

*Н.А. ЧИКИНА*, канд. техн. наук, НТУ "ХПИ",  
*И.В. АНТОНОВА*, НТУ "ХПИ"

## **ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ ВНУТРЕННИХ ФАКТОРОВ РИСКА НА РАЗВИТИЕ АЛЛЕРГОДЕРМАТОЗОВ У РАБОЧИХ ХИМИКО-ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ПРЕДПРИЯТИЙ**

Стаття присвячена вивченню впливу внутрішніх чинників ризику на розвиток алергодерматозів у робітників в умовах хіміко-фармацевтичного виробництва. На основі аналізу даних, одержаних в результаті обстеження робітників і співробітників підприємства, виявлялися чинники ризику і робилися висновки про їх роль в розвитку алергічного захворювання.

The article is devoted to the study of influencing of internal factors of risk on development of allergical dermatoses at workings in the conditions of chemical and pharmaceutical enterprise. On the basis of data got as a result of inspection of workings and employees of enterprise analysis, risk factors came to light and was drawn conclusions about their role in development of allergic disease.

**Постановка проблемы и анализ литературы.** В настоящее время в условиях стремительного развития химико-фармацевтического производства и практически ежедневного появления новых лекарственных препаратов особенно остро встает вопрос о профессиональных заболеваниях работников, имеющих постоянный контакт с лекарственными препаратами растительного и химического происхождения, используемыми в химико-фармацевтическом производстве [1].

В соответствии с современными представлениями о факторах риска возникновения и развития различных заболеваний всё многообразие факторов, влияющих на здоровье, можно разделить на две основные группы [2]: внутренние (биологические) и внешние (природные и социальные).

К первой группе относятся пол, возраст, конституциональные особенности, наследственность, тип высшей нервной деятельности. Вторая группа факторов, касающихся окружающей среды обитания и образа жизни, более обширна и включает природные (географические, метеорологические, климатические, экологические и др.) и социальные (производственно-трудоустроенные, общественно-политические, социально-культурные, связанные с бытом и медицинской активностью) факторы.

Прогнозирование риска возникновения заболевания и разработка рекомендаций по его первичной профилактике имеет большое значение для службы здравоохранения, где приоритетность профилактической медицины должна в ближайшее время стать безусловной, так как она при значительно более высокой эффективности требует меньших экономических затрат, чем вторичная профилактика [3]. Первичная профилактика является тем инструментом, который позволяет сохранить здоровье населения страны на основе таких направлений своей деятельности, как профилактика причин,

факторов риска, формирование условий и факторов здорового образа жизни, здорового быта, развития личности [4].

**Целью настоящей работы** является изучение влияния внутренних факторов риска на развитие аллергодерматозов у рабочих предприятий химико-фармацевтической отрасли.

**Математические и программные модели и методы.** Изучение влияния внутренних факторов риска проводилось по данным, полученным в результате профилактических обследований рабочих и служащих химико-фармацевтических предприятий г. Харькова. В качестве объекта исследования были выбраны рабочие и служащие фармацевтической фирмы "Здоровье", фармацевтического предприятия "Эндокринное производство".

Как показали исследования [3], у рабочих и служащих химико-фармацевтической отрасли впервые аллергические заболевания (АЗ) проявляются в течение первых двух лет работы на предприятии. Далее возможны рецидивы данного заболевания, что в последствии может привести к профессионально обусловленным аллергодерматозам.

Традиционно в аллергологии задача ранней диагностики заболевания связана с анализом факторов риска [5], количество которых за последние годы резко возросло. Наличие факторов риска и факторов предрасположенности к различным аллергическим заболеваниям, оценка уровня адаптационно-компенсаторных возможностей организма дает возможность с определенной степенью уверенности индивидуально прогнозировать возможность развития профессионально обусловленных аллергодерматозов.

Пусть для описания множества  $\Omega$ , состоящего из  $m$  объектов  $\{A_1, A_2, \dots, A_i, \dots, A_m\}$ , используется  $n$  признаков (предполагаемых факторов риска):  $\{X_1, X_2, \dots, X_j, \dots, X_n\}$ . Каждому объекту  $A_i$  ( $i = \overline{1, m}$ ) соответствует некоторое значение целевого признака  $X_0$ . Признаки  $X_j$  ( $j = \overline{1, n}$ ) измерены в порядковой или номинальной шкале. Целевой признак  $X_0$  имеет  $k_0$  градаций, т.е. принимает  $k_0$  различных значений:  $X_0^{(1)}, X_0^{(2)}, \dots, X_0^{(l_0)}, \dots, X_0^{(k_0)}$ . Тогда для решения поставленной задачи множество объектов  $\Omega$  необходимо разбить на  $k_0$  подмножеств  $\Omega_p$  ( $p = \overline{1, k_0}$ ), таких, что  $\Omega_p \cap \Omega_q = \emptyset$ ,  $\bigcup_p \Omega_p = \Omega$ . Далее в каждом из подмножеств  $\Omega_p$  ( $p = \overline{1, k_0}$ ) определить частоты появления  $n_j^{(p)}$  ( $p = \overline{1, k_0}$ ) контролируемых признаков  $X_j$  ( $j = \overline{1, n}$ ) или их градаций  $X_j^{(l)}$  ( $l = \overline{1, k_j}$ ). Дальнейшее сравнение частот будет проводиться с помощью соответствующих таблиц сопряженности.

В настоящем исследовании все обследованные были разделены на 2 ( $k_0 = 2$ ) группы:  $\Omega_1$  – больные аллергодерматозами (или имеющие АЗ в анамнезе);  $\Omega_2$  – практически здоровые (ПЗ) или имеющие различные соматические заболевания. Такое разбиение множества  $\Omega$  соответствует значениям целевого признака  $X_0$ :  $X_0^{(1)} = \text{"Больные АЗ"}$ ,  $X_0^{(2)} = \text{"ПЗ"}$ .

Существует несколько методов оценки влияния того или иного фактора риска на целевой признак  $X_0$ . Одним из таких методов является дисперсионный анализ. Общий многофакторный дисперсионный анализ позволяет выявить наиболее информативные факторы риска из общего числа анализируемых признаков [6]. Существует формализованная процедура дисперсионного анализа, которая сводится к проверке гипотез относительно влияния рассматриваемых факторов. Гипотеза  $H_0$  выдвигается об отсутствии указанного влияния. Если гипотеза отвергнута, то математическая статистика предлагает методы дальнейшего исследования, позволяющие определить те эффекты, которые вызвали отказ от гипотезы. Это, в свою очередь, позволит оценить влияющие факторы по изменчивости целевого признака  $X_0$ . Таким образом, дисперсионный анализ следует рассматривать как метод предварительного исследования, позволяющий в принципе ответить на вопрос, оказывают ли влияние на целевую переменную рассматриваемые факторы или это влияние на имеющемся фактическом материале уловить не удастся.

Исследование проводилось по следующему плану:

1. Проведение однофакторного дисперсионного анализа с целью определения наличия влияния отдельного фактора на развитие АЗ.
2. Проведение двухфакторного дисперсионного анализа с целью определения совместного влияния двух факторов на развитие АЗ.
3. Анализ таблиц сопряженности для установления силы влияния (меры риска) фактора  $X_j$  или его градации  $X_j^{(l)} (l = \overline{1, k_j}, j = \overline{1, n})$ .

В соответствии с приведенной схемой однофакторный дисперсионный анализ выявляет факторы, влияние которых на целевой признак  $X_0$  значимо.

К двухфакторному анализу приводит ситуация, в которой сравниваемые совокупности наблюдений разбиты по двум признакам, анализируется же поведение третьего признака [7]. В случае двухфакторного дисперсионного анализа с повторениями предполагается, что имеется несколько двумерных выборок, в которых каждое выборочное значение соответствует одной комбинации двух исследуемых факторов  $X_i$  и  $X_j$ , т.е. теперь в каждой ячейке таблицы данных, соответствующей  $l_i$ -му уровню фактора  $X_i$  и  $l_j$ -му уровню фактора  $X_j$ , будет находиться не одно значение  $t_{ij}$ , а  $k_0$  значений  $t_{ijk}$  ( $k = \overline{1, k_0}$ ), где  $k_0$  – количество выборок.

Те факторы, для которых не выявлено влияние, могут оказаться значимыми при различных их комбинациях. Совместное влияние каждой из комбинаций признаков анализируется с использованием двухфакторного дисперсионного анализа.

Сумма квадратов  $SS$ , измеряющая совместное влияние двух факторов  $X_i$  и  $X_j$  на целевой признак  $X_0$  определяется по формуле:

$$SS = k_0 \sum_{i=1}^r \sum_{j=1}^s (\bar{t}_{ij*} - \bar{t}_{i**} - \bar{t}_{*j*} + \bar{t})^2,$$

где  $\bar{t}_{ij*}$  – значение по каждой ячейке;  $\bar{t}_{i**}$  – средние по строкам;  $\bar{t}_{*j*}$  – средние по столбцам;  $\bar{t}$  – общее среднее;  $r$  – размерность выборки для  $X_i$ ;  $s$  – размерность выборки для  $X_j$ .

Для отобранных на основании одно- и двухфакторного анализа признаков определялась количественная оценка сравнения рисков – мера риска [8].

При расчете меры риска анализируется так называемая переменная риска, которая имеет две градации и указывает, произошло ли некоторое событие или нет. Независимые переменные, характеризующие переменную риска, должны быть также дихотомическими.

При аналогичных настоящим когортных исследованиях [8] с помощью меры риска определяется, в каких случаях данное событие произошло, а в каких нет, и различается ли риск наступления события между различными градациями независимой переменной.

При стандартной структуре и обозначениях частот в таблице сопряженности

Фактор риска $X_j$	Да	Нет
Значение $X_j^{(1)}$	$a$	$b$
Значение $X_j^{(2)}$	$c$	$d$

коэффициенты (меры) относительного риска вычисляются по формулам:

$$R_1 = \frac{a/(a+b)}{c/(c+d)} \text{ и } R_2 = \frac{b/(a+b)}{d/(c+d)}.$$

Для настоящих исследований были отобраны такие внутренние факторы:  $X_1$  = "Пол",  $X_2$  = "Группа крови",  $X_3$  = "Конституционные особенности" (с градациями астеник, нормостеник, гиперстеник),  $X_4$  = "Цвет волос" (с градациями блондин, брюнет, шатен),  $X_5$  = "Знак зодиака",  $X_6$  = "Год рождения" по восточному календарю,  $X_7$  = "Тригоны" (с градациями воздух, вода, земля, огонь). Для проведения дисперсионного анализа по каждому из

рассматриваемых факторов риска были сформированы соответствующие таблицы данных.

В результате однофакторного дисперсионного анализа было установлено влияние факторов, связанных с датой рождения:  $X_5$ ,  $X_6$  и  $X_7$ .

Следовательно, признаки  $X_5$ ,  $X_6$  и  $X_7$  могут расцениваться как факторы риска развития АЗ.

При исследовании влияния фактора  $X_2$ , оказалось, что влияние значения его градации  $X_2^{(2)}$ , соответствующего группе крови 2 (А), не значимо. В то же время однофакторный дисперсионный анализ показал значимое различие в распределениях признака  $X_2$  в группах  $\Omega_1$  и  $\Omega_2$  по градациям  $X_2^{(1)}$ ,  $X_2^{(3)}$  и  $X_2^{(4)}$ , что соответствует группам крови 1 (0), 3 (В), 4 (АВ).

Чтобы использовать информацию о рабочих с группой крови 2 (А), был проведен дисперсионный анализ между теми же группами  $\Omega_1$  и  $\Omega_2$  при условии объединения данных об обследуемых с различными группами крови. Значимое различие в распределениях оказалось лишь при условии объединения данных по правилам  $\{X_2^{(1)} \cup X_2^{(3)}\}$  и  $\{X_2^{(2)} \cup X_2^{(4)}\}$ . Результаты однофакторного анализа приведены ниже в табл. 1 ( $\alpha = 0,05$ ).

Таблица 1

Внутренние факторы риска	$F_{\text{набл}}$	$F_{\text{кр}}$
Фактор $X_5$	21,67	4,30
Фактор $X_6$	14,44	4,30
Фактор $X_7$	36,86	5,99
Градации фактора $X_2$ : $X_2^{(1)}$ , $X_2^{(3)}$ , $X_2^{(4)}$	11,48	9,55
Объединение градаций $\{X_2^{(1)} \cup X_2^{(3)}\}$ и $\{X_2^{(2)} \cup X_2^{(4)}\}$	57,84	18,51

Однофакторный дисперсионный анализ, к сожалению, не выявил значимого влияния на развитие АЗ факторов  $X_1$ ,  $X_2$ ,  $X_3$ ,  $X_4$ .

Для выявления возможного их попарного влияния был проведен двухфакторный дисперсионный анализ с повторениями.

Наиболее значимым оказалось влияние сочетания факторов  $X_1$  и  $X_4$ , а также, хотя и менее значимым, сочетание  $X_1$  и  $X_3$ . Результаты анализа этого взаимодействия признаков приведены в табл. 2 ( $\alpha = 0,05$ ).

Далее, для тех признаков, которые получили статус факторов риска по результатам однофакторного и двухфакторного дисперсионного анализа,

определялись меры риска, которые позволяют количественно оценить влияние градаций рассматриваемых факторов риска на развитие заболевания.

Таблица 2

Взаимодействие факторов	$F_{\text{набл}}$	$F_{\text{кр}}$
$X_1$ и $X_4$	13,40	5,14
$X_1$ и $X_3$	6,11	5,14

В данном исследовании в качестве порогового значения для меры риска были приняты значения меры, равные 2, т.е. шансы оказаться в состоянии "Больной АЗ" должны быть, как минимум, в 2 раза выше шансов остаться в состоянии "Практически здоровый".

Оказалось, что на развитие АЗ у рабочих и служащих химико-фармацевтических предприятий оказывают значимое влияние следующие факторы: дата рождения (факторы  $X_5$ ,  $X_6$  и  $X_7$ ); некоторые сочетания градаций факторов  $X_1$  и  $X_2$ ,  $X_1$  и  $X_3$ ,  $X_1$  и  $X_4$ ,  $X_2$  и  $X_4$ .

**Выводы.** Проведенные исследования показали, что среди биологических признаков существуют значимые внутренние факторы риска, роль которых в этиологии развития АЗ возрастает на фоне агрессивной среды по месту работы и общей экологической загрязненностью города. Дальнейшее изучение выявленных факторов риска возможно с целью ранжирования их по силе влияния. Для этого, например, могут быть использованы так называемые диагностические коэффициенты.

**Список литературы:** 1. Солошенко Э.Н., Чикина Н.А. Определение факторов риска развития аллергодерматозов у рабочих предприятий химико-фармацевтической промышленности с помощью математических методов // Тезисы докладов научно-практической конференции "Метагигиена-93", 1993. – С. 137–138. 2. Мавров И.И., Чикина Н.А., Каменев В.И. Анализ факторов риска заболеваемости сифилисом // Дерматология и венерология. – 2006. – 4 (36). – С. 49–53. 3. Овчаров Е.А. Охрана здоровья нефтяников Западной Сибири в производственном объединении // Здравоохран. Рос. Федерации. – 1998. – № 4. – С. 29–31. 4. Выбор факторов риска и оценка их диагностической значимости / Мануйлова А.М., Воробьев Ф.П., Долюницына Л.П., Чикина Н.А. // Кибернетика и вычислительная техника. – 1987. – Вып. 74. – С. 33–35. 5. Миндлин Я.С., Кальмыков А.А., Утенков А.В. Больные хроническими заболеваниями: образ жизни, состояние здоровья, профилактика и организация медицинской помощи. – М.: Медицина, 1991. – 208 с. 6. Кальман О.Г., Дарногих Г.Ю., Христич І.О., Чікіна Н.О. Кримінологічні проблеми прогнозування економічної злочинності, планування і координації заходів боротьби з нею / Монографія;. – Харків: Інститут вивчення проблем злочинності Академії правових наук України, 2003. – 266 с. 7. Солошенко Е.М., Чікіна Н.О., Долюницина Л.П. Застосування математичних методів аналізу та обробки результатів досліджень в медицині і біології / Навчально-методичний посібник. – Харків: Харківський національний університет ім. Каразіна В.Н., 2002. – 45 с. 8. Флетчер Р., Флетчер С., Вагнер Э. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины. – М.: Медиа Сфера, 2004. – 347 с.

Поступила в редакцию 10.04.2007