

Милютина Марина Юрьевна

**КОМПЛЕКСНАЯ ОЦЕНКА КАРДИОВАСКУЛЯРНОГО РИСКА И
ВЕНТИЛЯЦИОННЫХ НАРУШЕНИЙ У МУЖЧИН
ТРУДОСПОСОБНОГО ВОЗРАСТА**

3.1.18 – внутренние болезни

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Казань – 2023

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

Макарова Екатерина Вадимовна – доктор медицинский наук, доцент

Официальные оппоненты:

Кароли Нина Анатольевна – доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной терапии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет имени В. И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Михин Вадим Петрович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой внутренних болезней №2 федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится 18 сентября 2023 года в _____ на заседании объединенного диссертационного совета 99.2.058.02 при ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России и ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России (420012, Казань, ул. Бутлерова, д. 49).

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке (420012, Казань, ул. Бутлерова, д. 49Б) и на сайте (<http://www.kazangmu.ru>) ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России.

Автореферат разослан «____» _____ 2023 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета
кандидат медицинских наук, доцент

Лапшина Светлана Анатольевна

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность

В настоящее время, несмотря на значительные успехи в диагностике, лечении и развитии профилактических подходов, продолжает развиваться эпидемия сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Одной из важнейших задач здравоохранения является сохранение здоровья трудоспособной части населения. Это обуславливает важность ранней диагностики данных заболеваний и выявления лиц с высоким сердечно-сосудистым риском (ССР). Жесткость сосудистой стенки, являясь маркером субклинического поражения сосудов, отражает реализованное воздействие отрицательных факторов на организм человека и может считаться интегральным показателем ССР (Townsend R.R. et al., 2016; Васюк Ю.А. и др., 2015). В качестве малоизученных агрессивных факторов внешней среды, оказывающих влияние на сосудистую стенку и способствующих развитию ССЗ, можно рассматривать промышленные аэрополлютанты. Исследования демонстрируют повышение риска развития инфаркта миокарда и ишемической болезни сердца (ИБС) у лиц, подвергающихся воздействию ингаляционных поллютантов (Sjögren B. et al., 2006; Wiebert P. et al., 2016). Влияние аэрополлютантов на сосудистое русло происходит за счет перетекания цитокинов из респираторных отделов легких в сосудистое русло с формированием системного воспаления, активации автономной нервной системы и транслокации твердых частиц в сосудистое русло с прямым повреждением сосудистой стенки (Brook R.D. et al., 2010; Wiebert P. et al., 2016). Изучение взаимосвязи жесткости сосудистой стенки и системного воспаления в патогенезе заболеваний внутренних органов у лиц трудоспособного возраста представляется актуальным направлением для исследований. Влияние аэрозолей на бронхолегочную систему изучено достаточно подробно у пациентов с заболеваниями органов дыхания, но данных о ранних изменениях вентиляционной функции легких недостаточно (Паначева Л.А. и др., 2020; Shi J. et al., 2015). При этом необходимы дополнительные исследования для понимания процессов, происходящих на этапе формирования заболеваний органов дыхания и сердечно-сосудистой системы (ССС) под воздействием аэрополлютантов и поиск оптимальных методов их ранней диагностики.

Степень разработанности темы

В настоящее время внимание многих исследователей привлекает изучение жесткости сосудистой стенки, а также механизмов формирования и роли эндотелиальной дисфункции и системного воспаления в развитии артериальной ригидности. Большинство исследований посвящено изучению данной проблемы у лиц со сформировавшейся патологией ССС на этапе клинических проявлений. В последние годы разрабатываются неинвазивные методики измерения жесткости артериального русла как раннего диагностического маркера ССЗ и подходы к стратификации ССР на основании данных параметров. Однако роль ингаляционных производственных факторов в патогенезе сосудистой ригидности остается малоизученной. Требуют уточнения особенности формирования ранних вентиляционных нарушений и кардиоваскулярного риска у лиц, вдыхающих аэрополлютанты. Это определило цель и задачи данного исследования.

Цель исследования:

Изучить клинико-патогенетические особенности формирования поражений сердечно-сосудистой и бронхолегочной системы и роль маркеров их ранней диагностики у мужчин трудоспособного возраста, подверженных воздействию аэрополлютантов.

Задачи исследования

1. Определить структуру традиционных факторов риска (ФР) кардиоваскулярных заболеваний и суммарный ССР с использованием валидизированных шкал (SCORE, Рейнольдса) у мужчин трудоспособного возраста, работающих на металлургическом предприятии.
2. Определить особенности показателей упруго-эластических свойств сосудистой стенки (индекс CAVI и др.) и частоту встречаемости синдрома раннего сосудистого старения (EVA-синдрома) по данным объемной сфигмографии у мужчин трудоспособного возраста.
3. Установить особенности показателей иммунного воспалительного ответа, отдельных маркеров эндотелиальной дисфункции и уровней кардиоспецифических белков в условиях воздействия аэрополлютантов.
4. Оценить особенности вентиляционных нарушений у мужчин, вдыхающих аэрополлютанты, методом спирометрии и общей бодиплетизмографии.

5. Выявить наличие корреляционных связей между параметрами артериальной жесткости, вентиляционными нарушениями, показателями иммунного воспаления, эндотелиальной дисфункции и липидного статуса у обследованных лиц.

Научная новизна

Впервые проведен сравнительный анализ валидизированных шкал оценки ССР в сопоставлении с жесткостью сосудистой стенки и другими показателями объемной сфигмографии у мужчин трудоспособного возраста.

Показано значение индекса CAVI и высокочувствительного С-реактивного белка (вчСРБ) в стратификации ССР, обосновано применение объемной сфигмографии для ранней диагностики ССЗ у мужчин трудоспособного возраста.

Продемонстрирована высокая распространенность EVA-синдрома среди мужчин молодого и среднего возраста. Определен этиологический вклад аэрополлютантов в формирование EVA-синдрома в зависимости от длительности воздействия.

Установлены корреляционные взаимосвязи между индексом CAVI, являющимся маркером сосудистой ригидности, показателями вентиляционной функции легких, параметрами системного воспаления и эндотелиальной дисфункции у мужчин трудоспособного возраста.

Продемонстрированы возможности бодиплетизмографии и определения показателей экспираторного сопротивления дыхательных путей в раннем выявлении патологии органов дыхания у некурящих мужчин, подвергающихся воздействию аэрополлютантов.

Теоретическая и практическая значимость

Результаты проведенного исследования выявили особенности формирования кардиоваскулярной и бронхообструктивной патологии у мужчин трудоспособного возраста в условиях аэрогенной нагрузки поллютантами. Установлена патогенетическая роль иммунных механизмов, системного воспаления, а также дефицита оксида азота в снижении упруго-эластических свойств артериальной стенки у данной группы лиц; показано влияние ингаляционных поллютантов на формирование сосудистой ригидности.

Обоснована необходимость включения в перечень обследований мужчин, подверженных длительному воздействию ингаляционных поллютантов, показателей жесткости сосудистой стенки с измерением индекса САVI методом объемной сфигмографии, а также определение уровня вчСРБ и расширенного липидного спектра с целью стратификации ССР.

Показана целесообразность оценки вентиляционной функции легких методом бодиплетизмографии у мужчин, вдыхающих аэрополлютанты, с целью выявления бронхообструктивных нарушений на раннем этапе формирования легочных заболеваний.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Около 25% мужчин трудоспособного возраста в организованном коллективе металлургического предприятия имеют высокий и очень высокий ССР (по шкале Рейнольдса). Использование наряду со шкалой SCORE шкалы Рейнольдса, учитывающей уровень липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) и СРБ, позволяет улучшить стратификацию риска ССЗ у данной категории лиц. Мужчины, вдыхающие аэрополлютанты, больше подвержены развитию артериальной гипертензии (АГ), дислипидемии по сравнению с другими лицами.

2. Каждый третий мужчина трудоспособного возраста имел признаки EVA-синдрома. При этом длительный респираторный контакт с поллютантами способен оказывать влияние на упруго-эластические свойства сосудистой стенки и способствовать развитию EVA-синдрома. Метод объемной сфигмографии является оптимальным способом определения сосудистой жесткости, а индекс САVI имеет высокий потенциал для ранней диагностики и стратификации риска развития ССЗ у мужчин трудоспособного возраста.

3. В формировании сосудистой ригидности важную патогенетическую роль играют иммунологические механизмы (опосредованные как повышением уровней иммуноглобулинов IgE и IgG, провоспалительных цитокинов ИЛ-8, ФНО α и СРБ, так и снижением противовоспалительных интерлейкинов ИЛ-4 и ИЛ-10), а также эндогенная недостаточность оксида азота.

4. Показатели бронхиального сопротивления, определяемые при проведении бодиплетизмографии, обладают высокой диагностической значимостью и позволяют выявить ранние признаки бронхообструктивных нарушений на

начальных этапах формирования бронхолегочной патологии в условиях респираторной нагрузки аэрополлютантами.

Степень достоверности работы

Работа выполнена на достаточном объеме материала. Достоверность полученных научных результатов обусловлена применением современных инструментальных методов исследований и медицинской статистической обработки полученных данных.

Апробация результатов исследования

Материалы диссертации представлены на V Всероссийской конференции молодых ученых и студентов с международным участием «VOLGAMEDSCIENCE» (г. Нижний Новгород, 2019 г.), V Съезде терапевтов Приволжского федерального округа (г. Нижний Новгород, 2019 г.), IV научно-практической конференции «Актуальные вопросы клинической терапии» (г. Нижний Новгород, 2019 г.), II научно-практической конференции Средневолжского научно-образовательного медицинского кластера Вограликовские чтения (г. Нижний Новгород, 2019 г. – победитель конкурса молодых ученых), IV Всероссийской научно-практической конференции Российского кардиологического общества «Нижегородская зима» (г. Нижний Новгород, 2020 г.), VI Съезде терапевтов приволжского федерального округа (г. Нижний Новгород, 2021 г.), на кардиологическом форуме «Практическая кардиология: достижения и перспективы» (г. Нижний Новгород, 2022 г.), XXX Национальном конгрессе «Человек и лекарство» (г. Москва, 2023 г. – победитель конкурса молодых ученых).

Внедрение результатов исследования

Результаты исследования внедрены в практическую деятельность консультативной поликлиники ФБУН «ННИГП» Роспотребнадзора г. Нижнего Новгорода, в лечебно-диагностический процесс пульмонологического отделения ГБУЗ НО «Городская клиническая больница №10 Канавинского района». Материалы исследования используются при проведении практических занятий у студентов третьего курса лечебного факультета и ординаторов на кафедре пропедевтики внутренних болезней и гериатрии им. К.Г. Никулина ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России.

Личный вклад автора

Совместно с научным руководителем диссертантом определены цель и задачи, разработан план и методика исследования. Диссертантом самостоятельно проведен анализ литературы по теме научной работы, произведено комплексное обследование пациентов с использованием сфигмометрии и бодиплетизмографии, сформирована электронная база данных, проведена обработка полученных результатов, сформулированы выводы научной работы, подготовлены публикации и выступления с докладами на научных конференциях.

Публикации по теме диссертации

По теме проведенных исследований опубликовано 14 научных работ, из них 3 статьи – в изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации для публикации материалов диссертационных исследований.

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа изложена на 140 страницах машинописного текста и состоит из введения, аналитического обзора литературы, главы материалов и методов, двух глав собственных исследований, заключения, выводов и практических рекомендаций. Список литературы включает 83 отечественных и 103 зарубежные работы. В работе представлены 13 рисунков и 26 таблиц.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

В исследование включены мужчины трудоспособного возраста (средний возраст (39,5[32;45] лет), более 5 лет работающие в АО «Выксунский металлургический завод», не имеющие профессиональных заболеваний. Исследование получило одобрение Локального этического комитета ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России (протокол № 02 от 04.02.2022 г.). На 1-м этапе проводилась оценка распространенности традиционных факторов ССР; на 2-м этапе для углубленного лабораторно-инструментального обследования были сформированы 2 группы в зависимости от респираторной нагрузки аэрополлютантами. Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

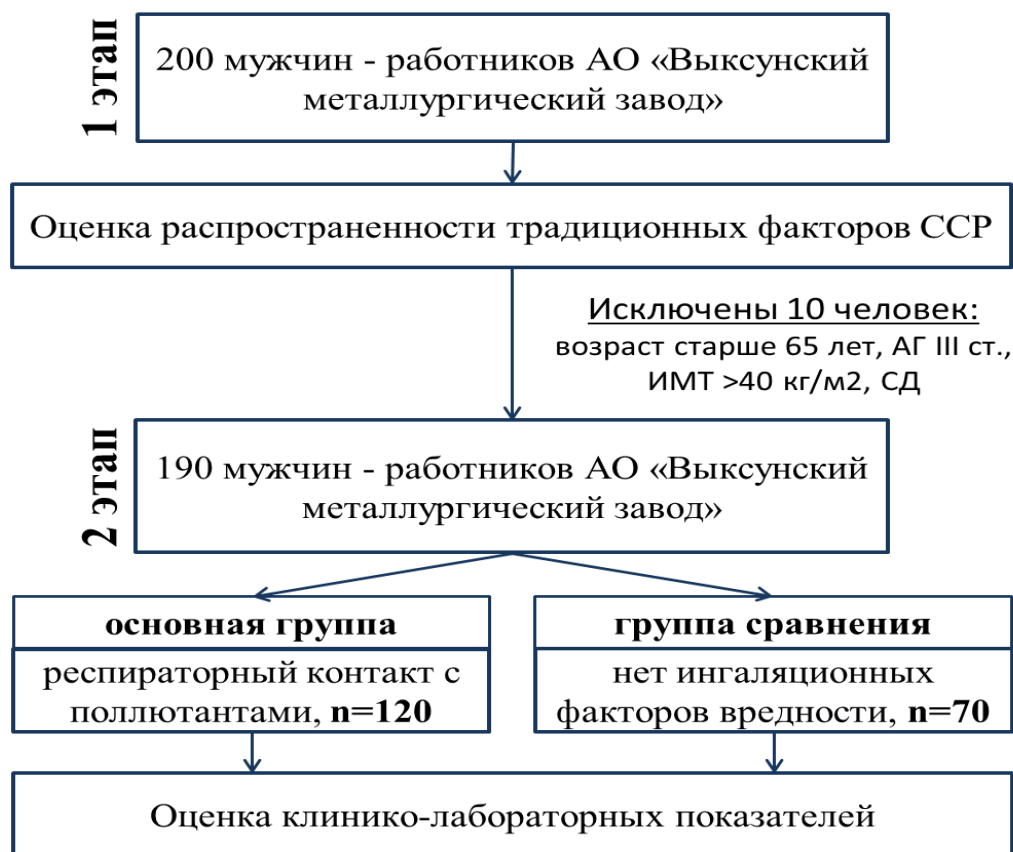


Рисунок 1 – Дизайн исследования

Основная группа и группа сравнения были сопоставимы по возрасту (38,1[32;43] и 38,8[33;43] лет соответственно, $p=0,46$) и стажу работы (14,9[9;18] и 14,3[8,5;18] лет соответственно, $p=0,35$).

Критерии исключения из 2 этапа исследования: гипертоническая болезнь III стадии, ИБС, сахарный диабет (СД) 1 или 2 типа, возраст старше 65 лет, индекс массы тела (ИМТ) >40 кг/м², жалобы со стороны органов дыхания, бронхообструктивные заболевания по данным амбулаторных карт.

Аэрополлютанты, содержащиеся в воздухе рабочей зоны основной группы обследуемых, были представлены компонентами сварочного аэрозоля, кремнеземсодержащей пыли и белого корунда. Концентрации компонентов аэрозоля в воздухе рабочей зоны незначительно превышали предельно допустимый уровень (по оксиду железа, диоксиду кремния, электрокорунду).

Всем обследуемым проведено физикальное обследование, электрокардиография, обзорная рентгенография органов грудной клетки. Комплексное лабораторное обследование включало расширенный липидный профиль: общий холестерин (ОХС), липопротеины низкой плотности (ЛПНП), липопротеины высокой плотности (ЛПВП), триглицериды (ТГ); сывороточные концентрации иммуноглобулинов А, Е и G (IgA, IgE, IgG); цитокиновый профиль:

интерлейкины (ИЛ-1, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10) и фактор некроза опухоли- α (ФНО α); высокочувствительные СРБ и тропонин I (вчСРБ и вчТР I); N-концевой пропептид натрийуретического гормона (NtproBNP) и оксид азота (NOx). Забор крови проведен без предшествующей физической нагрузки средней и высокой интенсивности. Инструментальные методы исследования включали оценку жесткости сосудистой стенки методом объемной сфигмографии на приборе VaSera VS-1500N, а также функции внешнего дыхания (ФВД) методом бодиплетизмографии на бодиплетизмографе MasterScreen Body/Diff (Jaeger/Vyair).

Статистическая обработка данных

Количественные данные проверяли на нормальность распределения с использованием критерия Колмогорова-Смирнова. Для обработки данных с нормальным типом распределения использовали параметрические методы – t-критерий Стьюдента. При характере распределения данных, отличных от нормального, применяли непараметрические методы – критерий Манна – Уитни для двух независимых групп. Сравнение внутри групп по количественным признакам осуществлялось методом корреляционного анализа с расчетом параметрического коэффициента Пирсона или непараметрического коэффициента корреляции Спирмена. Для оценки риска развития отклонения от нормы того или иного признака использовались таблицы сопряженности.

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

По результатам оценки общей распространенности традиционных факторов риска ССЗ выявлено, что из 200 мужчин, включенных в исследование, 59% имели повышение ИМТ; 50,5% – гиперхолестеринемию, 41,5% – повышенный уровень ЛПНП, 19% – гипертриглицеридемию, 12 % – снижение уровня ЛПВП; 44,5% – активный статус курения; 34% – АГ, 2% – СД (рисунок 2). Примечательно, что хотя бы один ФР кардиоваскулярной патологии выявлен у 96% мужчин, а 36,5% обследованных имели три и более ФР.

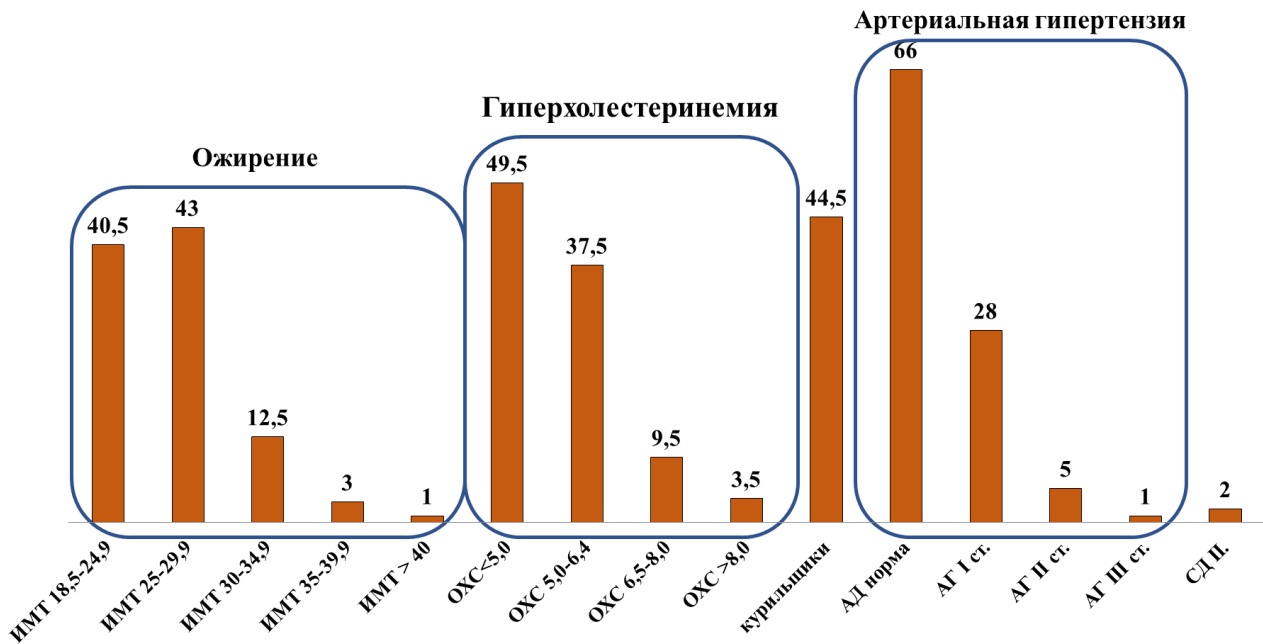


Рисунок 2 – Общая распространенность традиционных факторов ССР у работников металлургического предприятия, %

С целью оценки особенностей кардиоваскулярного риска у лиц, подверженных воздействию аэрополлютантов, проведен сравнительный анализ между группами. В возрастной категории до 40 лет достоверных межгрупповых различий в средних значениях систолического артериального давления (САД) и диастолического артериального давления (ДАД), а также частоте встречаемости АГ не выявлено. Показано, что в возрастной категории старше 40 лет мужчины основной группы имели более высокие средние значения САД и ДАД, чем в группе сравнения ($141 \pm 14,8$ мм рт.ст. и 136 ± 14 мм рт.ст., $p=0,023$; $90,5 \pm 9,9$ мм рт.ст. и $87 \pm 8,3$ мм рт.ст., $p=0,038$ соответственно), а также большую частоту выявления АГ (47,5% и 32,8%, $p=0,024$).

В основной группе доля курильщиков была на 11,4% меньше, чем в группе сравнения (40% и 51,4%, соответственно), интенсивность курения также была ниже (13,8[10;16,6] и 15,6[7,5;20] пачек-лет, соответственно, $p=0,035$).

Группа сравнения характеризовалась более высоким средним значением ИМТ ($27,1[25,5;29,1]$ кг/м² и $25,5[23,1;28,4]$ кг/м² соответственно, $p=0,026$) и количеством лиц с ожирением, чем основная группа (22,8% и 17,5% соответственно).

Определение относительного риска по таблицам SCORE у лиц младше 40 лет не позволило определить его как высокий или очень высокий ни у одного

обследуемого и не выявило различий между группами. При определении ССР методом Рейнольдса высокий риск имели 11 (10%) мужчин младше 40 лет (в основной группе 10 человек (14,9%) и в группе сравнения 1 мужчина (2,5%), $p < 0,05$) (рисунок 3).

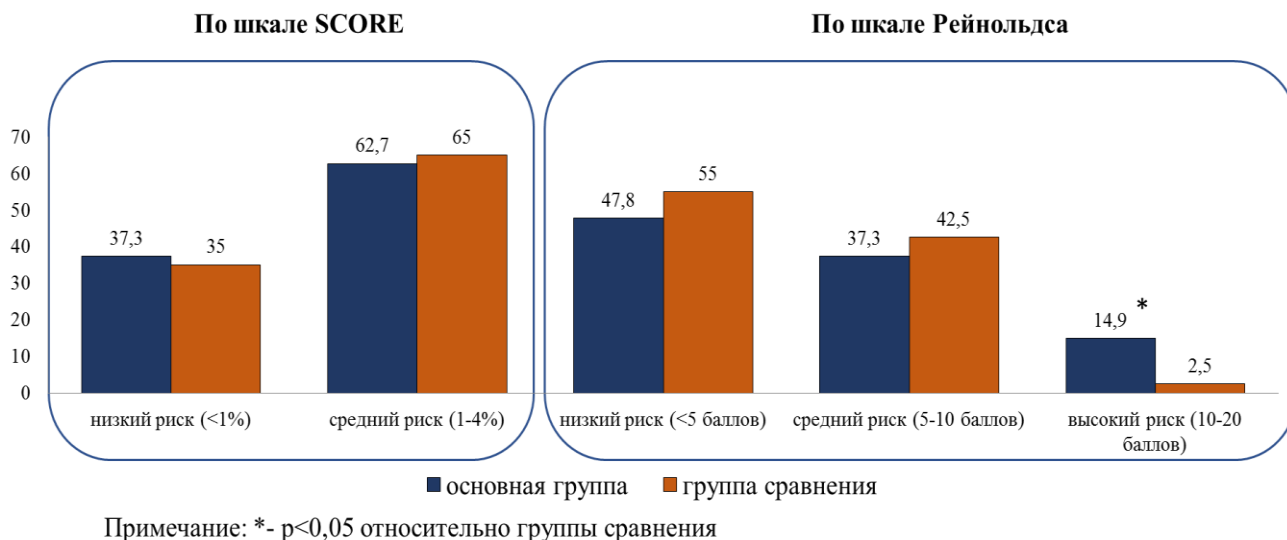
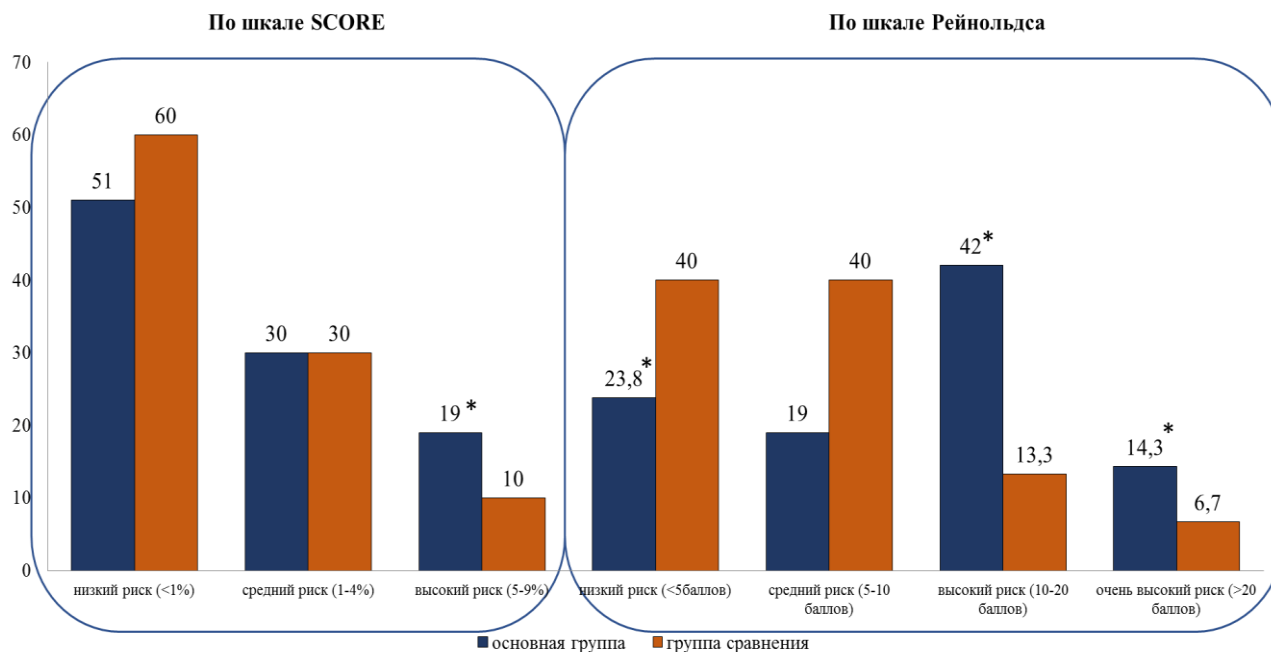


Рисунок 3 – Оценка ССР по шкале SCORE и шкале Рейнольдса у лиц младше 40 лет, % лиц

Среди лиц старше 40 лет высокий риск по шкале SCORE в целом определялся у 13 (15,7%) мужчин (рисунок 4). В основной группе лица с высоким ССР встречались в 1,9 раза чаще (19% и 10%, соответственно, $p < 0,05$).

При оценке риска по шкале Рейнольдса среди мужчин старше 40 лет в основной группе риск выше среднего имели 56,3% обследуемых, что в 2,8 превышало показатель группы сравнения (20%).



Примечание: *- $p < 0,05$ относительно группы сравнения

17

Рисунок 4 – Оценка ССР по шкале SCORE и шкале Рейнольдса у лиц старше 40 лет, % лиц

В целом, высокий и очень высокий ССР по шкале Рейнольдса был выявлен у 47 (24,7%) мужчин молодого и среднего возраста. Таким образом, метод Рейнольдса оказался более показателен в стратификации ССР, особенно, у мужчин младше 40 лет. Стратификация ССР путем определения абсолютного риска сосудистых событий по шкале SCORE и риска развития ССЗ методом Рейнольдса наглядно продемонстрировала, что респираторный контакт с аэрополлютантами усугубляет кардиоваскулярный.

Анализ показателей объемной сфигмографии выявил увеличение артериальной ригидности в основной группе, что проявлялось достоверными различиями относительно группы сравнения показателей R-CAVI и L-CAVI ($7,2 \pm 1,4$ и $6,6 \pm 0,95$; $p = 0,002$ и $7,1 \pm 1,1$ и $6,5 \pm 0,95$; $p = 0,002$ соответственно), AI ($0,92 \pm 0,18$ и $0,845 \pm 0,16$; $p = 0,013$ соответственно), PER ($94 \pm 17,4$ и $90 \pm 12,9$; $p = 0,011$ соответственно), ET ($299 \pm 22,7$ и $302 \pm 21,1$, $p = 0,07$) и PER/ET ($0,33 \pm 0,06$ и $0,3 \pm 0,04$, $p = 0,002$ соответственно).

Дополнительно был проведен анализ результатов сфигмографии в зависимости от наличия АГ. У мужчин, не имевших АГ, в основной группе определялись значимо более высокие показатели R-CAVI и L-CAVI, чем в группе сравнения ($6,9 \pm 0,7$ и $6,2 \pm 0,65$; $p = 0,042$ и $7,0 \pm 0,63$ и $6,1 \pm 0,64$; $p = 0,041$

соответственно). Среди лиц с АГ в основной группе отмечалась только тенденция к более высоким значениям R-CAVI и L-CAVI ($7,6 \pm 0,9$ и $7,2 \pm 1,0$; $p=0,063$ и $7,6 \pm 1,1$ и $7,3 \pm 0,93$; $p=0,065$ соответственно).

Для выявления лиц с признаками EVA-синдрома уровень CAVI был сопоставлен с условной возрастной нормой для каждого работника. Основная группа характеризовалась высокой распространенностью EVA-синдрома, выявленного у 39,2% обследуемых (47 человек), что в 2,74 раза превышало показатель группы сравнения ($p<0,05$). Кроме того проведена оценка показателей артериальной жесткости, расчетного сосудистого возраста и распространенности EVA-синдрома в трех возрастных категориях (таблица 1). В возрастной категории до 35 лет (стаж работы около 10 лет) имелась тенденция к небольшому увеличению CAVI относительно группы сравнения ($6,3 \pm 0,54$ и $6,1 \pm 0,6$ соответственно, $p=0,067$). В возрастной категории от 35 до 45 лет (стаж работы от 10 до 25 лет) разница в жесткости сосудистой стенки между группами стала достоверной ($p=0,035$). В наиболее старшей возрастной категории (стаж работы более 25 лет) наблюдалось сохранение разницы между группами по уровню CAVI в пользу его увеличения у мужчин, вдыхающих аэрополлютанты, с повышением достоверности ($p=0,001$). В возрастных категориях 35 лет и старше (стаж более 10 лет) EVA-синдром встречался у 55% мужчин основной группы, что было в 2,5 раза чаще, чем в группе сравнения.

Таблица 1 – Показатели объемной сфигмографии в различных возрастных группах, $M \pm \sigma$ или $Me [Q25; Q75]$, % лиц

Параметр	Возрастные категории					
	до 35 лет		от 35 до 45 лет		старше 45 лет	
	основная группа (n=40)	группа сравнения (n=26)	основная группа (n=46)	группа сравнения (n=27)	основная группа (n=34)	группа сравнения (n=17)
стаж работы, лет	10[7;12]	10[7;11]	13[8;18]	13[10;17]	28[17;30]	27[14;29]
R-CAVI	$6,3 \pm 0,54$	$6,1 \pm 0,6$	$7,3 \pm 0,7\#$	$6,7 \pm 0,8$	$8,15 \pm 0,73^{**}$	$7,2 \pm 0,9$
AI	$0,86 \pm 0,17$	$0,81 \pm 0,11$	$0,97 \pm 0,17\#$	$0,88 \pm 0,12$	$1,02 \pm 0,19^*$	$0,93 \pm 0,17$
PER,мс	90 ± 14	87 ± 14	95 ± 18	90 ± 11	98 ± 19	92 ± 14
ET,мс	$286 \pm 18,5$	$293 \pm 18,3$	$291 \pm 21,3$	$298 \pm 23,4$	$292,5 \pm 21,3$	$306 \pm 21,8$
PER/ET	$0,32 \pm 0,05$	$0,32 \pm 0,05$	$0,34 \pm 0,07\#$	$0,31 \pm 0,03$	$0,34 \pm 0,04^{**}$	$0,31 \pm 0,04$
EVA, %	15	11,5	43,4 $##$	18,5	70,5 **	35,2

Примечание: достоверность различий показателей в сравниваемых группах: # - $p<0,05$, ## - $p<0,01$ – относительно группы сравнения от 35 до 45 лет, * - $p<0,05$, ** - $p<0,01$ – относительно группы сравнения старше 45 лет.

Анализ относительного риска (RR) и этиологической доли (EF) позволил оценить вклад длительной аэрогенной нагрузки в формирование артериальной ригидности. Мужчины основной группы имели высокий риск увеличения CAVI ($RR=2,74$; 95% CI=1,48-5,1; EF=63,5%). При этом сила связи показателя CAVI с воздействием аэрополлютантов была незначительной при длительности контактного периода менее 10 лет ($RR=1,3$; 95% CI=0,35-4,74; EF=31,3%), нарастала до высокой при его длительности от 10 до 20 лет ($RR=2,34$; 95% CI=1,01-5,5; EF=57,2%) и снижалась до уровня средней при воздействии более 20 лет ($RR=2,0$; 95% CI=1,01-3,94; EF=50%).

Особенности иммунного статуса мужчин, имеющих респираторный контакт с аэрополлютантами, заключались в снижении уровня IgA ниже референсного предела у 22% лиц, что может свидетельствовать о нарушении защитной функции слизистых оболочек. Следствием недостаточности уровня IgA стало увеличение уровня IgE, в 2,5 раза превышающего показатель неконтактных лиц ($p=0,04$). Раздражающее воздействие вдыхаемых аэрополлютантов стало причиной развития гипериммуноглобулинемии G у 44,6% лиц и увеличения среднего уровня сывороточного IgG относительно группы сравнения ($p=0,001$).

Изменение цитокинового профиля заключалось в повышении уровня ИЛ-8 ($p=0,04$), снижении уровня ИЛ-4 ($p=0,01$) и тенденции к снижению ИЛ-10 ($p=0,06$) в основной группе относительно группы сравнения. Активация процессов системного воспаления под воздействием аэрополлютантов проявлялась в увеличении уровня ФНО α ($p=0,03$) и вчСРБ ($p=0,002$) относительно группы сравнения.

В основной группе медиана NtproBNP была выше, чем в группе сравнения ($p=0,044$); превышение референсного предела отмечалось только у 4,2% мужчин основной группы. Также обращало внимание повышение медианного уровня вчТГР I в 1,8 раза у мужчин, вдыхающих аэрополлютанты, относительно группы сравнения ($p=0,03$). Сосудистая реакция в ответ на воздействие промышленного аэрозоля проявлялась признаками эндотелиальной дисфункции в виде снижения уровня NOx у лиц основной группы относительно группы сравнения ($p=0,04$) (таблица 2).

Таблица 2 – Иммуновоспалительные, кардиологические и сосудистые маркеры в группах, Me [Q25; Q75]

Показатель	Основная группа	Группа сравнения	Уровень p
IgA, мг/мл	2,8[1,7;3,7]	2,7[1,9;3,5]	0,2
IgG, мг/мл	16,5[13,35;20]	12,3[9;14,5]	0,001
IgE, МЕ/мл	22,3[2;30]	8,5[2;11]	0,04
ИЛ-4, пг/мл	1,5[1,33;1,75]	1,8[1,48;2,11]	0,01
ИЛ-6, пг/мл	1,2[0,8;1,4]	1,2[0,9;1,4]	0,46
ИЛ-8, пг/мл	5,6[2,9;6,6]	3,6[2,4;5,7]	0,04
ИЛ-10, пг/мл	1,3[0;2]	1,7[0;2]	0,06
ФНО α , пг/мл	2,1[1,3;2,7]	1,4[1,0;2,2]	0,03
вчСРБ, мг/л	5,8[1,9;7,4]	3[1,3;4,6]	0,002
NtproBNP, пг/мл	0,1[0;5]	0[0;0]	0,044
вчТР I, нг/мл	0,072[0,06;0,09]	0,04[0,06;0,08]	0,03
NOx, мкМоль/л	33,5[20;46]	42,3[25;48,5]	0,04
эндотелин, пг/мл	2,0[0,66;1,7]	2,3[0,6;1,61]	0,2

Выявлены изменения липидного обмена у мужчин, вдыхающих аэрополлютанты, заключающиеся в значимом увеличении относительно группы сравнения средних значений ОХС, ЛПНП и КА на фоне снижения ЛПВП ($p=0,049$, $p=0,015$, $p=0,001$ и $p=0,037$ соответственно). Склонность к дислипидемии в основной группе проявлялась в более частом выявлении по сравнению с неконттактными лицами высокого уровня ОХС (58,3% и 44,3%, $p=0,035$), ЛПНП 46,7% и 31,4%, $p=0,02$), низкого уровня ЛПВП (16,7% и 5,7%, $p=0,014$). Дисбаланс липидных фракций приводил к повышению КА выше референсного предела у половины обследованных лиц основной группы. Средний уровень вчСРБ в основной группе не только превышал показатель группы сравнения, но и выходил за границы референсных значений.

При определении ССР по уровню вчСРБ доля лиц с высоким ССР среди мужчин, вдыхающих аэрополлютанты, была в 2 раза выше, чем в группе сравнения, $p=0,007$ (рисунок 5).

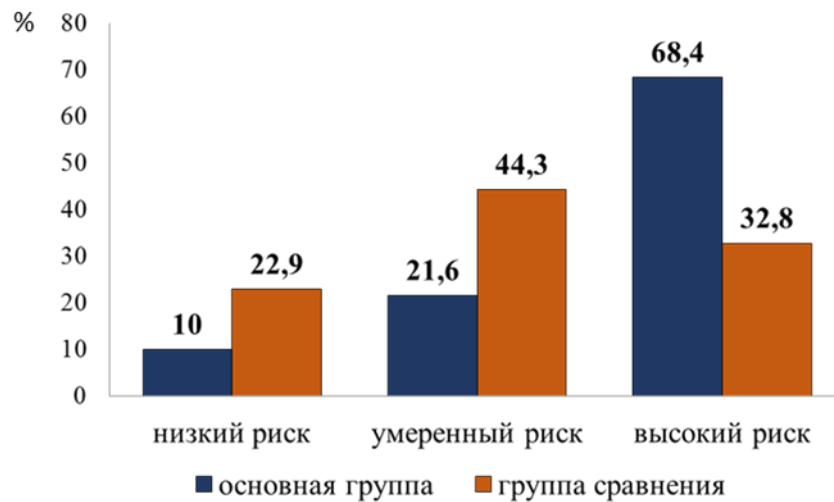


Рисунок 5 – Структура кардиоваскулярного риска в группах по уровню СРБ, % лиц

По результатам спирометрии, проведенной в основной группе, снижение объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1), форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) и мгновенная объемная скорость после выдоха 25, 50 или 75% от ФЖЕЛ (МОС25, МОС50 или МОС75), преимущественно легкой степени, выявлялось у 10,3 – 13,3% мужчин при стаже работы 6-10 лет и более 10 лет, соответственно. При этом средние значения не выходили за пределы референсного уровня. Это показывает, что низкоинтенсивная аэрогенная нагрузка не была ассоциирована с развитием клинически значимых вентиляционных нарушений.

Значимым фактором, влияющим на ФВД, оставалось курение, достоверно снижающее ОФВ1, ОФВ1/ФЖЕЛ и МОС75 у курильщиков, вдыхающих аэрополлютанты, по сравнению с некурящими лицами той же группы ($p=0,049$; $p=0,038$ и $p=0,039$ соответственно).

Проведение бодиплетизмографии некурящим мужчинам (по 30 человек из обеих групп, сопоставимых по возрасту и стажу работы) позволило более детально изучить ФВД. Средние значения спирометрических показателей в обеих группах были в пределах нормального уровня, хотя в основной группе отмечалось снижение ОФВ1 ($p=0,041$), МОС50 ($p=0,049$) и МОС 75 ($p=0,021$) относительно группы сравнения. У лиц, вдыхающих аэрополлютанты, обращали внимание более высокие уровни показателей общего сопротивления дыхательных путей ($R_{aw\ tot}$) - ($p=0,02$), сопротивления дыхательных путей на вдохе ($R_{aw\ in}$) - $p=0,01$ и особенно

сопротивления дыхательных путей на выдохе ($R_{aw\ ex}$) - $p=0,04$, выходящего за рамки верхнего референсного предела, что приводило к значимому снижению общей проводимости бронхов ($Sg\ tot$) - $p=0,04$ (таблица 3).

Таблица 3 – Сравнительная характеристика вентиляционных показателей, определяемых методом бодиплетизмографии, $M \pm Sd$ или $Me [Q25; Q75]$

Параметр	основная группа (n=30)	группа сравнения (n=30)	Значение p
$R_{aw\ tot}$, кПА*с/л	0,19[0,11;0,23]	0,12[0,11;0,17]	0,02
$R_{aw\ ex}$, кПА*с/л	0,42[0,16;0,45] [#]	0,2[0,12;0,31]	0,04
$R_{aw\ in}$, кПА*с/л	0,2 $\pm$ 0,04	0,13 $\pm$ 0,06	0,01
$Sg\ tot$, л/кПА*с	1,4 $\pm$ 0,49	1,8 $\pm$ 0,6	0,04
ФЖЕЛ, % от д.з.	110 $\pm$ 11	111 $\pm$ 13	0,36
ОФВ1, % от д.з.	107 $\pm$ 12	115 $\pm$ 15	0,041
МОС25, % от д.з.	84 $\pm$ 18	86 $\pm$ 17	0,086
МОС50, % от д.з.	92 $\pm$ 20	112 $\pm$ 21	0,049
МОС75, % от д.з.	94 $\pm$ 18	113 $\pm$ 19	0,021

Примечание: д.з. - должные значения, [#] - медиана отклоняется от референсных значений

В основной группе показатели сопротивления дыхательных путей ($R_{aw\ tot}$, $R_{aw\ in}$ и $R_{aw\ ex}$) превышали нормальные значения у 33,3% обследованных, в то время как снижение спирометрических показателей ниже нормы (ОФВ1, ФЖЕЛ, МОС 25, МОС50 и МОС75) регистрировалось только у 10% мужчин.

В основной группе CAVI достоверно коррелировал с возрастом ($r=0,72$), САД ($r=0,35$), ДАД ($r=0,42$), частотой сердечных сокращений ($r=0,21$), ОХС ($r=0,18$) и ЛПНП ($r=0,19$), в то время как в группе сравнения — только с возрастом ($r=0,54$). В обеих группах обнаружена прямая корреляционная связь между CAVI и стажем курения, при этом большая сила связи наблюдалась у мужчин, вдыхающих аэрозоли ($r=0,69$; $p<0,001$), по сравнению с неэкспонированной группой ($r=0,37$; $p<0,05$). Полученные данные могут свидетельствовать о потенцирующем влиянии аэрополлютантов, которые усугубляют воздействие традиционных ФР на ригидность сосудистой стенки уже в молодом и среднем возрасте.

В группе мужчин, вдыхающих аэрополлютанты, индекс CAVI достоверно положительно коррелировал с уровнями иммуноглобулинов IgG ($r=0,38$) и IgE ($r=0,44$), провоспалительного ИЛ-6 ($r=0,35$), белков острой фазы ФНО α ($r=0,6$) и

вчСРБ ($r=0,54$). Отрицательная корреляция отмечена между САVI и уровнем Nox ($r=-0,2$; $p<0,05$). Таким образом, снижение эластичности артерий и увеличение риска ССЗ тесно связаны с активацией системного воспаления, формированием эндотелиальной дисфункции и нарушений липидного обмена.

Индекс САVI в основной группе был связан достоверной положительной корреляционной связью с долей внутригрудного объема в общей емкости легких (ВГО/ОЕЛ) ($r=0,54$), резервным объемом выдоха (РОвыд) ($r=0,32$) и отрицательной – с ОФВ1 ($r=-0,31$), емкостью вдоха (Евд) ($r=-0,4$) и ВГО ($r=-0,23$), а время изгнания (ЕТ) — положительной связью с жизненной емкостью легких (ЖЕЛ) ($r=0,51$), ФЖЕЛ ($r=0,52$) и ОФВ1 ($r=0,36$), РОвыд ($r=0,39$), ВГО ($r=0,6$) и ОЕЛ ($r=0,55$). Множественные корреляции между показателями объемной сфигмографии и бодиплетизмографии в основной группе подтверждают наличие общих патогенетических механизмов формирования вентиляционных нарушений и ригидности артерий при вдыхании аэрополлютантов. Обращает внимание, что длительная (более 10 лет) аэрогенная нагрузка низкой интенсивности сопровождалась увеличением сосудистой ригидности с формированием EVA-синдрома у 55% мужчин трудоспособного возраста, в то время как снижение спирометрических показателей регистрировались только у 13,3% лиц при сохранении нормального уровня средних значений.

ВЫВОДЫ

1. У 36,5% обследованных мужчин трудоспособного возраста выявлено 3 и более традиционных факторов сердечно-сосудистого риска. Респираторная нагрузка аэрополлютантами ассоциировалась с повышением частоты АГ, атерогенной дислипидемии и увеличением сердечно-сосудистого риска (высокого и крайне высокого по шкале Рейнольдса) в 2,8 раз у мужчин старше 40 лет и в 6 раз у мужчин младше 40 лет.
2. У 30% мужчин молодого и среднего возраста наблюдалось повышение индекса САVI, а также других маркеров артериальной ригидности (индекса аугментации, скоростных пульсовых характеристик). Частота EVA-синдрома у мужчин с аэрогенной нагрузкой составила 39,2% (в 2,7 раз выше, чем в группе сравнения; $p=0,017$). Наибольший этиологический вклад ингаляционных аэрополлютантов в

формирование сосудистой ригидности отмечен при длительности воздействия от 10 до 20 лет.

3. У 68,4% мужчин, вдыхающих аэрополлютанты, выявлен высокий кардиоваскулярный риск по уровню СРБ (в 2 раза чаще, чем в группе сравнения; $p=0,007$). Увеличение содержания IgE и IgG, провоспалительных цитокинов ФНО α , ИЛ-8 и вчСРБ при уменьшении концентраций противовоспалительных ИЛ-4 и ИЛ-10 относительно группы сравнения может свидетельствовать об активации низкоинтенсивного воспаления в ответ на аэрогенную нагрузку.

4. При оценке ФВД у мужчин, подверженных воздействию аэрополлютантов, наиболее чувствительным показателем является сопротивление дыхательных путей на выдохе. Значимые корреляции ($p<0,05$) между САVI и ОФВ1 ($r=-0,31$), ВГО/ОЕЛ ($r=0,54$), Евд ($r=-0,4$) подтверждают наличие общих патогенетических механизмов формирования вентиляционных нарушений и ригидности артерий в условиях низкоинтенсивной аэрогенной нагрузки.

5. Выявленные значимые корреляции ($p<0,05$) индекса САVI с уровнями IgG ($r=0,38$), IgE ($r=0,44$), ФНО α ($r=0,6$), ИЛ-6 ($r=0,35$), СРБ ($r=0,54$) и содержанием NOx ($r=-0,2$) свидетельствуют о патогенетической роли иммунного воспаления и недостаточности оксида азота в нарушении упруго-эластических свойств сосудистого русла в условиях аэрогенной нагрузки.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При проведении медицинских осмотров и диспансеризации мужчин, вдыхающих аэрополлютанты, рекомендуется добавить в перечень лабораторных исследований определение расширенного липидного спектра и уровня СРБ.

2. При определении ССР у мужчин молодого и среднего возраста рекомендовано проводить расчет по методу Рейнольдса.

3. Исследование артериальной жесткости методом объемной сфигмографии у лиц, вдыхающих аэрополлютанты, позволяет получить информацию о состоянии сосудистой стенки, выявить маркеры ССЗ на ранних этапах их формирования и объективизировать стратификацию кардиоваскулярного риска.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Перспективы разработки темы заключаются в дальнейшей оптимизации подходов к стратификации риска и раннему выявлению заболеваний сердечно-сосудистой и бронхолегочной системы, продолжении динамического наблюдения мужчин молодого и среднего возраста с высоким кардиоваскулярным риском в организованном коллективе с оценкой возможности влияния профилактических мероприятий на развитие неблагоприятных событий со стороны ССС, определение результативности предложенных рекомендаций.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Публикации в изданиях, рекомендованных ВАК

1. **Милютина, М. Ю.** Распространенность традиционных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний у мужчин трудоспособного возраста, вдыхающих промышленные аэрополлютанты / М. Ю. Милютина, Е. В. Макарова, М. Д. Рудой // Медицинский альманах. – 2022. – № 4. – С. 62–67.

2. Ригидность артерий и показатели системного воспаления как маркеры кардиоваскулярного риска у мужчин, вдыхающих аэрополлютанты / **М. Ю. Милютина**, Е. В. Макарова, М. Д. Рудой, Н. А. Любавина // Медицинский альманах. – 2022. – № 3. – С. 44–49.

3. Рудой, М. Д. Связь показателей объемной сфигмографии с оценкой по шкалам сердечно-сосудистого риска у лиц трудоспособного возраста / М. Д. Рудой, Е. В. Макарова, **М. Ю. Милютина** // Современные проблемы науки и образования : электронный журнал. – 2023. – № 2. – URL: <https://science-education.ru/article/view?id=32544>. – Дата публикации: 27.04.2023.

Публикации в других изданиях

1. Иванова, Ю. В. Особенности иммунного ответа и жесткость сосудистой стенки у работающих в условиях воздействия промышленных аэрозолей / Ю. В. Иванова, **М. Ю. Милютина**, Е. В. Макарова // Медицина труда и промышленная экология. – 2019. – Т. 59, № 10. – С. 850–854.

2. **Милютина, М. Ю.** Скрининговая оценка жесткости сосудистой стенки методом объемной сфигмографии у лиц трудоспособного возраста / М. Ю. Милютина, Е. В. Макарова, С. В. Мартынов // Медицина труда и промышленная экология. – 2019. – Т. 59, № 9. – С. 699.

3. Раннее сосудистое старение у лиц, работающих в условиях воздействия промышленного аэрозоля / **М. Ю. Милютина**, Е. В. Макарова, Ю. В. Иванова [и др.] // Медицина труда и промышленная экология. – 2019. – Т. 59, № 10. – С. 855–859.

4. Мартынов, С. В. Оценка воздействия сварочного аэрозоля на жесткость сосудистой стенки работников / С. В. Мартынов, **М. Ю. Милютин**, Е. В. Макарова // VOLGAMEDSCIENCE : сборник тезисов V Всероссийской конференции молодых ученых и студентов с международным участием. – Н. Новгород : Изд-во ПИМУ, 2019. – С. 233–234.

5. Мартынов, С. В. Оценка результатов определения сердечно-сосудистого риска работающего населения при помощи стандартизированных шкал и методом объемной сфигмографии / С. В. Мартынов, **М. Ю. Милютин**, Е. В. Макарова // VOLGAMEDSCIENCE : сборник тезисов VI Всероссийской конференции молодых ученых и студентов с международным участием. – Н. Новгород : Изд-во ПИМУ, 2020. – С. 118–120.

6. Влияние курения на жесткость сосудистой стенки у мужчин трудоспособного возраста по данным объемной сфигмографии / **М.Ю. Милютин**, Е. В. Макарова, Н. В. Меньков [и др.] // Клиническая медицина. – 2021. – Т.99, №1. – С. 53-57.

7. **Милютин, М. Ю.** Анализ результатов определения сердечно-сосудистого риска мужчин трудоспособного возраста при помощи стандартизированных шкал и методом объемной сфигмографии / М. Ю. Милютин, Е. В. Макарова, М. Д. Рудой // Практическая кардиология: достижения и перспективы : кардиологический форум : материалы V Юбилейной Всероссийской научно-практической конференции Российского кардиологического общества «Нижегородская зима» с международным участием. – Н. Новгород : Терра Инкогнита НН, 2021. – С. 48–49.

8. **Милютин, М. Ю.** Ригидность артерий и показатели системного воспаления как маркеры кардиоваскулярного риска у работников металлургического предприятия / М. Ю. Милютин, Е. В. Макарова, М. Д. Рудой // Практическая кардиология: достижения и перспективы : кардиологический форум : материалы VI Всероссийской научно-практической конференции Российского кардиологического общества «Нижегородская зима» с международным участием. – Н. Новгород, 2022. – С. 35–36.

9. **Милютин, М. Ю.** Стратификация сердечно-сосудистого риска у мужчин, работающих на крупном металлургическом предприятии / М. Ю. Милютин, Е. В. Макарова // Гигиена, экология и риски здоровью в современных условиях : материалы XI межрегиональной научно-практической интернет-конференции молодых ученых и специалистов Роспотребнадзора с международным участием. – Саратов : КУБиК, 2021. – Т. 1. – С. 103–106.

10. **Милютин, М. Ю.** Структура кардиоваскулярного риска у мужчин, работающих на крупном металлургическом предприятии / М. Ю. Милютин, Е. В. Макарова // Российский национальный конгресс кардиологов : сборник трудов конференции. – СПб., 2021. – С. 838.

11. Стратификация и структура кардиоваскулярного риска у мужчин, работающих на крупном металлургическом предприятии / **М. Ю. Милютин**, Е. В. Макарова, М. Д. Рудой, Н. Н. Пискарева // VI Съезд терапевтов Приволжского федерального округа: сборник тезисов. – Н. Новгород, 2021. – С. 21–22.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ — артериальная гипертензия
 ВГО — внутригрудной объем
 ДАД — диастолическое артериальное давление
 Евд — емкость вдоха
 ЖЕЛ — жизненная емкость легких
 ИБС — ишемическая болезнь сердца
 ИЛ — интерлейкин
 ИМТ — индекс массы тела
 ЛПВП — липопротеины высокой плотности
 ЛПНП — липопротеины низкой плотности
 МОС25 — мгновенная объемная скорость после выдоха 25 % ФЖЕЛ
 МОС50 — мгновенная объемная скорость после выдоха 50 % ФЖЕЛ
 МОС75 — мгновенная объемная скорость после выдоха 75 % ФЖЕЛ
 ОЕЛ — общая емкость легких
 ОФВ1 — объем форсированного выдоха за первую секунду
 ОФВ1/ФЖЕЛ — модифицированный индекс Тиффно
 ОХС — общий холестерин
 РОвыд — резервный объем выдоха
 САД — систолическое артериальное давление
 СД — сахарный диабет
 СРБ — С-реактивный белок
 ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания
 ССР — сердечно-сосудистый риск
 ТГ — триглицериды
 ФВД — функция внешнего дыхания
 ФЖЕЛ — форсированная жизненная емкость легких
 ФНО α — фактор некроза опухоли альфа
 AI — индекс аугментации
 САVI — сердечно-лодыжечный сосудистый индекс
 CI — доверительный интервал
 EVA-синдром — синдром раннего сосудистого старения
 EF — этиологическая доля
 ET — время изгнания

EVA — синдром раннего сосудистого старения

L-CAVI — сердечно-лодыжечный сосудистый индекс слева

PEP — время напряжения

PEP/ET — коэффициент Вайсслера

R_{ex} — сопротивление дыхательных путей на выдохе

R_{in} — сопротивление дыхательных путей на вдохе

RR — относительный риск

R_{tot} — общее сопротивление дыхательных путей

R-CAVI — сердечно-лодыжечный сосудистый индекс справа

Sg_{tot} — общая проводимость бронхов

UT — время подъема пульсовой волны