Поэтому представляется актуальным поиск комплекса факторов, влияющих на развитие профессионального заболевания для оптимизации управления риском развития ПХФИ.

Цель исследования — определение спектра факторов, способствующих развитию ПХФИ у рабочих, контактирующих с неорганическими соединениями фтора, для прогнозирования исхода заболевания и выбора основных направлений профилактических мероприятий.

Материалы и методы. Было проведено ретроспективное когортное исследование развития ПХФИ у рабочих алюминиевых производств Уральского региона. Проанализированы истории болезни 201 рабочего основных цехов за период наблюдения с 2002 по 2015 гг., прошедших обследование в клинике Профцентра.

На предприятиях используется технология электролиза алюминия из глинозема, расплавленного в криолите

в электролизерах с боковым токоподводом и самообжигающимися анодами. Рабочие в процессе трудовой деятельности подвергаются воздействию аэрозолей сложного химического состава, основными элементами которого являются фтористые соединения, триоксид диалюминия, смолистые вещества, бензпирен, оксиды серы и углерода. Соединения фтора присутствуют в воздухе рабочей зоны в виде газообразного гидрофторида и солей фтористоводородной кислоты как растворимых (фторид натрия), так и нерастворимых (дифторид кальция, трифторид алюминия). Среднесменные концентрации гидрофторида на рабочем месте электролизников превышают ПДК в 1,8–1,9 раза, что соответствует условиям труда класса 3.1. Превышение среднесменных концентраций фторосоединений в 2,1 раза обнаружено также на рабочем месте электролизников. Среднесменные концентрации триоксида диалюминия, возгонных каменноугольных смол и пексов, бензпирена не превышают предельно допустимые и соответствуют условиям труда класса 2 [6,7].

В наблюдаемой когорте 93 рабочим (46%), составившим основную группу, был установлен диагноз «профессиональный флюороз» и 108 рабочим (54%), составившим группу сравнения, не имели профпатологии. Рабочие с установленным флюорозом и стажированные рабочие не имели значимых различий по длительности стажа ($22,83\pm 0,65$ и $23,19\pm 0,58$ года соответственно, $p=0,684$, критерий Манна-Уитни, $p=0,897$), но средний возраст пациентов с установленной фтористой интоксикацией был достоверно больше, чем у остальных рабочих ($57,91\pm 0,66$ и $49,85\pm 0,67$ года соответственно, $p<0,001$, Mann-Whitney).

Изучалось влияние на развитие профессионального флюороза основных производственных факторов и показателей соматического здоровья. Определялось влияние возраста, сопутствующей соматической патологии, курения, биохимических и иммунологических показателей.

Для проведения математического анализа использовался пакет прикладных программ SPSS, версии 20 [8]. Основными методами были описательные статистики, математический аппарат теории выживаемости (критерий Wilcoxon-Gehan, оценки Kaplan-Meier). Для данных, представленных в интервальной шкале, приводились среднее значение признака (M) и стандартная ошибка среднего (m). Анализ парных корреляционных связей для переменных с интервальной шкалой осуществлялся с помощью корреляции Пирсона. В случае если хотя бы одна из двух переменных имела ранговую шкалу, использовался коэффициент Спирмана или Кендалла. Сравнение независимых групп по количественным признакам, распределенным нормально, осуществлялось с использованием статистики Стьюдента. В случаях распределения, отличавшегося от нормального, использовался критерий Манна-Уитни. Наибольшая часть переменных не имела нормального распределения. Анализ каждого показателя проводился тремя методами: с использованием сравнения средних для независимых выборок, корреляционного анализа и методов теории выживаемости.

Результаты и обсуждение. Средний возраст пациентов составил $53,6 \pm 0,6$ года (от 32 до 75 лет). Все рабочие были разделены на 4 возрастные группы: от 32 до 40 лет ($n=11$), от 41 до 50 лет ($n=55$), от 51 до 60 лет ($n=94$) и старше 60 лет ($n=41$). Заболеваемость флюорозом в изучаемой когорте повышалась с увеличением возраста (таблица).

С возрастом в приведенных условиях труда вероятность не иметь профессионального заболевания монотонно убывает. Так, в возрасте 40 лет эта вероятность составляет 100%, к 55 годам — 74%, к возрасту 60 лет — уже 46%. Начиная с 40-летнего возраста отмечается резкое возрастание числа случаев фтористой интоксикации, таким образом необходимо рекомендовать начало профилактических мероприятий до 40-летнего возраста.

При проведении корреляционного анализа данная закономерность подтвердилась: отмечалось увеличение частоты формирования флюороза с возрастом ($\kappa=0,532$, $p<0,001$).

Максимальный вредный стаж составил 40 лет, минимальный — 7 лет, средний стаж — 22,9 года. Полученные данные по среднему возрасту и стажу пациентов с флюорозом не противоречат данным литературы [5].

При исследовании влияния стажа на сроки развития профессионального флюороза в разных возрастных группах установлено, что при одинаковой длительности вредного стажа флюороз развивается раньше у пациентов старшей возрастной группы ($p<0,001$, Wilcoxon-Gehan).

При оценке частоты пристрастия к табакокурению наблюдалась значимо большая частота курящих среди стажированных рабочих, не имеющих профессиональной патологии (107 и 87 человек соответственно, $p=0,003$, Mann-Whithney). При этом значение индекса курения бы-

ло достоверно выше у больных флюорозом ($24,39 \pm 1,88$ и $17,43 \pm 1,19$ пачка/лет соответственно, $p=0,004$, Mann-Whithney). Установлена достоверная, прямая связь между флюорозом и индексом курения ($\kappa=0,231$, $p=0,004$, Kendall), что, вероятно, можно объяснить большей поглощенной дозой фторидов через желудочно-кишечный тракт у курящих рабочих.

Средний уровень максимально разовой концентрации гидрофторида в воздухе рабочей зоны достоверно выше был у больных флюорозом ($2,48$ и $1,98$ мг/м³, $p<0,001$, Mann-Whithney). Установлено значимое уменьшение стажа до установления диагноза флюороз у пациентов при значении уровня гидрофторида, превышающего ПДК ($28,83$ и $22,27$ лет, соответственно, $p=0,0082$, Wilcoxon-Gehan).

Наблюдался значимо больший средний уровень максимально разовой дозы фторида натрия в воздухе рабочей зоны для пациентов с установленным флюорозом ($1,83 \pm 0,25$ и $2,61 \pm 0,27$ мг/м³ соответственно, $p=0,006$, Mann-Whithney). При проведении корреляционного анализа получена достоверная прямая связь между наличием флюороза и максимально разовой дозой фторида натрия ($\kappa=0,205$, $p=0,006$, Kendall).

Отмечался значимо больший средний уровень фтористых нагрузок для пациентов с установленной фтористой интоксикацией ($104,51 \pm 6,3$ года и $146,29 \pm 17,8$ года, соответственно, $p=0,041$, Mann-Whithney). Проведение корреляционного анализа выявило достоверную прямую связь наличия флюороза с величиной фтористой нагрузки ($\kappa=0,239$, $p=0,041$, Kendall). Полученные данные не противоречат представлениям о формировании фтористой интоксикации при длительной экспозиции к неорганическим соединениям фтора [5–7].

Средний уровень магнитного поля на рабочем месте у больных профессиональным флюорозом был значимо ниже, чем у рабочих группы сравнения ($10,18 \pm 0,68$ и $11,85 \pm 0,43$ мТл соответственно, $p=0,042$, Mann-Whithney). Также достоверно реже отмечалось его превышение ПДУ у рабочих с установленным флюорозом (67% и 93%, соответственно, $p<0,001$, Mann-Whithney). При проведении корреляционного анализа наблюдалась обратная зависимость между наличием флюороза и уровнем магнитного поля ($\kappa=-0,203$, $p=0,031$, Kendall), а также частотой случаев превышения ПДУ ($\kappa=-0,330$, $p<0,001$, Kendall). При анализе зависимости скорости развития флюороза от уровня магнитного поля выявлено замедление формирования флюороза при участии наблюдений повышенного уровня магнитного поля: срединный стаж (медиана) развития флюороза на фоне повышенного уровня магнитного поля составил 30,44 года, а при меньшей частоте повышения магнитного поля — 27,35 года ($p=0,005$, Wilcoxon-Gehan). Известно, что сочетание фторидов и магнитного поля описано как комбинированное вредное действие, однако в экспериментальных

Таблица

Характеристика рабочих в различных возрастных группах
Characteristics of workers in various age groups

Группа (возраст)	Средний возраст, лет ($M \pm m$)	Средний стаж, лет ($M \pm m$)	Доля пациентов с флюорозом*
1 (32–40 лет)	$36,73 \pm 2,45$	$15,55 \pm 6,04$	0,0000
2 (41–50 лет)	$46,95 \pm 2,54$	$22,07 \pm 4,58$	0,2000
3 (51–60 лет)	$54,78 \pm 2,92$	$24,03 \pm 5,84$	0,5319
4 (> 60 лет)	$64,27 \pm 3,91$	$24,00 \pm 7,22$	0,7805

Примечание: * — доля пациентов с флюорозом рассчитывается относительно объема соответствующей возрастной группы.

Note: * — share of patients with fluorosis is calculated in relation to volume of corresponding age group.

исследованиях последних лет указывается на возможное противонаправленное воздействие этих факторов [9].

При оценке лабораторных показателей в сравниваемых группах зарегистрировано среднее значение уровня гемоглобина достоверно ниже у больных флюорозом по сравнению со стажированными рабочими ($143,26 \pm 1,19$ и $146,29 \pm 1,09$ г/л, соответственно, $p=0,031$, Mann-Whitney). При проведении корреляционного анализа получена обратная зависимость между наличием флюороза и гемоглобином ($\kappa=-0,127$, $p=0,031$, Kendall). Снижение уровня гемоглобина при формировании флюороза является закономерным, так как фтор-ион ингибирует металлодержащие соединения, к которым относится и гемоглобин [1].

При анализе влияния пуринового обмена отмечено достоверное увеличение среднего уровня мочевой кислоты в группе больных флюорозом по сравнению со стажированными рабочими ($361,95 \pm 10,38$ и $399,90 \pm 11,62$ мкмоль/л, $p=0,007$, Mann-Whitney). При проведении корреляционного анализа получена прямая связь среднего уровня мочевой кислоты с наличием флюороза у пациентов ($\kappa=0,190$, $p=0,007$, Kendall). Соответственно, достоверно чаще наблюдалась гиперурикемия у пациентов с флюорозом, чем у лиц, не имеющих профессиональной патологии (17% и 42%, $p=0,001$, Mann-Whitney). Установлена корреляционная связь флюороза и гиперурикемии ($\kappa=0,284$, $p=0,001$, Kendall). Кроме того, наличие гиперурикемии достоверно ускорило сроки развития флюороза: срединный стаж (медиана) формирования флюороза у пациентов с гиперурикемией составил 25,95 года, а у стажированных рабочих без профпатологии — 31,99 года ($p=0,01$, Log-Rank; $p=0,022$, Taron-Ware). Таким образом, нарушения пуринового обмена были ассоциированы с наличием флюороза у наблюдаемых пациентов и значимо ускоряли сроки его формирования.

При анализе липидного обмена в группе сравнения средний уровень холестерина был достоверно выше ($5,86 \pm 0,14$ и $5,52 \pm 0,16$ ммоль/л соответственно, $p=0,019$, Mann-Whitney). Отмечалось значимое увеличение среднего уровня липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) у этих рабочих ($4,05 \pm 0,18$ и $3,49 \pm 0,12$ ммоль/л, $p=0,032$, Mann-Whitney), а также частота случаев повышения ЛПНП (50% и 15% соответственно, $p<0,001$, Mann-Whitney). Проведение корреляционного анализа подтвердило полученные закономерности: установлена обратная значимая зависимость между уровнем холестерина и наличием флюороза ($\kappa=-0,129$, $p=0,028$, Kendall), уровнем ЛПНП и наличием флюороза ($\kappa=-0,164$, $p=0,032$, Kendall), а также обратная значимая связь между повышением уровня ЛПНП и наличием флюороза ($\kappa=-0,354$, $p<0,001$, Kendall). Отмечалось достоверное замедление развития флюороза у рабочих с повышением уровня ЛПНП (более 33 лет и 27,69 года соответственно, $p=0,0211$, Wilcoxon-Gehan). Учитывая, что средний возраст пациентов группы сравнения был достоверно меньше, чем больных флюорозом, можно предположить значимо менее атерогенный профиль липидного обмена у рабочих с установленной фтористой интоксикацией, чем у рабочих без профзаболевания.

Средняя величина индекса массы тела (ИМТ) была значимо выше у пациентов с флюорозом ($29,94 \pm 0,55$ и $28,38 \pm 0,47$ кг/м², соответственно, $p=0,019$, Mann-Whitney), что, вероятно, объяснялось большим числом пациентов с ожирением в этой группе (28% и 45%). Проведение корреляционного анализа подтвердило эти данные: получена прямая, значимая связь между флюорозом и ИМТ

($\kappa=0,137$, $p=0,019$, Kendall), а также прямая достоверная связь флюороза с ожирением ($\kappa=0,175$, $p=0,035$, Kendall). При этом отмечено достоверное ускорение сроков развития флюороза у пациентов с ожирением (27,49 лет и 31,34 года, соответственно, $p=0,0025$, Wilcoxon-Gehan).

При анализе состояния углеводного обмена средний уровень глюкозы крови у пациентов с установленным флюорозом был выше нормативных величин ($6,21 \pm 0,24$ ммоль/л) и существенно выше, чем у стажированных рабочих ($5,69 \pm 0,16$ ммоль/л, $p=0,062$, t-тест). Частота случаев гликемии натощак была значимо выше среди больных флюорозом (48% и 33% соответственно, $p=0,036$, Mann-Whitney). Случаи сахарного диабета 2 типа (СД 2) достоверно чаще наблюдались среди пациентов с флюорозом (17% и 4% соответственно, $p=0,002$, Mann-Whitney). В целом нарушения углеводного обмена также значимо чаще встречались среди больных с хронической фтористой интоксикацией (47% и 31% соответственно, $p=0,022$, Mann-Whitney). При проведении корреляционного анализа получена достоверная прямая связь между наличием флюороза и повышенной гликемией натощак ($\kappa=0,150$, $p=0,036$, Kendall), СД2 ($\kappa=0,224$, $p=0,002$, Kendall) и нарушениями углеводного обмена в целом ($\kappa=0,162$, $p=0,022$, Kendall). Кроме того, отмечено достоверное ускорение сроков формирования профпатологии у пациентов, страдающих СД 2 (24,45 и 29,49 года соответственно, $p=0,0261$, Wilcoxon-Gehan). Таким образом, установлено, что гликемия натощак, СД 2 ассоциированы с флюорозом и являются значимыми предикторами его формирования. Отмечается, что если у стажированных рабочих без профпатологии (несмотря на более молодой возраст) преобладают нарушения липидного обмена, и изменение обменных процессов у них происходит по атерогенному пути, то для больных профессиональным флюорозом более характерно преобладание нарушений углеводного обмена и формирование патологии по диабетогенному пути.

При анализе сопутствующей патологии получена прямая, существенная связь флюороза с дисфункцией печени в виде повышения аспартатаминотрансферазы ($\kappa=0,136$, $p=0,052$, Kendall). Кроме того, установлено достоверное ускорение формирования флюороза у пациентов с повышением уровня этого фермента (25,14 и 29,42 года соответственно, $p=0,0268$, Wilcoxon-Gehan).

Распространенность атрофического гастрита была значимо выше среди больных флюорозом (65% и 22% соответственно, $p<0,001$). Получена значимая прямая корреляционная связь флюороза и атрофического гастрита ($\kappa=0,426$, $p<0,001$, Kendall). Наличие атрофического гастрита достоверно укорачивает стаж до развития флюороза (25,95 и 31,94 года, соответственно, $p<0,001$, Wilcoxon-Gehan).

У больных флюорозом в 2 раза чаще регистрировался жировой гепатоз (48% и 24% соответственно, $p=0,003$, Mann-Whitney), что подтверждалось наличием значимой корреляции ($\kappa=0,244$, $p=0,003$, Kendall). Наличие жирового гепатоза значимо сокращало время до развития флюороза (24,69 и 29,44 года, соответственно, $p=0,0008$, Wilcoxon-Gehan).

Средний уровень креатинина крови значимо выше был у больных флюорозом ($84,76 \pm 1,99$ и $76,85 \pm 1,21$ мкмоль/л соответственно, $p=0,001$ Mann-Whitney), а также частота превышения нормативных величин уровня креатинина достоверно чаще наблюдалась у пациентов с флюорозом (16% и 1%, соответственно, $p=0,002$, Mann-Whitney). Средние значения скорости клубочковой фильтрации (СКФ), рассчитанные по формуле CKD-EPI [10,11], были значимо ни-

же у больных основной группы ($89,96 \pm 2,69$ и $105,71 \pm 1,82$ мл/мин соответственно, $p < 0,001$, Mann-Whitney). Распространенность пациентов со сниженной СКФ среди больных флюорозом была значимо больше (57% и 18% соответственно, $p = 0,000$, Mann-Whitney). Получена значимая прямая связь между наличием флюороза и уровнем креатинина ($\kappa = 0,248$, $p = 0,001$, Kendall). Обратная значимая связь установлена между наличием флюороза и СКФ ($\kappa = -0,418$, $p = 0,000$, Kendall) и достоверная связь флюороза со сниженными значениями СКФ ($\kappa = 0,405$, $p = 0,000$, Kendall). То есть профессиональный флюороз сопровождается достоверным снижением СКФ. При оценке динамики развития флюороза значимое укорочение стажа до постановки диагноза отмечено у пациентов со сниженной СКФ (28,22 лет и 33,61 года, соответственно, $p = 0,015$, Log-Rank).

Достоверно чаще наблюдаются структурные изменения в виде кист почек у больных флюорозом (29% и 13%, соответственно, $p = 0,011$, Mann-Whitney). При корреляционном анализе отмечена значимая прямая связь между флюорозом и наличием кист почек ($\kappa = 0,201$, $p = 0,011$, Kendall). Развитие у пациентов кист почек способствует более раннему формированию профессионального заболевания (23,98 и 29,56 года, соответственно, $p = 0,0184$, Wilcoxon-Gehan).

Наличие артериальной гипертензии (АГ) значимо чаще регистрировалось у больных флюорозом (71% и 49%, $p = 0,004$, Mann-Whitney). Отмечалась прямая, значимая связь между наличием флюороза и АГ ($\kappa = 0,204$, $p = 0,004$; Kendall) и укорочение стажа до формирования флюороза при наличии АГ (27,7 и 32,12 года соответственно, $p = 0,0399$, Wilcoxon-Gehan).

Коронарная болезнь достоверно чаще регистрировалась у больных флюорозом (24% и 11% соответственно, $p = 0,019$, Mann-Whitney). При корреляционном анализе данная закономерность подтвердилась ($\kappa = 0,168$, $p = 0,019$, Kendall). Кроме того, наличие ИБС достоверно уменьшало сроки до формирования флюороза: у больных ИБС стаж до постановки диагноза «флюороз» составил 25,05 года, а при отсутствии коронарной болезни — 29,81 года ($p = 0,014$, Log Rank). На высокую распространенность ИБС среди больных профессиональным флюорозом указывают и другие исследователи [12,13], что может свидетельствовать о системном токсическом воздействии фторидов на организм.

Выводы:

1. Использование однофакторного анализа позволило определить широкий спектр факторов, связанных с состоянием здоровья и условиями труда рабочих, значимо влияющих на формирование фтористой интоксикации.

2. Доказано значимое влияние на сроки развития ПХФИ как производственных факторов (стаж, уровень гидрофторида, величина фтористой нагрузки, магнитного поля), так и показателей соматического здоровья, таких как возраст, данные углеводного, жирового, пуринового обмена, состояние сердечно-сосудистой, выделительной систем, функции почек и желудочно-кишечного тракта.

3. Выявленные закономерности обуславливают целесообразность прогнозирования вероятности возникновения профессионального флюороза у рабочих фтористых производств с учетом не только производственных факторов, но и комплексной оценки состояния соматического здоровья.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Профессиональная патология: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2011.

2. Гафаров Н.И. Распределение генетических маркеров у работников цветной металлургии, больных профессиональным флюорозом: сывороточные белки и эритроцитарные изоферменты. *Бюллетень ВСНЦ СО РАМН*. 2013; 3(91): 48–52.

3. Макаров С.В. Генетические аспекты хронической фтористой интоксикации флюороза: автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М.; 1998.

4. Измеров Н.Ф. Ранняя диагностика и профилактика профессиональных заболеваний у работников, занятых на предприятиях по производству алюминия. Методическое пособие для врачей. М.; 2003.

5. Жовтык Е.П., Одинокая В.А., Семенникова Т.К. Хроническая профессиональная интоксикация фтором и его соединениями — флюороз. Пособие для врачей. Екатеринбург; 2003.

6. Рослый О.Ф., Федорук А.А., Слышкина Т.В., Устьянцев С.А. Предварительная оценка профессионального риска для здоровья работающих на сверхмощных электролизерах алюминия. *Уральский медицинский журнал*. 2011; 09 (87): 9–13.

7. Рослый О.Ф., Гурвич В.Б., Плотко Э.Г., Кузьмин С.В. и др. Актуальные вопросы гигиены в алюминиевой промышленности России. *Мед. труда и пром. экол.* 2012; 11: 8–12.

8. Бюль А., Цефель П. SPSS: искусство обработки информации: анализ статистических данных и восстановление скрытых закономерностей. СПб.: ООО «ДиаСофтЮП»; 2002.

9. Кацнельсон Б.А., Сутункова М.П., Цепилов Н.А., Панов В.Г., Вараксин А.Н., Гурвич В.Б. и др. 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.

10. Филимонов С.Н., Лукьянова М.В., Семенова Е.А. Ишемическая болезнь сердца у рабочих с профессиональным флюорозом. *Бюллетень ВСНЦ СО РАМН*. 2009; 1 (65): 205–8.

11. Филимонов С.Н., Панев Н.И., Коротенко О.Ю., Семенова Е.А. Оценка факторов риска в развитии атеросклероза у работающих с хронической фтористой интоксикацией. *Мед. труда и пром. экол.* 2016; 5: 6–11.

12. Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney International Supplement*. 2013; 3: 1–150.

13. Levey A.S., Stevens L.A., Fcrp C., Schmid C.H., Zhang Y.L., Iii A.F.C., et al. A New Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate. *Ann Intern Med*. 2009; 150: 604–12.

REFERENCES

1. Occupational diseases: the national guidelines. M.: GEOTAR-Media; 2011 (in Russian).

2. Gafarov N.I. Genetic markers in non-ferrous metallurgy workers with occupational fluorosis: serum proteins and erythrocyte isozymes. *Byulleten' Vostochno-Sibirskogo Nauchnogo Tsentra Sibirskogo Otdeleniya Rossijskoj Akademii Meditsinskikh Nauk*. 2013; 3(91): 48–52 (in Russian).

3. Makarov S.V. The genetic predisposition in chronic fluorine intoxication (fluorosis): a PhD thesis. M., 1998; 24 (in Russian).

4. Izmerov N.F. Early diagnosis and prevention of occupational diseases in aluminium industry workers. *Metodicheskoye posobiye dlya vrachej*. M.; 2003. (in Russian).

5. Zhovtyak Ye.P., Odinskaya V.A., Semennikova T.K. Fluorosis, the chronic occupational intoxication with fluorine and its compounds. *Posobiye dlya vrachej*. Yekaterinburg; 2003 (in Russian).

6. Roslyj O.F., Fedoruk A.A., Slyshkina T.V., Ust'yantsev S.L. Occupational health risk assessment in individuals working with ultra-power aluminium electrolyzers. *Ural'skiy meditsinskiy zhurnal*. 2011; 09 (87): 9–13 (in Russian).

7. Roslyj O.F., Gurvich V.B., Plotko E.G., Kuz'min S.V. et al. The occupational safety concerns with respect to aluminium industry in Russia. *Med. truda i prom. ekol.* 2012; 11: 8–12 (in Russian).
8. Buul A., Tsefel P. SPSS: The Art of Data Processing: Statistics Interpretation and Discovering the Hidden Patterns. St. Petersburg.: DiaSoftYuP OOO; 2002 (in Russian).
9. Katsnel'son B.A., Sutunkova M.P., Tsepilov N.A., Panov V.G., Varaksin A.N., Gurvich V.B. et al. The similarities in appearance of and mathematics for the combined exposure to several harmful factors and the combined toxicity (as applied to the fluorine + permanent magnetic field exposure). *Toksikologicheskii vestnik.* 2016; 5 (140): 13–20 (in Russian).
10. Filimonov S.N., Luk'yanova M.V., Semenova Ye.A. Coronary artery disease in workers with occupational fluorosis. *Byulleten' Vostochno-Sibirskogo Nauchnogo Tsentra Sibirskogo Otdeleniya Rossijskoj Akademii Meditsinskikh Nauk.* 2009; 1 (65): 205–8 (in Russian).
11. Filimonov S.N., Panev N.I., Korotenko O.Yu., Semenova Ye.A. Evaluation of risk factors for atherosclerosis in workers with chronic fluorine intoxication. *Med. truda i prom. ekol.* 2016; 5: 6–11 (in Russian).
12. Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney International Supplement.* 2013; 3: 1–150.
13. Levey A.S., Stevens L.A., Frcp C., Schmid C.H., Zhang Y.L., Iii A.F.C., et al. A New Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate. *Ann Intern Med.* 2009; 150: 604–12.

Дата поступления / Received: 16.01.2019

Дата принятия к печати / Accepted: 05.02.2019

Дата публикации / Published: 26.02.2019