

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего образования  
«Приволжский исследовательский медицинский университет»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации

*На правах рукописи*

Милютина Марина Юрьевна

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

3.1.18 – внутренние болезни

Диссертация на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

**Научный руководитель:**  
доктор медицинских наук,  
доцент Макарова Е.В.

Нижний Новгород – 2023

## Оглавление

|                                                                                                                                                        |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| ВВЕДЕНИЕ .....                                                                                                                                         | 4  |
| ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ .....                                                                                                                        | 12 |
| 1.1. Стратификация сердечно-сосудистого риска трудоспособного населения .                                                                              | 12 |
| 1.2. Жесткость сосудистой стенки как интегральный показатель<br>кардиоваскулярного риска .....                                                         | 15 |
| 1.3. Лабораторные маркеры кардиоваскулярного риска.....                                                                                                | 20 |
| 1.4. Влияние аэрополлютантов на вентиляционную функцию легких и сердечно-<br>сосудистую систему.....                                                   | 22 |
| ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ .....                                                                                                         | 31 |
| 2.1. Объект и дизайн исследования .....                                                                                                                | 31 |
| 2.2. Методы исследования.....                                                                                                                          | 33 |
| 2.2.1 Общеклинические и лабораторные методы исследования.....                                                                                          | 33 |
| 2.2.2. Лабораторно-иммунологическое исследование .....                                                                                                 | 33 |
| 2.2.3. Исследование жесткости артерий .....                                                                                                            | 34 |
| 2.2.4 Определение сердечно-сосудистого риска.....                                                                                                      | 36 |
| 2.2.5 Методы оценки состояния дыхательной системы.....                                                                                                 | 37 |
| 2.3. Методы статистической обработки данных.....                                                                                                       | 38 |
| ГЛАВА 3. ОСОБЕННОСТИ СТРУКТУРЫ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО РИСКА<br>И ВЕНТИЛЯЦИОННЫХ НАРУШЕНИЙ У ЛИЦ, РАБОТАЮЩИХ В<br>УСЛОВИЯХ ВДЫХАНИЯ АЭРОПОЛЛЮТАНТОВ ..... | 39 |
| 3.1. Общая распространенность традиционных факторов сердечно-сосудистого<br>риска у мужчин трудоспособного возраста .....                              | 39 |
| 3.2. Особенности кардиоваскулярного риска у мужчин, занятых в условиях<br>вдыхания аэрополлютантов .....                                               | 44 |
| 3.2.1. Влияние респираторного контакта с аэрополлютантами на некоторые<br>факторы ССР.....                                                             | 44 |
| 3.2.2. Оценка суммарного риска по шкале SCORE и шкале Рейнольдса.....                                                                                  | 51 |
| 3.3. Показатели жесткости сосудистой стенки .....                                                                                                      | 55 |
| 3.4. Оценка этиологического вклада аэрополлютантов в развитие артериальной<br>ригидности .....                                                         | 64 |

|                                                                                                                                                                                                           |            |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| 3.5. Особенности липидного обмена работников, вдыхающих аэрополлютанты .....                                                                                                                              | 65         |
| 3.6. Особенности иммунного статуса, цитокинового профиля, кардиоспецифических маркеров и показателей эндотелиальной дисфункции у работников, занятых в условиях вдыхания аэрополлютантов .....            | 68         |
| 3.7. Состояние вентиляционной функции легких у работников, вдыхающих аэрополлютанты .....                                                                                                                 | 73         |
| <b>ГЛАВА 4. ВЗАИМОВЯЗЬ ПОКАЗАТЕЛЕЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ЖЕСТКОСТИ С ПАРАМЕТРАМИ ФУНКЦИИ ВНЕШНЕГО ДЫХАНИЯ, УРОВНЕМ ОКСИДА АЗОТА, СЫВОРОТОЧНЫМ СОДЕРЖАНИЕМ ИММУНОГЛОБУЛИНОВ И ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ .....</b> | <b>87</b>  |
| 4.1. Взаимосвязь параметров артериальной жесткости с традиционными факторами кардиоваскулярного риска.....                                                                                                | 87         |
| 4.2. Взаимосвязь показателей артериальной жесткости, состояния функции эндотелия, иммунного статуса и цитокинового профиля.....                                                                           | 91         |
| 4.3. Взаимосвязь показателей функции внешнего дыхания с показателями объемной сфигмографии .....                                                                                                          | 92         |
| <b>ГЛАВА 5. ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....</b>                                                                                                                                                                          | <b>95</b>  |
| <b>ВЫВОДЫ .....</b>                                                                                                                                                                                       | <b>106</b> |
| <b>ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....</b>                                                                                                                                                                     | <b>108</b> |
| <b>ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ .....</b>                                                                                                                                                       | <b>109</b> |
| <b>СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....</b>                                                                                                                                                                             | <b>110</b> |
| <b>СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....</b>                                                                                                                                                                             | <b>113</b> |
| <b>СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА .....</b>                                                                                                                                                             | <b>138</b> |

## **ВВЕДЕНИЕ**

### **Актуальность темы исследования**

В настоящее время, несмотря на значительные успехи в диагностике, лечении и развитии профилактических подходов, продолжает развиваться эпидемия сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). При этом одной из важнейших задач здравоохранения является не только диагностика и лечение развившейся патологии, но и сохранение здоровья трудоспособной части населения. Данная задача осложняется малосимптомностью начальных проявлений болезней системы кровообращения. Это обуславливает важность выявления лиц с высоким сердечно-сосудистым риском (ССР), а также проведение донозологической диагностики данных заболеваний. Золотым стандартом оценки суммарного ССР в настоящее время является шкала SCORE, однако она не адаптирована для лиц молодого возраста. При этом другие валидизированные шкалы не внедрены в широкую практику.

В последнее время, одним из интегральных показателей кардиоваскулярного риска считается жесткость сосудистой стенки. Согласно мнению Американской ассоциации кардиологов и российских экспертов, жесткость сосудистой стенки отражает реализованное воздействие отрицательных факторов на организм человека, является маркером субклинического поражения сосудов. [69, 169]. При этом изучение жесткости сосудистой стенки привело к разработке концепции раннего сосудистого старения и введения понятия синдром раннего сосудистого старения (early vascular aging, EVA-синдром) [43, 95, 96, 153, 155]. Известно, что помимо наследственных и генетических факторов, на которые опирался P.M. Nilsson, развитию ригидности сосудов способствуют повышение артериального давления (АД), курение, ожирение, холестерин, нарушения углеводного обмена [25, 130]. Одним из перспективных направлений исследований является поиск дополнительных факторов, оказывающих влияние

на сосудистую стенку и способствующих развитию болезней системы кровообращения.

В качестве малоизученных и вместе с тем агрессивных факторов внешней среды можно рассматривать влияние вдыхания аэрополлютантов во время трудового процесса. Результаты трех крупных популяционных исследований показали повышение риска развития острого инфаркта миокарда (ИМ) и ишемической болезни сердца (ИБС) у лиц, подвергающихся ингаляционному воздействию аэрополлютантов [90,183]. Это может служить подтверждением гипотезы о том, что вдыхание твердых частиц влияет на состояние сердечно-сосудистой системы (ССС). Зарубежные исследователи предполагают, что влияние твердых частиц на сосудистое русло реализуется тремя путями: путем перетекания цитокинов из респираторных отделов легких в сосудистое русло с формированием системного воспаления, за счет активация автономной нервной системы, путем транслокации твердых частиц в сосудистое русло с прямым повреждением сосудистой стенки [90,161,177,183].

Учитывая вышесказанное, изучение взаимосвязи жесткости сосудистой стенки и системного воспаления в патогенезе заболеваний внутренних органов у лиц трудоспособного возраста представляется актуальным направлением для исследований. При этом выявление ранних признаков поражения сосудов позволит разработать профилактические и лечебные стратегии, направленные на снижение рисков формирования и прогрессирования ССЗ.

Влияние аэрополлютантов на бронхолегочную систему изучено достаточно подробно у пациентов с заболеваниями органов дыхания, но данных о ранних изменениях вентиляционной функции легких недостаточно. Необходимы дополнительные исследования для понимания процессов, происходящих на этапе формирования заболеваний органов дыхания и 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 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 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 использования 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 синдрома раннего сосудистого старения среди мужчин молодого и среднего возраста. Определен этиологический вклад аэрополлютантов в формирование синдрома раннего сосудистого старения 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.

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

### **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 CAVI 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.

### **Методология и методы диссертационного исследования**

Настоящая работа проводилась на базе кафедры пропедевтики внутренних болезней и гериатрии им. К.Г. Никулина ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России.

Статистическая обработка полученных данных произведена с использованием пакета программ Microsoft Office Excel 2016 (Microsoft Corp., США) и STATISTICA 10.0 (StatSoft Inc., США).

Исследование получило одобрение Локального этического комитета ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России (протокол № 02 от 04.02.2022 г.).

### **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 мужчин трудоспособного возраста. Мужчины, вдыхающие аэрополлютанты, больше подвержены развитию

артериальной гипертензии (АГ), дислипидемии по сравнению с неэкспонированными 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 $\alpha$  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 на кафедре пропедевтики внутренних болезней и гериатрии им. К.Г. Никулина ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России.

### **Личное участие автора**

Совместно с научным руководителем диссертантом определены цель и задачи, разработан план и методика исследования. Диссертантом самостоятельно проведен анализ отечественной и зарубежной литературы по теме научной работы, произведено комплексное обследование пациентов во время прохождения медицинского осмотра с использованием сфигмометрии и бодиплетизмографии, сформирована электронная база данных. Автором работы 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 86 отечественных и 103 зарубежные работы. В работе представлены 13 рисунков и 26 таблиц.

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1. Стратификация сердечно-сосудистого риска трудоспособного населения

К настоящему времени кардиоваскулярная патология продолжает оставаться самой распространенной в структуре заболеваемости во всем мире. Развитие ССЗ приходится на средний возраст, существенно ограничивая трудоспособность и принося экономический ущерб. Лечение ССЗ является длительным и дорогостоящим, требует значительных затрат материальных ресурсов [24,49]. Ежегодно ССЗ являются причиной гибели более 17,5 млн. человек во всем мире, что составляет более трети всех летальных исходов. По прогнозам Всемирной организации здравоохранения в 2030 году от ССЗ, в основном от болезней сердца и инсульта, умрет около 23,6 миллионов человек [67]. При этом одним из стратегических приоритетов наряду с выявлением и ведением ССЗ является их профилактика, которая включает мониторинг ФР кардиоваскулярной патологии и эффективное уменьшение воздействия их детерминант.

В Российской Федерации складывается неблагоприятная ситуация с распространением ССЗ [18]. Несмотря на значительные усилия здравоохранения, сохраняется тенденция к увеличению кардиоваскулярной заболеваемости. За последние годы количество лиц, имеющих патологию сердца и сосудов, увеличилась более чем на 40%. Увеличение работающих лиц, имеющих кардиоваскулярную патологию, обусловлено и увеличением трудоспособного возраста, связанное с более поздними сроками выхода на пенсию [61, 67]. РФ относится к странам с одними из самых высоких в мире показателями летальности от ССЗ. Смертность от болезней системы кровообращения в 2018г в РФ составила 573 случая на 100 тыс. населения. При этом более 60% летальных исходов приходится на трудоспособный возраст от 25 до 64 лет [53, 63, 82]. В

связи с высокими показателями смертности в нашей стране, в том числе связанной с заболеваниями сердца и сосудов, Указом Президента РФ от 7 мая 2018г № 204 «О национальных целях и стратегических задачах развития РФ на период до 2024 года» было запущено формирование национального проекта «Здравоохранение» [47]. О высокой актуальности проблемы кардиоваскулярной смертности говорит тот факт, что одним из приоритетов национальной программы «Здравоохранение», реализующейся с 2019 года, является федеральный проект «Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями», направленный на снижение смертности трудоспособного населения от ССЗ [9, 21, 78]. Развитие ССЗ обусловлено наследственной предрасположенностью, влиянием особенностей образа жизни и ФР [31]. Изучение глобальных причин развития ССЗ началось в 50-е годы прошлого столетия, когда стартовало сразу несколько эпидемиологических исследований, выявивших роль высокого уровня холестерина и АГ в развитии заболевания сердца и сосудов. В последующие годы благодаря другим крупным популяционным исследованиям, среди которых основная роль принадлежит Фрамингемскому, были выявлены и другие ФР, которые в настоящее время считаются классическими. На сегодняшний день ФР определяется как измеримая характеристика, которая причинно связана с увеличением частоты заболевания и является важным независимым предиктором повышенного риска появления заболевания [159,165]. Известно, что основными ФР развития ССЗ являются курение, ожирение, дислипидемия, малоподвижный образ жизни, АГ [37,76,126,167,184].

Одним из основных направлений профилактики ССЗ является стратегия высокого риска. Она направлена на раннее выявление лиц, имеющих высокий риск развития ССЗ и неблагоприятных событий, как в ближайшее время, так и в отдаленные сроки. Для выявления высокого ССР разработаны шкалы, учитывающие основные общепризнанные ФР.

Наиболее распространенной в использовании является шкала SCORE, предложенная к использованию Европейским кардиологическим обществом в 2003 году. Шкала систематической оценки коронарного риска (The Systematic

COronary Risk Evaluation - SCORE) оценивает 10-летний риск смертельного атеросклеротического события на основе традиционных ФР, который может быть стратифицирован как низкий, умеренный, высокий, и очень высокий. Шкала SCORE разработана на основании 12 популяционных исследований с участием более 250 000 пациентов и считается эталонным способом определения ССР [125]. При разработке таблиц SCORE были предприняты попытки учета регионарных особенностей, влияющих на формирование суммарного ССР. Так, при определении риска у граждан РФ необходимо использовать версию SCORE с высоким уровнем риска, рекомендованную для стран Центральной и Восточной Европы и бывшего Советского Союза.

Стратегия высокого риска является достаточно доступной и позволяет начать лечение пациентов в более ранние сроки. Так, K.N. Karmali и соавт. используя данные Коллаборации исследователей по снижению артериального давления (BPLTTC) с 1995 по 2013 год с 47 872 пациентами продемонстрировали, что в среднем большее количество сердечно-сосудистых событий удалось избежать среди лиц, получавших лечение согласно стратегии риска ССЗ, по сравнению с лечением, не учитывающим высокий ССР (площадь под кривой 0,71 [95% доверительный интервал (ДИ) 0,70–0,72]. Таким образом, на большой когорте пациентов показано, что подход лечения АГ, основанный на прогнозируемом ССР оказался более эффективным, чем подход, основанный только на уровнях АД в диапазоне пороговых значений для назначения антигипертензивной терапии. Эти результаты подтверждают целесообразность использования оценки риска ССЗ для принятия решений о более раннем назначении лечения АГ у лиц с умеренным и высоким риском, особенно для первичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений [103,146].

Оценка результативности шкалы SCORE на когорте наблюдаемых в исследовании ВОЗ по мониторингу тенденций и детерминант ССЗ (MONICA) продемонстрировало ее недостаточную эффективность для граждан РФ. В регрессионном анализе Кокса исходный показатель SCORE  $\geq 5\%$  высокого риска достоверно предсказывал смертность от ССЗ в MONICA [ $n = 15\,027$ ; отношения

рисков (HR) 1,7–6,3]. Однако, в то время как калибровка SCORE была хорошей для большинства образцов MONICA (прогнозируемая и наблюдаемая смертность была близкой), в России риск был недооценен [140, 173]. По некоторым данным оценка ССР по шкале SCORE ассоциирована со значительными погрешностями. Показано, что в странах с благоприятной обстановкой по ССЗ, при оценке риска по шкале SCORE происходит переоценка кардиоваскулярного риска у мужчин, при одновременной недооценке его у женщин. Необходимо периодическое калибровочное тестирование таблиц SCORE, особенно в странах с меняющейся эпидемиологией ССЗ [87,124,179].

Несмотря на недостатки шкальных методов, простота их использования позволяет сохранить интерес к данному способу оценки ССР. Представляется актуальным усовершенствование уже принятых или разработка новых шкал, которые будут применимы для определенных когорт обследуемых. Одним из перспективных способов балльной оценки является определение кардиоваскулярного риска при помощи шкалы Рейнольдса, которая помимо показателей, используемых при определении риска по шкале SCORE, учитывает уровень ЛПВП, наследственный анамнез, а также уровень СРБ. Изначально данный способ оценки был разработан на основании данных 25000 женщин и использовался для скрининга ССР в женской популяции. Однако последующие исследования показали, что шкала Рейнольдса за счет включения СРБ позволяет значительно улучшить прогнозирование кардиоваскулярного риска у здоровых мужчин, что в целом делает ее привлекательной для использования у лиц трудоспособного возраста [119,116,174].

## **1.2. Жесткость сосудистой стенки как интегральный показатель кардиоваскулярного риска**

Профилактика ССЗ требует стратификации риска и коррекции традиционных ФР, таких как курение, гипертония, гиперлипидемия и диабет. Однако существующих методов определения риска недостаточно для точной оценки будущих сердечно-сосудистых событий. Несмотря на общепризнанность

системы стратификация ССР и внедрение шкалы SCORE в широкую медицинскую практику, более половины сердечно-сосудистых осложнений не имеют связи с традиционными ФР [23, 44, 132]. Балльная оценка ССР, основанная на использовании традиционных его факторов, не обладает достаточной информативностью у лиц невысокого риска, величина которого будет выше при выявлении признаков доклинического сосудистого повреждения. В связи с этим большое значение придается поиску альтернативных методов диагностики. Одним из перспективных направлений является разработка методов стратификации ССР на основании показателей жесткости артерий [19, 70].

Для полноценной работы ССС важную роль играет демпфирующая функция магистральных артериальных сосудов, которая обеспечивается их эластическими свойствами. Поглощение энергии ударного объема за счет растяжения аорты и крупных сосудов позволяет перераспределить энергию сердечного сокращения между систолой и диастолой за счет снижения систолического АД (САД) и повышения диастолического АД (ДАД). Благодаря реализации данного механизма происходит улучшение органного кровотока с одновременным снижением повреждающего воздействия пульсовой волны [40, 42]. Увеличение артериальной жесткости приводит к росту скорости распространения пульсовой волны и повышению пульсового АД за счет увеличения САД и снижения ДАД. Таким образом, снижение упруго-эластических свойств сосудистого русла становится причиной усиления повреждающего воздействия пульсовой волны и приводит к увеличению кардиальной нагрузки, риска развития ИБС и сердечной недостаточности [94,96,111,128,158].

Жесткость артерий предсказывает ССР независимо от традиционных ФР. Диагностическая ценность определения сосудистой жесткости была показана в отношении прогнозирования начала АГ, сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности у здоровых пожилых людей, смертности у пациентов с АГ, сердечно-сосудистой и общей смертности у больных сахарным диабетом (СД) и нарушением толерантности к глюкозе, развития ИБС у пациентов с СД и без него [95, 97,99,122,166, 168].

В последние годы проводится активная разработка способов измерения сосудистой жесткости, которые можно разделить на прямые и непрямые, инвазивные и неинвазивные, а по участку изучаемого участка сосудистого русла на способы, измеряющие системную, региональную и локальную жесткость [85, 86]. Прямые способы измерения сосудистой ригидности, несмотря на относительную точность, не являются общедоступными, так как используют либо инвазивные (катетеризация артерий с использованием ультразвукового датчика и микроманометра, ангиография), либо дорогостоящие методики для определения локальной жесткости (ультразвуковое исследование сонных артерий с определением толщины интима-медиа, магнитно-резонансная томография) [40,54].

Более приемлемыми в рутинной практике являются опосредованные способы оценки эластичности артерий, благодаря которым можно измерить системную или региональную сосудистую жесткость.

Системную артериальную жесткость предложено рассчитывать путем оценки изменения площади сечения сосудов на определенном уровне АД с получением показателей сосудистого сопротивления, сосудистого импеданса и артериального комплаенса на приборах HDI/PulseWave CR-2000 и CVProfilor DO-2020/MD-3000. Однако нет исследований, показавших эффективность определения системной артериальной жесткости для оценки ССР [40, 42].

В основе большинства опосредованных неинвазивных методов определения региональной сосудистой жесткости лежит измерение скорости распространения пульсовой волны (PWV) и каротидно-феморальной PWV (PWVcf). Для измерения PWVcf разработаны приборы SphygmoCor (Австралия), Artech Medical (Франция), PulsePen (Италия), Pulse Trace PWV (Великобритания), ПолиСпектр СПВ (Россия) и другие [69]. Несмотря на высокую значимость PWV для определения артериальной эластичности признается, что полученные с использованием данных приборов результаты могут зависеть от текущего уровня АД и отличаться от истинного значения PWV.

В Японии был разработан прибор VaSera-1000 (Fukuda Denshi) для измерения артериальной жесткости с помощью объемной сфигмографии путем оценки плече-лодыжечной скорости пульсовой волны (baPWV) на участке сосудистого русла от аорты до лодыжки. Доказана высокая клиническая значимость измерения baPWV и ее тесная корреляционная связь с PWVcf. Однако признается, что baPWV отражает эластические свойства аорты не напрямую и может зависеть от текущего уровня АД [96, 118].

Для того чтобы нивелировать недостатки измерения PWV на различных участках сосудистого русла и объективизировать оценку сосудистой жесткости, исключив влияние внешних факторов, еще несколько десятилетий назад было предложено использовать параметр  $\beta$ , рассчитываемый по формуле:

$$\beta = \ln(P_s/P_d) \cdot D/\Delta D \quad (1)$$

(где  $P_s$  – САД,  $P_d$  – ДАД,  $D$  – диаметр сосуда,  $\Delta D$  – изменения диаметра сосуда). Важным преимуществом данного параметра является его независимость от уровня АД в сосудах на момент исследования, однако параметр  $\beta$  отражает лишь локальную сосудистую жесткость и до недавнего времени не находил широкого применения [93, 114, 156].

Разработчикам прибора VaSera-1500 (Fukuda Denshi) удалось вывести показатель CAVI (Cardio-Ankle Vascular Index, сердечно-лодыжечный сосудистый индекс), определение которого производится по особому алгоритму на основании данных полученных путем записи одного отведения электрокардиограммы (ЭКГ), фонокардиограммы (ФКГ), а также пульсовых волн с плечевой и большеберцовой артерии. Расчет CAVI производится на основании формулы Bramwell–Hill и включает в себя как показатели PWV, так и концепцию  $\beta$ -жесткости. Таким образом, с одной стороны удалось решить проблему воздействия текущего уровня АД на результаты определения сосудистой жесткости, а с другой – получить показатель, отражающий жесткость сразу на всем протяжении аорты, а также большеберцовой и плечевой артериях. Это позволяет расценивать индекс CAVI как истинный показатель сосудистой жесткости [102, 128]. В последующем, исследования подтвердили тесную взаимосвязь CAVI с PWVcf ( $r = 0,74$ ) и baPWV

( $r=0,82$ ) и доказали его независимость от текущего АД [109,145,109]. В клинической практике CAVI может применяться для диагностики субклинического атеросклероза. По данным ряда авторов чувствительность CAVI для выявления доклинического атеросклеротического поражения выше, чем у ультразвукового исследования высокой разрешающей способности [106,171,172, 175].

Высокий потенциал индекса CAVI как маркера кардиоваскулярного риска подтвержден множеством исследований. Так, в нескольких научных работах сообщается о связи между CAVI и будущими сердечно-сосудистыми событиями [107,108,110,115]. Японское общество сосудистой недостаточности предложило пороговые значения для CAVI:  $<8$  для нормального, от  $\geq 8$  до  $<9$  для пограничного состояния и  $\geq 9$  для высокого [164]. Кроме того, продолжают разрабатываться нормативные показатели CAVI для разных групп в зависимости от расы, возраста и пола. В целом, пациентов с показателем CAVI  $\geq 8$  можно отнести к группе высокого ССР [148, 149].

В клинической практике CAVI может использоваться в качестве инструмента раннего скрининга. Определения индекса CAVI при помощи прибора VaSera-1500 (Fukuda Denshi) не требует высоких экономических и временных затрат, особой подготовки перед исследованием и способно обеспечиваться силами среднего медицинского персонала. Все это позволяет обеспечивать обследование большого количества пациентов в сжатые сроки, что делает возможным использование объемной сфигмографии при проведении профилактических медицинских осмотров работающего населения [74].

Для улучшенного понимания пациентами результатов исследования биологического состояния сосудов предлагается к использованию концепция раннего сосудистого старения (Early Vascular Aging — EVA-синдром), разработанная Р.М. Nilsson. EVA-синдром проявляется увеличением сосудистой жесткости и выражается в превышении расчетного возраста над биологическим [68,153,154,155]. Предполагается, что использование подхода преждевременного старения позволит улучшить наглядность представления информации о высоком

риске развития заболеваний для пациентов и улучшить комплаенс, в том числе при раннем назначении медикаментозной терапии [64]. Учитывая возможность определения расчетного возраста на приборе VaSera, представляется актуальным использование данной концепции при проведении объемной сфигмографии.

### **1.3. Лабораторные маркеры кардиоваскулярного риска**

Помимо разработки инструментальных способов диагностики в последнее время наблюдается тенденция к поиску новых лабораторных методов стратификации ССР. С учетом недостаточной чувствительности шкал для определения ССР, лабораторные маркеры могут иметь как самостоятельную диагностическую значимость, так и дополнять комплексные оценочные шкалы [45,81]. В качестве одного из перспективных маркеров ССР может рассматриваться СРБ [131,150]. После внедрения высокочувствительных лабораторных тест-систем, способных определить концентрацию СРБ ниже 5 мг/л, представилась возможность рассматривать его не только в качестве белка острой фазы, являющегося маркером острого воспаления при значительном повышении, но и ввести градацию его базового уровня, отражающую менее интенсивные, но длительно протекающие процессы [144]. Наиболее признана на данный момент диагностическая ценность вЧСРБ у пациентов с острым коронарным синдромом. СРБ является индикатором системного атеросклероза, повышение его концентрации ассоциируется с высоким риском острых коронарных событий и их фатальных осложнений. Исследования показывают, что повышение уровня СРБ более 3 мг/л сопровождается пятикратным увеличением риска ИМ у лиц с нестабильной стенокардией [20, 34]. Повышение риска ишемических событий прямо пропорционально уровню СРБ. При этом вероятность рецидива ИМ нарастет с увеличением СРБ, даже если его уровень находится в пределах нормальных значений [71, 79, 180].

В то же время признается, что подходы к интерпретации показателей СРБ у пациентов с атеросклерозом и ИБС нуждаются в доработке, особенно при

наличии сопутствующих заболеваний, способных инициировать воспалительные изменения.

Следует отметить, что в настоящее время попытки использовать СРБ в качестве индикатора кардиоваскулярного риска предпринимаются не только в отношении пациентов с диагностированными коронарными заболеваниями. Считается, что данный показатель имеет диагностический потенциал для стратификации ССР и у условно здоровых лиц трудоспособного возраста. Имея структуру белкового пентамера, СРБ обладает свойствами иммуноглобулина и может вступать во взаимодействие с поврежденными структурами эндотелия. Кроме того, показано, что в кровеносном русле циркулируют и мономеры СРБ, способные оказывать прямое активирующее воздействие на эндотелиоциты, тем самым опосредуя процессы, приводящие к развитию эндотелиальной дисфункции. Многочисленные исследования демонстрируют, что определение базового уровня вЧСРБ позволяет оценить степень риска развития острого инфаркта миокарда, мозгового инсульта и внезапной сердечной смерти у лиц, не страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями. Считается, что минимальный риск сосудистых событий имеют лица с уровнем вЧСРБ менее 1,0 мг/л, низкий при уровне от 1,1 до 1,9 мг/л, умеренный при уровне от 2,0 до 2,9 мг/л и высокий при уровне, превышающем 3 мг/л. Следует учитывать, что уровень СРБ, демонстрирующий вялотекущие воспалительные процессы и высокий кардиоваскулярный риск не превышает 10 мг/л, более высокие показатели могут быть обусловлены целым рядом других причин [12].

Учитывая высокую роль воспаления в формировании атеросклеротических изменений в сосудах, помимо использования СРБ предпринимались попытки использования цитокинов в определении ССР [101]. Недостаточное количество исследований и неоднозначность полученных результатов показывает необходимость дальнейшего изучения возможности применения маркеров системного воспаления для стратификации ССР.

Кроме того, внимание исследователей как потенциально эффективный маркер ССР привлекает тропонин [36]. К настоящему моменту доказана высокая

эффективность определения уровня тропонинов, как маркеров острого повреждения миокарда. Внедрение тест-систем и количественного определения тропонинов позволило значительно улучшить раннюю диагностику острого коронарного синдрома в период от 1 до 3 часов от начала ишемических явлений в миокарде [133]. Однако показано, что повышение уровня тропонинов может быть связано с риском неблагоприятных сосудистых событий и в общей популяции. Так, в исследовании, включающем более 3000 человек, высокий уровень высокочувствительного тропонина I (вчТР I) был связан с повышенным риском смерти от всех причин. Кроме того, показано, что уровень вчТР I соответствующий верхней границе нормы может спрогнозировать риск сердечно-сосудистых исходов у бессимптомных лиц [100].

Одной из важнейших задач проведения экспертных периодических медицинских осмотров является повышение качества ранней диагностики заболеваний, в том числе заболеваний сердечно-сосудистой системы, которые занимают лидирующие позиции по распространенности среди трудоспособного населения. Следует признать, что лабораторные исследования обладают большим потенциалом для проведения донозологической диагностики патологии ССС, а поиск лабораторных маркеров ССР и уточнение эффективности различных показателей в разных социальных группах является актуальным направлением для исследований. Представляется перспективным уделять внимание изучению воспалительных маркеров и высокочувствительного тропонина для оценки сердечно-сосудистого риска.

#### **1.4. Влияние аэрополлютантов на вентиляционную функцию легких и сердечно-сосудистую систему**

Развитие патологии от воздействия промышленных аэрополлютантов занимает второе место по распространенности в структуре профессиональных заболеваний и составляет 30,9% от их числа [83]. У работников металлообрабатывающего предприятия прямому воздействию твердых частиц и газообразных составляющих вдыхаемого аэрозоля, представленного фиброгенной

пылью, сварочным аэрозолем или их сочетанием, подвергается прежде всего бронхолегочная система. Усовершенствование безопасности технологических процессов и мер по уменьшению воздействия вредных факторов значительно снижает риск развития профессионально обусловленных заболеваний легких, однако не исключает повышенного риска развития непрофессиональной легочной патологии. Выявлено, что у работников, имеющих аэрогенную нагрузку поллютантами, заболевания органов дыхания в целом выявляются в два раза чаще по сравнению с другими лицами [6]. Вопросы изучения распространенности, диагностики и прогрессирования легочной патологии, обусловленной вдыханием аэрополлютантов, остаются актуальными для пульмонологии и медицины внутренних болезней. На современном этапе развития промышленного производства значительно увеличились сроки развития профессиональных легочных заболеваний. В условиях снижения концентраций промышленного аэрозоля в воздухе рабочей зоны наибольшее значение для развития профессиональной легочной патологии имеет стаж работы во вредных условиях, а большинство случаев профессиональных легочных заболеваний развивается при продолжительности респираторного контакта с аэрозолями не менее 20-25 лет [28,55]. При этом в структуре респираторной патологии отмечается более низкая встречаемость и медленное прогрессирование пневмокониозов и силикозов с поражением легочной паренхимы, и выход на первый план патологии бронхов [10,123]. Так, обследование более тысячи рабочих металлургических предприятий показало, что лидирующим по распространенности бронхолегочным заболеванием у рабочих является хронический бронхит (8,8-13,3%), а также хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) и бронхиальная астма (БА)[73].

Мелкие ультрадисперсные частицы, входящие в состав поллютантов, оказывают воздействие на всем протяжении респираторного тракта, в том числе могут достигать дистальных отделов дыхательных путей, представляя собой фактор риска респираторных заболеваний. Такие профессии, как электросварщик и шлифовщик, которые востребованы на металлургических предприятиях,

относятся к наиболее пылеопасным [57]. Основными компонентом сложносоставного производственного аэрозоля на предприятиях, подразумевающих шлифовку металла и сварочные работы, является кремнеземсодержащая пыль и сварочный аэрозоль, который образуется во время контакта испаряющегося металла с кислородом. В составе сварочного аэрозоля могут присутствовать алюминий, кадмий, кобальт, хром, медь, фториды, железо, свинец, марганец, магний, молибден, никель, кремнезем, титан и цинк. Во время процессов сварки также образуются токсичные газы, такие как озон, оксиды азота, двуокись углерода и окись углерода [22, 56, 163, 117]. Частицы аэрозоля могут иметь диаметр от 0,01 до 1 мкм, что позволяет им достигать респираторные бронхиолы и альвеолы. Самые мелкие частицы диаметром до 0,05 мкм представлены оксидами металлов, так, весь хром и более половины никеля и марганца находятся во фракции менее 0,03 мкм [88,129,157]. Считается, что отложение металлических частиц в дыхательных путях составляет примерно 25% от их вдыхаемой массы (7–10% в бронхах и 11–14% в альвеолах) [88,89,176]. Существует три пути выведения твердых частиц аэрозоля из легких: альвеолярно-макрофагальный транспорт из альвеол в реснитчатые дыхательные пути, мукоцилиарный транспорт в гортань с последующим проглатыванием в желудочно-кишечный тракт, и транспорт частиц к лимфатическим узлам [120]. Основным механизмом выведения является фагоцитирование альвеолярными макрофагами с дальнейшим их выведением за счет мукоцилиарного клиренса. Однако при вдыхании большого количества твердых частиц подвижность перегруженных макрофагов снижается, что приводит к задержке твердых частиц в респираторных отделах легких с развитием негативных последствий [81,184].

Одним из ведущих механизмов влияния твердых частиц на дыхательную систему является их раздражающее и сенсibiliзирующее воздействие. В эксперименте на животных показано, что воздействие аэрополлютантов приводит к повышению легочного сопротивления, увеличению проницаемости эпителия дыхательных путей, а также сопровождается эндотелиальной дисфункцией с увеличением уровней провоспалительных цитокинов [121].

Исследование влияния твердых частиц на культивируемые бронхиальные эпителиальные клетки человека также продемонстрировало цитотоксический и воспалительный эффект с повреждением молекул ДНК в клеточной среде [138,151,182,184]. Первостепенное значение в развитии патологии респираторного тракта при наличии ингаляционной нагрузки поллютантами лежит снижение защитных свойств слизистых оболочек, начиная с реснитчатого эпителия верхних дыхательных путей и заканчивая альвеолоцитами 1-го типа, с последующим субэпителиальным повреждением и активацией гладких мышц и парасимпатических нервных окончаний, что в свою очередь приводит к развитию бронхоспазма [58]. Результатом воздействия поллютантов на органы дыхания может оказаться снижение функции внешнего дыхания и появления респираторных симптомов. Исследования зарубежных авторов показывают, что годовое снижение объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1) у лиц, имеющих респираторный контакт с ингаляционными поллютантами, значительно превышает показатель неконтактных лиц. По некоторым данным разница в снижении ОФВ1 между сварщиками и не сварщиками составляет около 9,0 мл/год [142,113,185]. Основными заболеваниями от воздействия поллютантов, связанными с патологией бронхов, являются хронический бронхит, БА и ХОБЛ. Длительное воздействие твердых частиц связано с увеличением частоты симптомов хронического бронхита в виде кашля и отхождения мокроты [185].

С сенсibiliзирующим воздействием аэрополлютантов ассоциировано развитие БА, механизм формирования которой связывают с гиперпродукцией IgE и развитием гиперреактивности бронхов в ответ на воздействие твердых и газообразных частиц. По данным зарубежных источников около 9% БА приходится на сварщиков [113,136]. Однако дискуссию вызывает тот факт, что по данным крупного популяционного исследования Европейского респираторного общества достоверной связи между воздействием сварочного аэрозоля и развитием БА не выявлено [91].

Вдыхание промышленных аэрополлютантов значительно повышает риск развития ХОБЛ. Так, по данным S.Bala при превышении пороговых значений

взвешенных твердых частиц и газов в воздухе рабочей зоны, риск развития ХОБЛ среди работников металлургического предприятия увеличивается в 2,1-5,5 раза по сравнению с неэкспонированными лицами, а ее распространенность варьируется от 19,6% до 25,7% [101]. По данным другого зарубежного источника ОШ развития ХОБЛ у сварщиков с поправкой на возраст и курение составило 6,4 и демонстрировало высокий прирост риска за каждый год воздействия [98]. Несмотря на воздействие промышленных респираторных вредностей, табакокурение остается важным фактором, влияющим на развитие бронхолегочной патологии. Дополнительное влияние табачного дыма утяжеляет проявления бронхита, ХОБЛ и БА [7].

Основной проблемой пылевых и профессионально обусловленных бронхообструктивных заболеваний легких является их позднее выявление и отсутствие достоверных функциональных и лабораторных маркеров. Методы обследования, используемые при проведении периодических медицинских осмотров, оказываются недостаточными. Актуальной задачей является диагностика бронхолегочной патологии на ранней стадии, а также выявление донозологических изменений и разработка подходов к определению высокого риска развития профессионально обусловленной легочной патологии у работников, вдыхающих аэрополлютанты. Считается, что высоким потенциалом для ранней диагностики пылевых заболеваний легких обладают компьютерная пневмотахография с определением сопротивления дыхательных путей, фибробронхоскопия, исследование иммунного статуса [5,6,27,29]. Раннее выявление заболеваний легких, связанных с воздействием промышленного аэрозоля, имеет решающее значение для реализации стратегий вторичной профилактики, поскольку полное предотвращение или уменьшение соответствующего воздействия на рабочем месте при обработке металла на данном этапе технологического процесса невозможно.

Нарушения вентиляционной функции легких могут иметь общие патогенетические взаимосвязи с развитием сердечно-сосудистой патологии [80]. Влияние аэрополлютантов на бронхолегочную систему у работников вредного

производства тесно связано с риском развития кардиоваскулярной патологии. Несмотря на то, что ССЗ не относятся к профессиональным, производственные факторы риска вносят существенный вклад в формирование риска их развития [33]. В связи с высокой распространенностью ССЗ среди экспонированных работников, ВОЗ рекомендует определять их как производственно-обусловленные, т.е. развивающиеся чаще у профессиональных групп, занятых в неблагоприятных условиях, и имеющие тенденцию к увеличению с повышением стажа работы [75].

Популяционные исследования демонстрируют высокую распространенность ССЗ среди работников, вдыхающих аэрополлютанты [152]. Согласно Копенгагенскому исследованию с участием 3387 мужчин в возрасте от 53 до 75 лет, работники, имеющие контакт со сварочным аэрозолем более 5 лет, имели больший риск развития ИБС по сравнению с мужчинами без профессионального воздействия поллютантов (OR 3,0, ДИ 95% [1,6-5,8]) [178].

В норвежском исследовании с участием более 300 мужчин в постконтактном периоде, занимающихся в трудоспособном возрасте сваркой и шлифовкой изделий из металла, показан более высокий риск развития инфаркта миокарда по сравнению с лицами того же возраста из популяции (OR 2,4; 95%ДИ [1,1-4,9]) [143].

В другом зарубежном исследовании с участием более 1000 мужчин так же обнаружили повышенный риск инфаркта миокарда от воздействия неорганических частиц (OR 1,52; 95%ДИ [1,17–1,98]) [90].

В шведском наблюдении за 31 722 сварщиков и газорезчиков, проводившемся с 1970 по 1995 год, выявлен более высокий стандартизированный коэффициент смертности от ИБС по сравнению с лицами, не имеющими в профессиональном маршруте контакта с промышленным аэрозолем (стандартизированный коэффициент смертности 1,35, 95% ДИ [1,10–1,64]) [177]. Данные отечественных исследований также подтверждают возможность профессиональной обусловленности ССЗ, однако количество исследований по данной проблеме очень ограничено [11,31,13]. При этом работы, посвященные

изучению проблемы кардиоваскулярного риска у работников, вдыхающих аэрозоли, единичны.

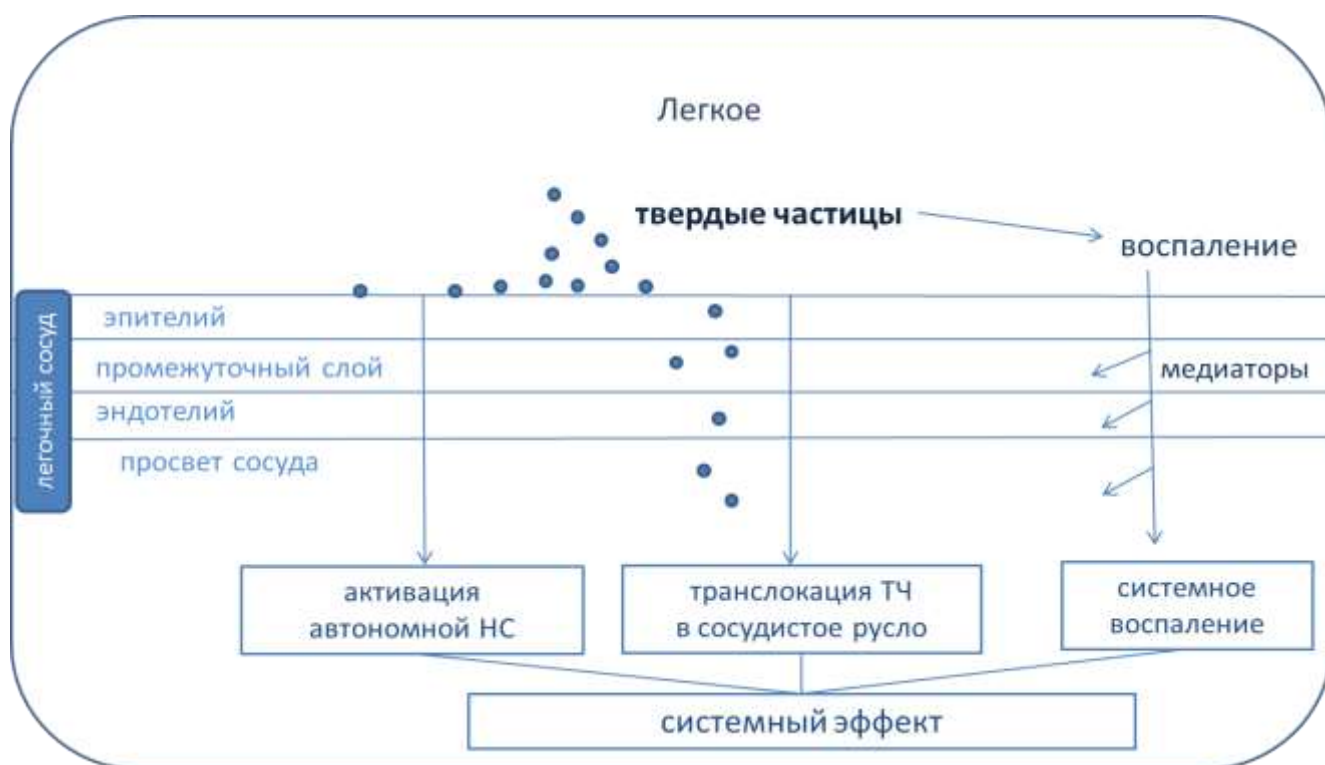
Основным компонентом промышленного аэрозоля, оказывающим влияние на сердце и сосуды, являются твердые частицы. Благодаря исследованиям, проведенным в последние годы, удалось сформировать представление об основных патогенетических механизмах формирования кардиоваскулярной патологии под воздействием вдыхаемых твердых частиц.

В качестве основного негативного воздействия твердых частиц отмечается продукция медиаторов воспаления с развитием «синдрома перетекания цитокинов» из респираторных отделов легких в сосудистое русло с формированием системного воспаления. Твердые частицы и входящие в состав аэрозоля химические вещества могут проявлять окислительно-восстановительную активность, вызывая развитие оксидативного стресса с высвобождением свободных радикалов. Под воздействием свободных радикалов происходит увеличение активности лейкоцитов и запускается продукция провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО $\alpha$ ). Попадая в системный кровоток, выделившиеся медиаторы стимулируют системную воспалительную реакцию, в том числе с выработкой в печени белков острой фазы (СРБ, фибриноген), негативно влияющих на кардиоваскулярную систему [46,48, 104,130, 147,161].

Кроме того, в ответ на воздействие вдыхаемых твердых частиц происходит активация автономной нервной системы с преобладанием симпатического компонента. Считается, что твердые частицы способны раздражать адренергические и ноцицептивные рецепторы легочной ткани, что приводит к дисбалансу нервной регуляции. Следствием преобладания симпатического влияния может явиться изменение АД, ускорение ритма сердца со снижением его вариабельности [139].

Судя по всему, твердые частицы могут оказывать и прямое повреждающее воздействие на сосудистую стенку за счет их транслокации из респираторных отделов легких в системный кровоток [92,137]. Несмотря на механизмы защиты слизистых и мукоцилиарный клиренс, наночастицы способны транслоцироваться

из легких в печень, селезенку, сердце и, другие органы за счет эндоцитоза альвеолярных эпителиальных клеток [115]. На рисунке 1 приведены основные механизмы воздействия твердых частиц на ССС.



Здесь: ТЧ – твердые частицы, НС- нервная система

Рисунок 1 – Схема воздействия твердых частиц на ССС

Дополнительная нагрузка на дыхательную систему в виде ингаляционного воздействия загрязнителей во время рабочего процесса способна приводить не только к формированию, но и потенцировать прогрессирование ССЗ, вызванных традиционными ФР. При этом ряд исследований демонстрируют, что эффективность мероприятий, направленных на коррекцию ФР выше при их проведении в организованных коллективах, в том числе среди работников промышленных предприятий [8,15, 35,59].

Таким образом, учитывая высокую медико-социальную значимость проблемы кардиоваскулярной патологии среди работающего населения, представляется актуальной оценка особенностей состояния ССС у работников крупных металлургических предприятий, не имеющих клинических признаков

ССЗ. Раннее выявление донозологических изменений сердца и сосудов у данной категории лиц позволит не только повысить эффективность ранней диагностики, в том числе скрининговыми методами, но и улучшить меры раннего профилактирования ССЗ.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1. Объект и дизайн исследования

Исследование проведено на базе кафедры пропедевтики внутренних болезней и гериатрии им. К. Г. Никулина Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. В соответствии с поставленной целью и задачами, в исследование включены работники АО "Выксунский металлургический завод", проходившие периодический медицинский осмотр на базе консультативной поликлиники ФБУН «ННИИГП» Роспотребнадзора. Для оценки распространенности основных ФР развития ССЗ среди работников крупного металлургического предприятия методом сплошной выборки проведен набор лиц, давших согласие на участие в исследовании, всего 200 мужчин возрастом от 24 до 68 лет со стажем работы от 5 до 40 лет.

Далее в соответствии с критериями включения и исключения из всей когорты обследованных сформирована выборка из 190 человек.

#### Критерии включения в исследование:

- мужчины молодого и среднего возраста, работающие на крупном металлургическом предприятии более 5 лет, в том числе в условиях вдыхания аэрополлютантов.

#### Критерии исключения из 2-го этапа исследования:

- гипертоническая болезнь III стадии, ИБС, СД 1 или 2 типа, возраст старше 65 лет, ИМТ > 40 кг/м<sup>2</sup>, жалобы со стороны органов дыхания, бронхообструктивные заболевания (ХОБЛ, БА) по данным амбулаторных карт.

Для оценки влияния аэрополлютантов на формирование ССР и вентиляционных нарушений отобранные лица были разделены на две группы в зависимости от наличия вредных производственных факторов.

В основную группу вошли 120 мужчин, работающих в условиях вдыхания аэрополлютантов. Аэрополлютанты 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). Группу сравнения составили 70 мужчин, не имеющих контакта с поллютантами. Дизайн исследования представлен на рисунке 2.



Рисунок 2 – 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,  $p=0,35$ ).

## 2.2. Методы исследования

### 2.2.1 Общеклинические и лабораторные методы исследования

В исследовании использованы данные углубленного периодического медицинского осмотра, выполненного по приказу Минздравсоцразвития от 12.04.2011 N 302н, включающие результаты физикального обследования, общего анализа крови, общего анализа мочи, биохимического анализа крови (холестерин (ОХС), глюкоза крови), электрокардиографии (ЭКГ), обзорной рентгенографии органов грудной клетки. Дополнительно у всех обследуемых определен расширенный липидный спектр с определением уровня общего холестерина (ОХС), ЛПВП, липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и триглицеридов (ТГ). При осмотре проводились антропометрические измерения (рост, вес) с расчетом индекса массы тела (ИМТ) по формуле:

$$\text{ИМТ} = \text{ВЕС}(\text{кг}) / \text{РОСТ}^2(\text{см}^2) \quad (2)$$

У всех работников оценивался статус и стаж курения. Для курящих мужчин проведен расчет индекса курения в пачек/лет:

$$(\text{количество выкуриваемых сигарет в день} * \text{стаж курения}) / 20 \quad (3)$$

### 2.2.2. Лабораторно-иммунологическое исследование

Лабораторно-иммунологическое исследование включало в себя определение сывороточных концентраций иммуноглобулинов (Ig) классов A, G и E (IgA – референсный интервал 0,8-4,0 мг/мл, IgG – референсный интервал 5,3-16,5 мг/мл, IgE – референсный предел <25,0 МЕ/мл); провоспалительных и противовоспалительных интерлейкинов (ИЛ-1β – референсный интервал 0-11,0 пг/мл, ИЛ-6 – референсный интервал 0-10,0 пг/мл, ИЛ-8 – референсный интервал 0-10,0 пг/мл, ИЛ-4 – референсный интервал 0-4,0 пг/мл, ИЛ-10 – референсный интервал 0-31,0 пг/мл); фактора некроза опухоли альфа (ФНОα – референсный предел 0-6,0 пг/мл) методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием тест-систем производства Вектор Бест (Россия). Определен уровень высокочувствительного тропонина I (вчТР I – референсный интервал 0-0,1 нг/мл), N-концевого пропептида натрийуретического гормона (NtproBNP –

референсный интервал 0-200 пг/мл), эндотелина – референсный интервал 1-3 пг/мл. Определен уровень оксида азота по его стабильным метаболитам в депротеинезированной сыворотке крови – суммарной концентрации нитрит- и нитрат- ионов ( $\text{NO}_x$ ) по реакции диазотирования сульфаниламида (с реактивом Грисса) при предварительном восстановлении нитрат-ионов в нитрит с помощью хлорида ванадия методом В.А.Метельниковой и Н.Г.Гумановой. СРБ определяли высокочувствительным методом (вчСРБ) иммуноферментного анализа с пределом обнаружения 0,05 мг/мл («Вектор-Бест», Россия). Забор крови проводился без предшествующей физической нагрузки средней и высокой интенсивности.

### 2.2.3. Исследование жесткости артерий

Исследование эластических свойств сосудистой стенки проводилось с использованием прибора для проведения объемной сфигмографии VaSera VS-1500N (Fukuda Denshi Corp., Токио, Япония), предназначенного для оценки жесткости сосудистой стенки на участке от клапана сердца до лодыжки. Исследование проводится путем записи с последующим анализом пульсовых волн на конечностях с использованием сфигмоманжет, ФКГ и ЭКГ в одном отведении.

Оценивался сердечно-лодыжечный сосудистый индекс CAVI (Cardio-Ankle Vascular Index) справа и слева (R-CAVI и L-CAVI), отражающий истинную жесткость артериальной стенки и рассчитывающийся программным обеспечением VaSera VS-1500N с целью упрощения и автоматизации интерпретации пульсовых волн на основании уравнения Брамвелла-Хилла. Оценка жесткости по индексу CAVI, устраняет фактор влияния текущего уровня артериального давления на результаты измерения и обладает самостоятельной диагностической и прогностической значимостью [135].

Определялся AI (индекс прироста или аугментации) – отношение ударной волны, возникающей во время увеличения давления в аорте, к отражённой волне, регистрируемой на сонной артерии и плечах во время систолы. Увеличение

индекса аугментации является свидетельством увеличения центрального пульсового (систолического) давления.

Оценивался UT (время подъёма волны) – показатель, отражающий риск стеноза при атеросклерозе. При стенозе или окклюзии артерий подъём пульсовой волны становится более отлогим, что приводит к увеличению UT. Величина  $UT > 180$  мс является признаком окклюзии артерий, особенно при одностороннем увеличении этого показателя.

Определено и проанализировано значение показателей, характеризующих сократительную способность миокарда:

- ET – время изгнания (время между началом открытия аортального клапана и его закрытием).

- PER – время напряжения, представляет собой время между началом зубца Q на ЭКГ и II тоном на ФКГ. Отражает сократительную функцию сердца.

-коэффициент Вайслера,  $(PER/ET)$ , повышающийся (более 0,36) при ослаблении систолической функции левого желудочка, венозного притока и снижающийся при увеличении венозного притока, стенозе аортального клапана.

Условная норма CAVI составляет менее 8,0 условных единиц (у.е.), показатель от 8,0 до 9,0 у.е. свидетельствует о снижении эластических свойств артериальной стенки, а уровень выше 9,0 у.е. о высокой вероятности атеросклероза. Однако оценка сосудистой жесткости некорректна без учета возраста, который оказывает существенное влияние на ее показатели, поэтому в исследовании при оценке индекса CAVI использовались средненормативные значения для различных возрастных групп (таблица 1).

Таблица 1 – Норма индекса CAVI в различных возрастных группах

| Показатель | <20 лет  | 21-30 лет | 31-40 лет | 41-50 лет | 51-60 лет | 61-70 лет | >70 лет  |
|------------|----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|----------|
| CAVI       | 6,7±0,76 | 7,2±0,61  | 7,4±0,63  | 7,55±0,7  | 8,0±0,67  | 8,5±0,64  | 9,8±1,51 |

Отклонение указанных параметров в ходе скринингового проведения объемной сфигмографии позволяет отнести исследуемых пациентов к группе высокого ССР. В качестве маркера EVA-синдрома использовался уровень CAVI, превышающий возрастную норму для каждого обследованного, а также превышение расчетного возраста над хронологическим на 4 года и более.

#### **2.2.4 Определение сердечно-сосудистого риска**

Оценка ССР проводилась по шкале SCORE, шкале Рейнольдса, а также по результатам объемной сфигмографии.

Шкала SCORE (Systemic Coronary Risk Estimation) представляет собой табличный метод определения риска развития фатального атеросклеротического события в ближайшие 10 лет. В таблице используются пол, возраст, статус курения, уровень систолического артериального давления и общего холестерина. В работе использована шкала для стран с очень высоким риском. При показателе <1% 10-летний риск смерти от ССЗ считается низким, от 1 до 5% - умеренным, от 5 до 10% - высоким, >10 % - очень высоким.

Расчет риска развития ССЗ по шкале Рейнольдса (Reynolds Risk Score) производился на специализированном калькуляторе, учитывающем пол, возраст, систолическое АД, ОХС, ЛПВП, уровень СРБ, ИМ в анамнезе у ближайших родственников (отец, мать) до 60 лет, факт курения. При использовании шкалы Рейнольдса ССР считается низким при показателе <5%, умеренным от 5 до 10%, высоким от 10 до 20%, очень высоким при показателе более 20%.

Выявление отклонений показателей объемной сфигмографии выше возрастной нормы для каждого обследованного являлось основанием для присвоения пациенту высокого ССР.

#### **2.2.5 Методы оценки состояния дыхательной системы**

Расширенное исследование функции внешнего дыхания (ФВД) проводилось путем бодиплетизмографии в комплексе со спирометрией на бодиплетизмографе MasterScreen Body/Diff (Jaeger/Vyaire). Измерения проводились по стандартным

методикам в относительно герметичной кабине с заданным объемом. Во время исследования пациенту предлагалось выполнять дыхательные маневры, выдыхая в мундштук, плотно обхватив его губами, с использованием носового зажима. В процессе выполнения пациентом дыхательных маневров автоматически измеряются давление в кабине, давление в полости рта с учетом известного объема кабины. Во время исследования регистрировались:

- Жизненная емкость легких (ЖЕЛ);
- Форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ);
- Объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1);
- Модифицированный индекс Тиффно (индекс ОФВ1/ФЖЕЛ)
- Пиковая скорость выдоха (ПСВ)
- Мгновенная объемная скорость после выдоха 25 % ФЖЕЛ (МОС25)
- Мгновенная объемная скорость после выдоха 50 % ФЖЕЛ (МОС50)
- Мгновенная объемная скорость после выдоха 75 % ФЖЕЛ (МОС75)

Проведена регистрация показателей, определяемых только путем бодиплетизмографии, то есть в результате сопоставления спирографических данных с показателями механического колебания грудной клетки во время дыхательного цикла:

- Внутригрудной объем газа (ВГО),
- Резервный объем выдоха (РОВд),
- Сопротивление дыхательных путей на вдохе ( $R_{IN}$ )
- Сопротивление дыхательных путей на выдохе ( $R_{ex}$ )
- Общее сопротивление дыхательных путей ( $R_{tot}$ )
- Общая проводимость бронхов ( $Sg_{tot}$ )
- Емкость вдоха:  $Евд = ДО + РОВд$  (4)
- Общая емкость легких:  $ОЕЛ = ВГО + Евд$  (5)
- Остаточный объем легких:  $ООЛ = ОЕЛ - ЖЕЛ$  (6)
- Доля ООЛ в ОЕЛ:  $ООЛ/ОЕЛ$  (7)

Результаты выражены в процентах от должных значений, рассчитанных по формулам, рекомендуемым Thoracic Society (ATS) и European Respiratory Society (ERS) в 2005 году [39,66,72].

### **2.3. Методы статистической обработки данных**

Статистическая обработка полученных данных произведена с использованием пакета программ Microsoft Office Excel 2016 (Microsoft Corp., США) и STATISTICA 10.0 (StatSoft Inc., США). Количественные данные проверяли на нормальность распределения с использованием критерия Колмогорова-Смирнова. Описание количественных данных, имеющих нормальное распределение, представлено в виде  $M \pm Sd$  (где  $M$  – среднее значение,  $Sd$  – стандартное отклонение). Для признаков с распределением, отличным от нормального, результаты представлены в виде  $Me [Q25; Q75]$ , где  $Me$  – медиана,  $Q25$  и  $Q75$  – первый (25%) и третий (75%) квартили, соответственно. Качественные данные представлены в виде  $P \pm \sigma_p$  (где  $P$  – процентная доля,  $\sigma_p$  – стандартное отклонение процентной доли). 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 ( $r$ ) или непараметрического коэффициента корреляции Спирмена ( $\rho$ ). Во всех видах анализа проверялись двусторонние гипотезы: нулевые гипотезы отклонялись, а различия между изучаемыми параметрами признавались достоверными при достигнутом уровне значимости  $p < 0,05$ . Для оценки риска развития отклонения от нормы того или иного признака использовались таблицы сопряженности с определением отношения шансов (OR) с 95% доверительным интервалом, относительного риска (RR), атрибутивного риска, абсолютного риска в экспонированной группе (EER). Проверку статистической значимости различий значений в группах проводили критерием Пирсона ( $\chi^2$ ). Различия принимались за статистически значимые при  $p < 0,05$ .

### ГЛАВА 3. ОСОБЕННОСТИ СТРУКТУРЫ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО РИСКА И ВЕНТИЛЯЦИОННЫХ НАРУШЕНИЙ У ЛИЦ, РАБОТАЮЩИХ В УСЛОВИЯХ ВДЫХАНИЯ АЭРОПОЛЛЮТАНТОВ

#### 3.1. Общая распространенность традиционных факторов сердечно-сосудистого риска у мужчин трудоспособного возраста

В соответствии с задачами исследования в рамках расширенного периодического медицинского осмотра была проведена оценка АД с оценкой распространенности АГ, общего холестерина статуса курения, уровня гликемии, анализ отклонений на ЭКГ и оценкой суммарного ССР по шкале SCORE.

**Артериальная гипертензия.** Анализ результатов медицинского осмотра показал, что среди хронических заболеваний у мужчин трудоспособного возраста, работающих на металлургическом предприятии преобладают ССЗ, основной вклад в структуру которых вносит гипертоническая болезнь ГБ. Характеристика обследуемых лиц, имеющих АГ, представлена в таблице 2.

Таблица 2 – Частота АГ среди обследованных работников (абс.,%)  $M \pm \sigma$

| Показатель | Значение |      | Средний возраст, лет |
|------------|----------|------|----------------------|
|            | Абс.     | %    |                      |
| АГ, всего  | 68       | 34   | 42,1 $\pm$ 10,0      |
| 1 степ.    | 56       | 82,3 | 42 $\pm$ 10,3        |
| 2 степ.    | 11       | 16,2 | 41,7 $\pm$ 9,3       |
| 3 степ.    | 1        | 1,5  | 45                   |

Анализ уровня АД выявил высокую распространенность АГ. На момент осмотра АГ была выявлена у трети обследованных лиц (68 человек – 34%). У большинства лиц, имеющих повышенный уровень АД, была выявлена АГ 1 степени (56 человек – 82,3%), АГ 2 степени зафиксирована у 11 человек (16,2%). Высокая степень АГ (3) была выявлена только у одного мужчины возрастом 45

лет. При разделении обследуемых на группы в зависимости от уровня АГ, достоверных различий по возрасту между группами выявлено не было.

**Липидный обмен.** Уровень ОХС учитывается практически во всех шкалах для определения ССР, значимо увеличивая его стратификацию. В зависимости от уровня холестерина все обследуемые лица были разделены на группы с нормальным уровнем ОХС (до 5 ммоль/л), мягкой гиперхолестеринемией (ГХС)(5,0-6,4 ммоль/л), умеренной ГХС (6,5-8,0 ммоль/л) и выраженной ГХС (более 8 ммоль/л).

Распределение обследуемых мужчин по уровню ОХС представлено в таблице 3.

Таблица 3 – Частота гиперхолестеринемии среди обследованных работников, абс.,%,  $M \pm \sigma$ .

| Показатель                                     | Значение |      | Средний возраст, лет |
|------------------------------------------------|----------|------|----------------------|
|                                                | Абс.     | %    |                      |
| Нормохолестеринемия, < 5,0 ммоль/л             | 99       | 49,5 | 37 $\pm$ 8,3         |
| Гиперхолестеринемия, всего                     | 101      | 50,5 | 41 $\pm$ 9,5*        |
| Мягкая гиперхолестеринемия, 5,0-6,4 ммоль/л    | 75       | 74,3 | 41 $\pm$ 9,1*        |
| Умеренная гиперхолестеринемия, 6,5-8,0 ммоль/л | 19       | 18,8 | 43,3 $\pm$ 11,1*     |
| Выраженная гиперхолестеринемия, > 8 ммоль/л    | 7        | 6,9  | 46,4 $\pm$ 8,6*,**   |

Примечание: \* - достоверное различие с группой нормохолестеринемии,

\*\* - достоверное различие с группой мягкой гиперхолестеринемии.

Средний уровень ОХС у обследуемых лиц находился на верхней границе нормы и составил 5,1[4,4;6] ммоль/л с максимальным повышением до 9,1 ммоль/л. Как видно из таблицы 3, ГХС имел каждый второй из обследованных работников (101 человек – 50,5%). Из всех обследуемых, имеющих повышенный уровень ОХС, 2/3 лиц относились к группе мягкой ГХС (75 человек – 74,3%). Практически каждый пятый мужчина имел уровень ОХС выше 6,5 ммоль/л (19

человек – 18,8%), у семи человек (6,9%) выявлена выраженная ГХС более 8 ммоль/л. Всего с учетом умеренной и выраженной ГХС, каждый четвертый работник (26 человек – 25,7%) имели уровень ОХС выше 6,5 ммоль/л, что соответствует высокому риску ССЗ. Анализ среднего возраста показал достоверное различие между группами лиц, имеющих нормальный и повышенный уровень ОХС, ( $37 \pm 8,3$  лет и  $41 \pm 9,5$  лет соответственно,  $p < 0,001$ ). В группе лиц с повышенным уровнем ОХС, было выявлено, что средний возраст лиц с умеренной ГХС на 2,3 года превышал средний возраст обследуемых с мягкой ГХС, при этом разница не достигла достоверных различий ( $43,3 \pm 11,1$  лет и  $41 \pm 9,1$  лет соответственно,  $p = 0,25$ ). Средний возраст лиц с выраженной ГХС достоверно выше возраста обследованных с мягкой ГХС ( $41 \pm 9,1$  лет и  $46,4 \pm 8,6$  лет соответственно,  $p = 0,049$ ) на 5,4 года.

Согласно приказу Минздравсоцразвития от 12.04.2011 N 302н, ОХС включен в перечень лабораторных исследований, необходимых при проведении периодических медицинских осмотров трудоспособного населения. Уровень ОХС является единственным показателем липидного обмена, учитываемого при определении ССР по шкале SCORE. Однако известно, что помимо ГХС важную роль в формировании кардиоваскулярного риска играет распределение ОХС по фракциям. В связи с этим, в рамках исследования периодический медицинский осмотр был дополнен определением расширенного липидного профиля с ЛПНП, ЛПВП и ТГ. При оценке показателей липидного спектра в качестве нормативных показателей был принят уровень ЛПНП менее 3,0 ммоль/л, уровень ЛПВП более 1,0 ммоль/л, уровень ТГ менее 1,7 ммоль/л. Распределение обследуемых лиц по уровням ЛПНП, ЛПВП и ТГ представлено в таблице 4.

Таблица 4 – Распределение обследуемых по уровням ЛПНП, ЛПВП и ТГ, абс., %,  $M \pm \sigma$

| Показатель | Норма |      |                         | Отклонение от нормы |      |                         |
|------------|-------|------|-------------------------|---------------------|------|-------------------------|
|            | Абс.  | %    | Средний<br>возраст, лет | Абс.                | %    | Средний<br>возраст, лет |
| ЛПНП       | 117   | 58,5 | 37,5 $\pm$ 8,4          | 83                  | 41,5 | 42,5 $\pm$ 9,5*         |
| ЛПВП       | 176   | 88   | 39,7 $\pm$ 9,1          | 24                  | 12   | 37 $\pm$ 9,4            |
| ТГ         | 162   | 81   | 38,8 $\pm$ 8            | 38                  | 19   | 39,3 $\pm$ 8,4          |

Примечание: \*- достоверное различие с группой лиц с нормальным уровнем ЛПНП,  $p < 0,01$ .

Как видно из таблицы 4, в качестве наиболее распространенного проявления дислипидемии среди исследуемых мужчин наблюдалось повышение уровня ЛПНП, выявленное у 83 человек (41,5 %). При этом средний уровень ЛПНП находился в пределах нормы и составил 2,74[2,16;3,5] ммоль/л с максимальным повышением до 6,47 ммоль/л. Гипертриглицеридемия встречалась в два раза реже и выявлена у 38 обследованных (19%). Средний уровень ТГ обследуемых не превышал нормативных показателей и составил 1,08[0,8;1,54] ммоль/л с максимальным повышением до 5,72 ммоль/л. Сниженный уровень ЛПВП встречался реже и выявлен у каждого десятого мужчины – 12 человек (12%). Средний уровень ЛПВП находился на нижней границе нормы и составил 1,08 [0,8;1,54] ммоль/л. Анализ возраста лиц с нарушениями липидного обмена и без них показал, что повышенный уровень ЛПНП был связан с возрастом работников. Так, средний возраст мужчин, имеющих уровень ЛПНП выше 3,0 ммоль/л составил 42,5 $\pm$ 9,5 лет, что достоверно превысило средний возраст лиц с нормальным уровнем ЛПНП – 37,5 $\pm$ 8,4 лет на 5 лет ( $p < 0,001$ ). Достоверных различий по возрасту между группой лиц с нормальным и повышенным уровнем ТГ выявлено не было (38,8 $\pm$ 8 и 39,3 $\pm$ 8,4 лет соответственно,  $p = 0,73$ ). Так же не различались по среднему возрасту мужчины с нормальным и сниженным уровнем ЛПВП (39,7 $\pm$ 9,1 лет и 37 $\pm$ 9,4 лет соответственно,  $p = 0,28$ ).

**Курение.** Результаты исследования, касающиеся эпидемиологии курения исследуемой группы работников представлены в таблице 5.

Таблица 5 – Характеристики статуса курения, %, Me [Q25; Q75]

| Показатель                                   | Значение     |
|----------------------------------------------|--------------|
| Количество курильщиков, %                    | 44,5         |
| Стаж курения, лет                            | 14[8;16]     |
| Количество выкуриваемых сигарет в день, штук | 20[10;20]    |
| Индекс курящего человека, усл.ед.            | 240[120;240] |
| Индекс курения, пачка/лет                    | 10[5;16]     |

По результатам опроса выявлено, что из 200 мужчин трудоспособного возраста, включенных в исследование, почти половина (89 человек – 44,5%) имеют активный статус курения. Следует отметить, что среди курящих 49 мужчин (55%) имели индекс курящего человека 200 и выше, т.е. относились к категории «злостных курильщиков». При этом у каждого второго обследованного (45 человек – 50,5%) индекс курения превысил 10 пачка/лет, что свидетельствует о крайне высоком риске развития ХОБЛ и ССЗ.

**Избыточный вес, ожирение.** Данные периодического медицинского осмотра позволили выявить, что самым распространенным традиционным ФР кардиоваскулярной патологии среди мужчин является избыточный вес. Так, повышенный уровень ИМТ был выявлен более чем у половины обследованных (118 человек – 59%). Из них у 86 работников (43 % от общей выборки) зафиксировано предожирение, у 25 человек (12,5% от общей выборки) – ожирение I степени, у 6 человек (3% от общей выборки) – ожирение II степени и у 1 работника – ожирение III степени.

Распространенность сахарного диабета среди обследованных лиц оказалась относительно невелика, установленный диагноз имели 4 работника (2%). Однако, при обследовании гипергликемия была выявлена еще у 6 человек (3%).

Известно, что риск развития ССЗ тем выше, чем большее количество ФР имеется у человека. Среди обследованных мужчин хотя бы один традиционный ФР кардиоваскулярной патологии выявлен у абсолютного числа обследованных (192 человека – 96%), а более трети мужчин (73 человека – 36,5%) имеют три и более ФР.

Таким образом, можно констатировать, что среди мужчин трудоспособного возраста, работающих на металлургическом предприятии, наблюдается высокая распространенность традиционных ФР кардиоваскулярной патологии.

### **3.2. Особенности кардиоваскулярного риска у мужчин, занятых в условиях вдыхания аэрополлютантов**

С целью оценки особенностей кардиоваскулярного риска у лиц, работающих в условиях вдыхания промышленных аэрополлютантов, проведен сравнительный анализ соответствующих показателей между основной группой обследуемых (n=120) и группой сравнения (n=70). Проведена оценка распространенности традиционных ФР внутри групп, на основании совокупности полученных факторов проведен расчет риска сердечно-сосудистых событий по шкале SCORE. Дополнительно проведен анализ риска кардиоваскулярных заболеваний по шкале Рейнольдса и по уровню вчСРБ.

#### **3.2.1. Влияние респираторного контакта с аэрополлютантами на некоторые факторы ССР**

Занятость на крупном предприятии способна влиять на распределение традиционных компонентов кардиоваскулярного риска. Распространенность одних факторов может быть снижена за счет строго отбора работников и изменения их образа жизни (ожирение, курение), в то время как другие могут встречаться чаще за счет непосредственного воздействия вредных агентов на организм.

**Артериальная гипертензия.** В рамках периодического медицинского осмотра проведено определение уровня АД и оценка распространенности АГ в соответствии с критериями актуальных клинических рекомендаций [2]. Результаты анализа полученных данных представлены в таблице 6.

Таблица 6 – Частота АГ и уровень АД в обследуемых группах,  $M \pm \sigma$ , абс. (%)

| Параметры                                        | Основная группа   |                   |                    | Группа сравнения  |                   |                   |
|--------------------------------------------------|-------------------|-------------------|--------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| Возраст                                          | <40 лет<br>(n=67) | ≥40 лет<br>(n=53) | в целом<br>(n=120) | <40 лет<br>(n=40) | ≥40 лет<br>(n=30) | в целом<br>(n=70) |
| АГ,<br>абс. (%)                                  | 25(37,3)          | 32(60,4)*<br>#    | 57(47,5)<br>#      | 11(27,5)          | 12(40)*           | 23(32,8)          |
| Прием<br>гипотензивных<br>препаратов<br>абс. (%) | 7(10,4)           | 14(26,4)          | 21(17,5)           | 3(7,5)            | 5(16,6)           | 8(11,4)           |
| САД, мм рт.ст.                                   | 135±13            | 141±15*           | 138±14#            | 132±9             | 136±14*           | 133±11            |
| ДАД, мм рт.ст.                                   | 85±9              | 91±9*#            | 87±9#              | 83±8              | 87±8*             | 84±8              |

Примечание – САД - систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление. \* -  $p < 0,05$  при внутригрупповом сравнении с лицами <40 лет, # -  $p < 0,05$  относительно группы сравнения.

В обеих группах обследованных средний уровень АД закономерно повышался с возрастом, имея достоверные различия между мужчинами до 40 лет и старше 40 лет по САД и ДАД внутри групп в среднем на 4-6 мм рт.ст.

При сопоставлении изучаемых групп друг с другом, выявлено, что в группе наблюдения средние значения САД и ДАД оказались выше, чем в группе сравнения ( $p=0,011$  и  $p=0,028$  соответственно). Оценка показателей с учетом возрастных категорий показала, что мужчины, вдыхающие промышленные аэрополлютанты, имеют тенденцию к более высоким цифрам АД по отношению к группе сравнения уже в возрасте до 40 лет ( $p=0,07$  по показателю САД и  $p=0,075$

по показателю ДАД). По мере увеличения возраста и стажа работы разница между группами по обоим показателям достигла уровня достоверности ( $p=0,023$  по показателю САД и  $p=0,038$  по показателю ДАД в возрастной категории старше 40 лет). При этом средние уровни САД и ДАД в группе наблюдения превышали верхний предел высокого нормального АД и соответствовали АГ I степени ( $141 \pm 14,8$  мм рт.ст. и  $90,5 \pm 9,9$  мм рт.ст. соответственно).

Более детальный анализ проведен с целью оценки распространенности АГ I и II степеней, АГ III степени являлась критерием исключения из выборки при планировании исследования. Частота выявления АГ так же имела связь с возрастом и стажем работы, увеличиваясь при переходе от возрастной категории до 40 лет к категории стажированных работников старше 40 лет в пределах одной группы. При сравнении профессиональных групп выявлено, что АГ чаще встречалась в группе мужчин, вдыхающих промышленный аэрозоль (47,5%), по отношению к группе неэкспонированных работников (32,8%),  $p=0,024$ . Среди работников младше 40 лет в группе наблюдения лица с АГ встречались несколько чаще (37,3%), чем в группе сравнения (27,5%),  $p=0,09$ . Однако в категории лиц старшего возраста разница между группами по распространенности АГ стала более ощутимой и составила 20% в пользу группы наблюдения ( $p=0,037$ ). Обращает внимание и динамика прироста лиц с АГ в группах при переходе из одной возрастной подгруппы в другую. Так, разница по частоте выявления между подгруппами до 40 лет и старше 40 лет в группе сравнения составила 12,5%, в то время как в основной группе исследуемых прирост лиц с АГ при переходе в более старшую возрастную категорию был более существенным и составил 23%.

**Избыточный вес, ожирение.** С целью оценки распространенности среди обследуемых избыточной массы тела и ожирения проведены антропометрические измерения с расчетом значения ИМТ, лица с ожирением III степени попали в группу исключения при планировании исследования. Полученные результаты продемонстрировали высокую распространенность метаболических нарушений, как в основной группе, так и в группе сравнения (Таблица 7).

Таблица 7 – Структура обследуемых в группах по величине ИМТ, абс. (% от численности группы)

| Параметры                      | Основная группа   |                   |                    | Группа сравнения  |                   |                   |
|--------------------------------|-------------------|-------------------|--------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| Возраст                        | <40 лет<br>(n=67) | ≥40 лет<br>(n=53) | в целом<br>(n=120) | <40 лет<br>(n=40) | ≥40 лет<br>(n=30) | в целом<br>(n=70) |
| ИМТ                            | 25,7[23,3; 28]    | 26,7[23; 30,3]*   | 25,5[23,1; 28,4] # | 27[25,6; 29,7]    | 27,4[24,9; 28,9]  | 27,1[25,5; 29,1]  |
| Норма, абс.(%)                 | 31(46,2)          | 22(41,5)          | 53(44,2)           | 9(22,5)           | 7(23,3)           | 16(22,9)          |
| Избыточная масса тела, абс.(%) | 29(43,3)          | 17(32,1)          | 46(38,3)           | 21(52,5)          | 17(56,7)          | 38(54,3)          |
| Ожирение, всего, абс.(%)       | 7(10,5)           | 14(26,4)<br>*     | 21(17,5)           | 10(25,0)          | 6(20,0)           | 16(22,8)          |
| I ст., абс.(%)                 | 7(10,5)           | 10(18,8)<br>*     | 17(14,2)           | 10(25,0)          | 5(16,7)           | 15(21,4)          |
| II ст., абс.(%)                | 0                 | 4(7,6)            | 4(3,3)             | 0                 | 1(3,3)            | 1(1,4)            |

Примечание: \*-  $p < 0,05$ , при внутригрупповом сравнении (с показателем исследуемых младше 40 лет) основной группы, #-  $p < 0,05$ , при межгрупповом сравнении (с соответствующим показателем группы сравнения).

В целом среднее значение ИМТ превышало норму и соответствовало избыточной массе тела в обеих группах обследованных. При этом в основной группе данный показатель был достоверно ниже, чем в группе сравнения (25,5[23,1;28,4] и 27,1[25,5;29,1] соответственно,  $p=0,026$ ). Помимо значимых различий в средних значениях, обращала на себя внимание разница в динамике изменения ИМТ в группах в зависимости от возраста. Увеличение средних значений ИМТ в группе сравнения между мужчинами младше 40 лет и от 40 лет и старше составила всего 0,4 единицы, не достигнув уровня достоверности (27[25,6;29,7] и 27,4[24,9;28,9] соответственно,  $p=0,39$ ). В основной группе разница в значении ИМТ между мужчинами младше 40 лет и более возрастными работниками составила 1,0, оказавшись статистически значимой (25,7[23,3;28] и

26,7[23;30,3] соответственно,  $p=0,05$ ). Наглядно динамика роста-весового соотношения в группах в зависимости от возраста представлена на рисунке 3.

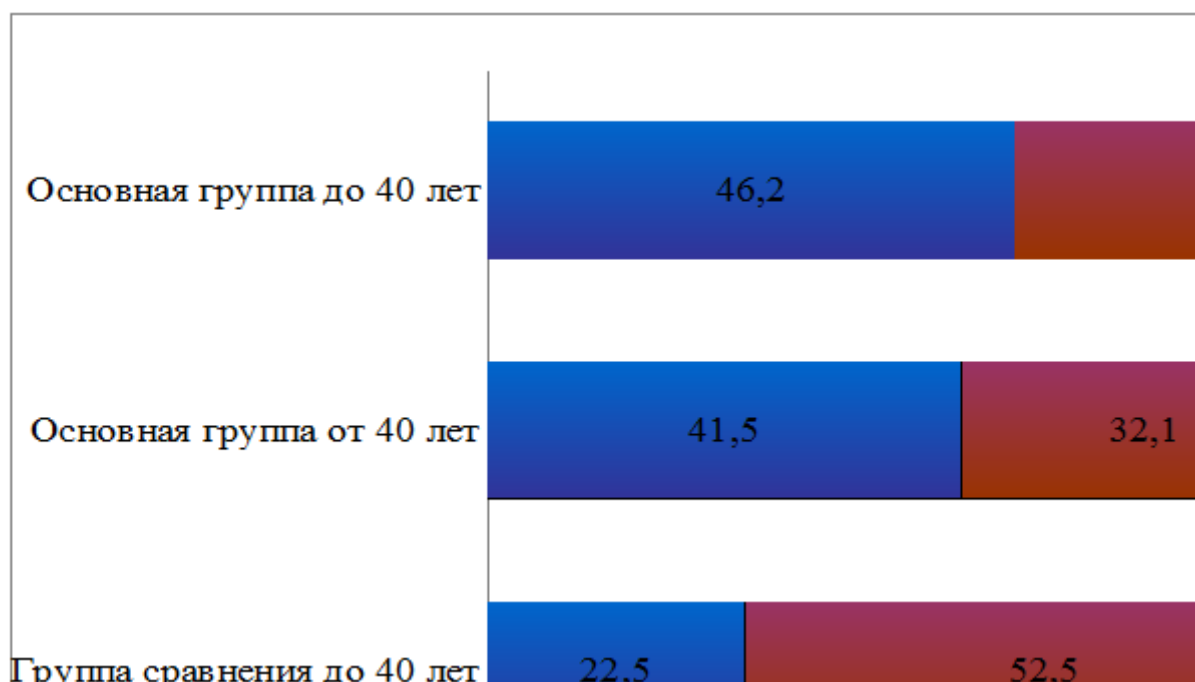


Рисунок 3 – ИМТ в группах в зависимости от возраста

В целом, группа сравнения характеризовалась большей встречаемостью избыточной массы тела и ожирения (на 16% и на 5,3 % больше в группе сравнения соответственно), не имея значимых различий по распространенности метаболических нарушений между мужчинами младше 40 лет и более возрастными работниками. В то же время в группе контактирующих с промышленными аэрозолями, среди мужчин старше 40 лет наблюдалось перераспределение лиц с метаболическими нарушениями в пользу уменьшения мужчин с избыточной массой тела и резким увеличением в 2,5 раза лиц с ожирением по сравнению с мужчинами младше 40 лет. Преобладание мужчин с нормальным ИМТ в основной группе в возрастной категории до 40 лет может быть связано с более жестким отбором при приеме на работу, различиями в условиях труда и социальном статусе, в то время как резкое увеличение лиц с избыточной массой тела и ожирением в более старшей возрастной категории этой же группы может быть вызвано метаболическими нарушениями, вследствие длительного воздействия вредных факторов.

**Курение.** Ведущим экзогенным фактором повреждения дыхательных путей, приводящее к развитию бронхообструктивных нарушений, является курение [163]. Анализ распространенности курения продемонстрировал, что в группе мужчин, занятых в условиях вдыхания промышленных аэрополлютантов доля курильщиков составила 40% (49 человек), еще 2,5% исследуемых (3 человека) являлись экс-курильщиками. В группе мужчин, не имеющих в профессиональном маршруте контакта с вредными аэрозольными факторами, курильщиков было на 11,4 % больше - активный статус курения имел каждый второй обследуемый (51,4% от группы, 36 человек) (Рисунок 4).

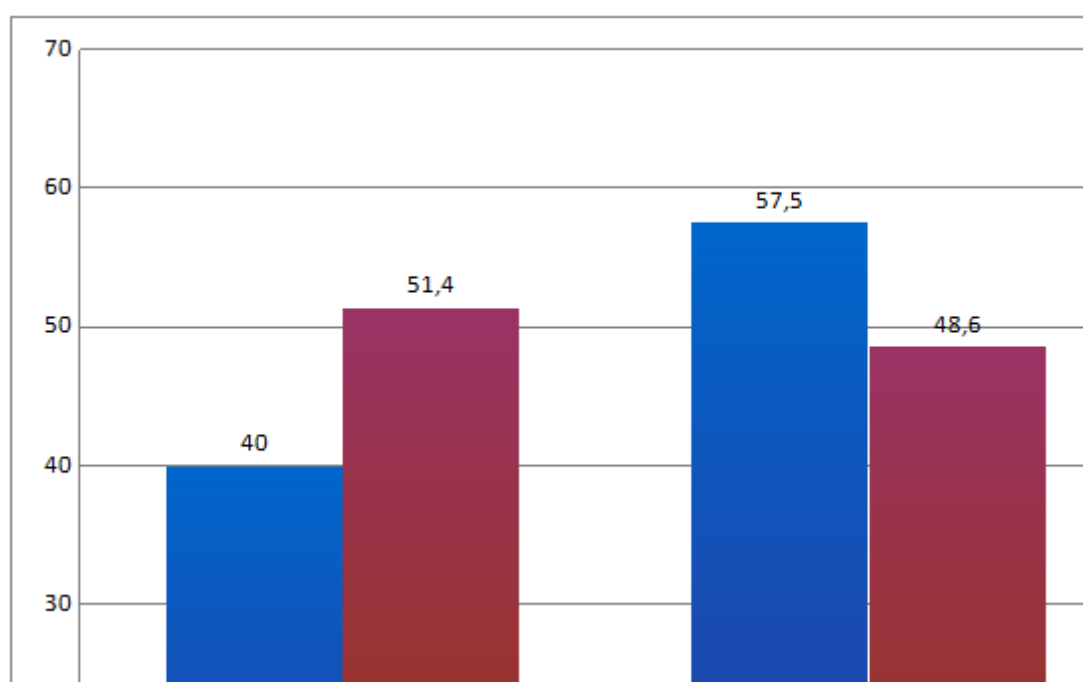


Рисунок 4 – Распределение обследуемых по статусу курения (в % от групп)

Помимо статуса курения обращали на себя внимание различия в интенсивности курения между группами (Рисунок 5).

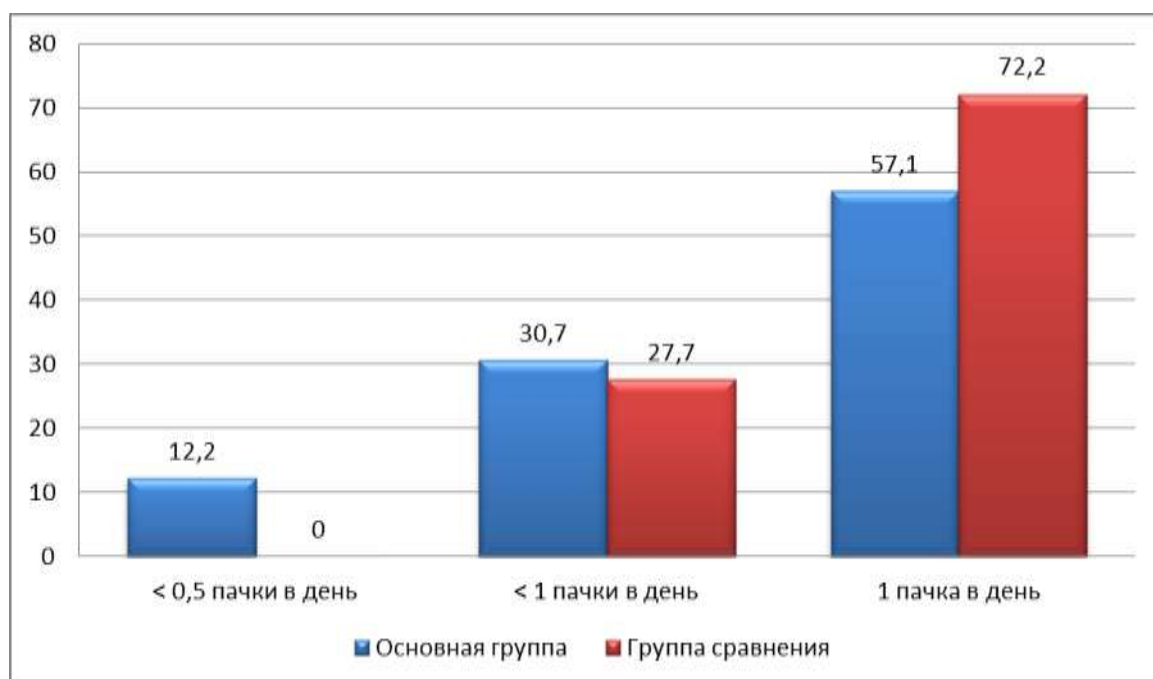


Рисунок 5 – Распространение курильщиков по интенсивности курения (в % от групп)

Более половины курильщиков обеих групп характеризовались высокой интенсивностью курения и выкуривали 1 пачку сигарет в день, однако в группе сравнения таких мужчин было на 15% больше - 57,1% (28 человек) в основной группе и 72,2% (26 человек) в группе сравнения. Остальные курильщики из основной группы выкуривали менее одной пачки, но более 10 сигарет (0,5 пачки) в 30,7% случаев (15 человек), а в 12,2% случаев – менее половины пачки в день. В группе сравнения все мужчины, выкуривающие менее 1 пачки, курили минимум 10 сигарет ежедневно, т.е. не было ни одного исследуемого, выкуривающего менее 0,5 пачки сигарет в день. В целом, 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,  $p=0,035$ ). Таким образом, помимо меньшей распространенности курения, основная группа обследуемых имела тенденцию к снижению количества выкуриваемых сигарет. Можно предположить, что работа с промышленными аэрополлютантами является фактором, который мотивирует работников воздержаться от дополнительного пагубного воздействия табака, а также побуждает к отказу от курения или уменьшению его интенсивности.

### 3.2.2. Оценка суммарного риска по шкале SCORE и шкале Рейнольдса

В соответствии с действующими рекомендациями в группах обследуемых был проведен расчет относительного риска для мужчин младше 40 лет и расчет абсолютного риска фатальных сердечно-сосудистых осложнений для лиц от 40 лет по таблицам SCORE для стран с очень высоким риском.

При распределении обследуемых мужчин по возрасту наблюдалось небольшое преобладание лиц младше 40 лет (56,4% от всего контингента обследованных, 107 человек), которые примерно одинаково распределились по процентному составу между основной группой и группой сравнения, составив 55,8% от группы (67 человек) и 57% от группы (40 человек) соответственно. Полученные данные не выявили достоверных различий по относительному риску фатальных кардиоваскулярных событий между группами, при этом 1/3 мужчин имели низкий, а 2/3 - умеренный относительный риск (Таблица 8). Основным фактором, повышающим относительный риск до уровня среднего, в обеих группах являлось курение. Ни у одного из обследуемых не наблюдалось сочетание учитываемых факторов, которое позволило бы определить относительный риск табличным методом как высокий или очень высокий. Следует отметить, что методика определения ССР по шкале SCORE для лиц моложе 40 лет не позволяет определить абсолютный кардиоваскулярный риск и может лишь продемонстрировать во сколько раз риск у данного пациента выше, чем у лиц такого же возраста и пола без провоцирующих факторов.

Таблица 8 – Уровень относительного ССР по шкале SCORE для лиц из исследуемых групп младше 40 лет

| Показатель                | Основная группа (n=67) |      | Группа сравнения (n=40) |     | Всего (n=107) |      |
|---------------------------|------------------------|------|-------------------------|-----|---------------|------|
|                           | Абс.                   | %    | Абс.                    | %   | Абс.          | %    |
| Низкий риск (<1%)         | 25                     | 37,3 | 14                      | 35  | 39            | 36,4 |
| Средний риск (1-4%)       | 42                     | 62,7 | 26                      | 65  | 68            | 63,6 |
| Высокий риск (5-9%)       | 0,0                    | 0,0  | 0,0                     | 0,0 | 0,0           | 0,0  |
| Очень высокий риск (>10%) | 0,0                    | 0,0  | 0,0                     | 0,0 | 0,0           | 0,0  |

Доля работников 40 лет и старше составила 44,2% (53 человека) от основной группы и 43% (30 человек) от группы сравнения, всего 43,6% (83 человека) из общего числа обследуемых. При определении абсолютного риска кардиоваскулярных событий у более возрастных лиц выявлены различия между группами по некоторым параметрам (Таблица 9).

Таблица 9 – Уровень абсолютного ССР по шкале SCORE у обследованных лиц в возрасте 40 лет и старше

| Параметры                 | Основная группа (n=53) |     | Группа сравнения (n=30) |     | Всего (n=83) |      |
|---------------------------|------------------------|-----|-------------------------|-----|--------------|------|
|                           | Абс.                   | %   | Абс.                    | %   | Абс.         | %    |
| Низкий риск (<1%)         | 27                     | 51* | 18                      | 60  | 45           | 54,2 |
| Средний риск (1-4%)       | 16                     | 30  | 9                       | 30  | 25           | 30,1 |
| Высокий риск (5-9%)       | 10                     | 19* | 3                       | 10  | 13           | 15,7 |
| Очень высокий риск (>10%) | 0,0                    | 0,0 | 0,0                     | 0,0 | 0,0          | 0,0  |

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

Более чем у двух третей обследованных в обеих группах показатели, полученные при оценке абсолютного риска по шкале SCORE, соответствовали умеренным значениям, не имея достоверных различий между группами. Так, средний риск (1-4%) имели 73,6% работников в основной группе и 76,6% работников в группе сравнения. Однако оставшиеся респонденты распределились в пользу преобладания лиц с высоким риском в группе контактных рабочих и низким риском в группе работников, не имеющих респираторного контакта с промышленными аэрополлютантами. В основной группе обследуемых лица с высоким ССР встречались в 1,8 раза чаще, а с низким ССР – в 1,9 раза реже, чем в группе сравнения (13,4%/7,5% и 18,9%/10% соответственно). Следует отметить, что в обеих группах обследуемых, при попадании в категорию высокого риска значения расчетного ССР стремились к минимальным для градации высоко риска и не превышали 6% из диапазона от 5 до 9%. Категория очень высокого риска по шкале SCORE отсутствовала в обеих группах обследуемых.

Для получения более детального представления о формировании кардиоваскулярного риска проведен расчет ССР с помощью специализированного калькулятора Рейнольдса, в котором помимо показателей таблицы SCORE учитываются уровни липопротеинов высокой плотности, С-реактивного белка, наличие инфаркта миокарда в анамнезе у ближайших родственников (отец, мать) до 60 лет.

С целью оценки чувствительности шкалы Рейнольдса по сравнению с оценкой ССР по шкале SCORE основная группа и группа сравнения были подразделены на подгруппы до 40 лет и старше 40 лет. В отличие от определения относительного риска по шкале SCORE, шкала Рейнольдса позволяет определить индивидуальный кардиоваскулярный риск у лиц младше 40 лет. Полученные результаты представлены в таблице 10.

Таблица 10 – Структура кардиоваскулярного риска по шкале Рейнольдса в обследуемых группах среди лиц до 40 лет

| Показатель                      | Основная группа (n=67) |       | Группа сравнения (n=40) |      | Всего (n=107) |      |
|---------------------------------|------------------------|-------|-------------------------|------|---------------|------|
|                                 | Абс.                   | %     | Абс.                    | %    | Абс.          | %    |
| Низкий риск (<5 баллов)         | 32                     | 47,8  | 22                      | 55   | 54            | 50,4 |
| Средний риск (5-10 баллов)      | 25                     | 37,3  | 17                      | 42,5 | 42            | 39,3 |
| Высокий риск (10-20 баллов)     | 10                     | 14,9* | 1                       | 2,5  | 11            | 10,3 |
| Очень высокий риск (>20 баллов) | 0,0                    | 0,0   | 0,0                     | 0,0  | 0,0           | 0,0  |

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

Среди контактных лиц в группу низкого риска попало менее половины обследованных, а более трети респондентов (37,3%) относились к градации среднего риска. Обращает внимание, что уже в возрасте до 40 лет почти 15% мужчин основной группы имели высокий кардиоваскулярный риск. Среди лиц, не имеющих контакта с промышленными аэрополлютантами, наиболее распространенной оказалась градация низкого риска, составляющая более

половины от численности группы (55%). Более чем на 5% по сравнению с основной группой было увеличено представительство градации среднего риска, которое увеличивалось за счет меньшего наполнения группы высокого риска, в которую попал только один обследованный.

При оценке кардиоваскулярного риска по шкале Рейнольдса у лиц старше 40 лет различия между группами усугубились и стали достоверными в каждой градации ССР.

Таблица 11 – Структура кардиоваскулярного риска по шкале Рейнольдса в обследуемых группах среди лиц старше 40 лет

| Показатель                      | Основная группа (n=53) |       | Группа сравнения (n=30) |      | Всего (n=83) |      |
|---------------------------------|------------------------|-------|-------------------------|------|--------------|------|
|                                 | Абс.                   | %     | Абс.                    | %    | Абс.         | %    |
| Низкий риск (<5 баллов)         | 13                     | 23,8* | 12                      | 40,0 | 25           | 30,1 |
| Средний риск (5-10 баллов)      | 10                     | 19,0* | 12                      | 40,0 | 22           | 26,5 |
| Высокий риск (10-20 баллов)     | 22                     | 42,0* | 4                       | 13,3 | 26           | 31,3 |
| Очень высокий риск (>20 баллов) | 8                      | 14,3* | 2                       | 6,7  | 10           | 12,1 |

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

Из таблицы 11 видно, что более половины обследуемых основной группы имели кардиоваскулярный риск выше среднего, в то время как в группе сравнения риск выше среднего имел только каждый пятый мужчина. При этом в группе мужчин, не имеющих контакта с промышленными аэрополлутантами, количество лиц с низким кардиоваскулярным риском в почти 2 раза превышало соответствующий показатель основной группы (40,0% и 23,8% соответственно), такое же соотношение наблюдалось и среди лиц со средним кардиоваскулярным риском (40,0% и 19,0% соответственно). Среди контактных мужчин самой многочисленной оказалась категория высокого ССР, количество лиц в которой более чем в три раза превышало показатель группы сравнения (42,0% и 13,3% соответственно). Обращает внимание, что в возрасте после 40 лет в обеих группах

появились лица с очень высоким кардиоваскулярным риском, однако в основной группе обследуемых их было в два раза больше, чем в группе сравнения (14,3% и 6,7% соответственно).

Следует отметить, что при сравнении оценки ССР по шкале SCORE и при помощи калькулятора Рейнольдса, последний продемонстрировал большую чувствительность для высокого и очень высокого кардиоваскулярного риска в обеих группах обследуемых. Сравнительная характеристика полученных результатов для всей когорты обследуемых представлена на рисунке 6.

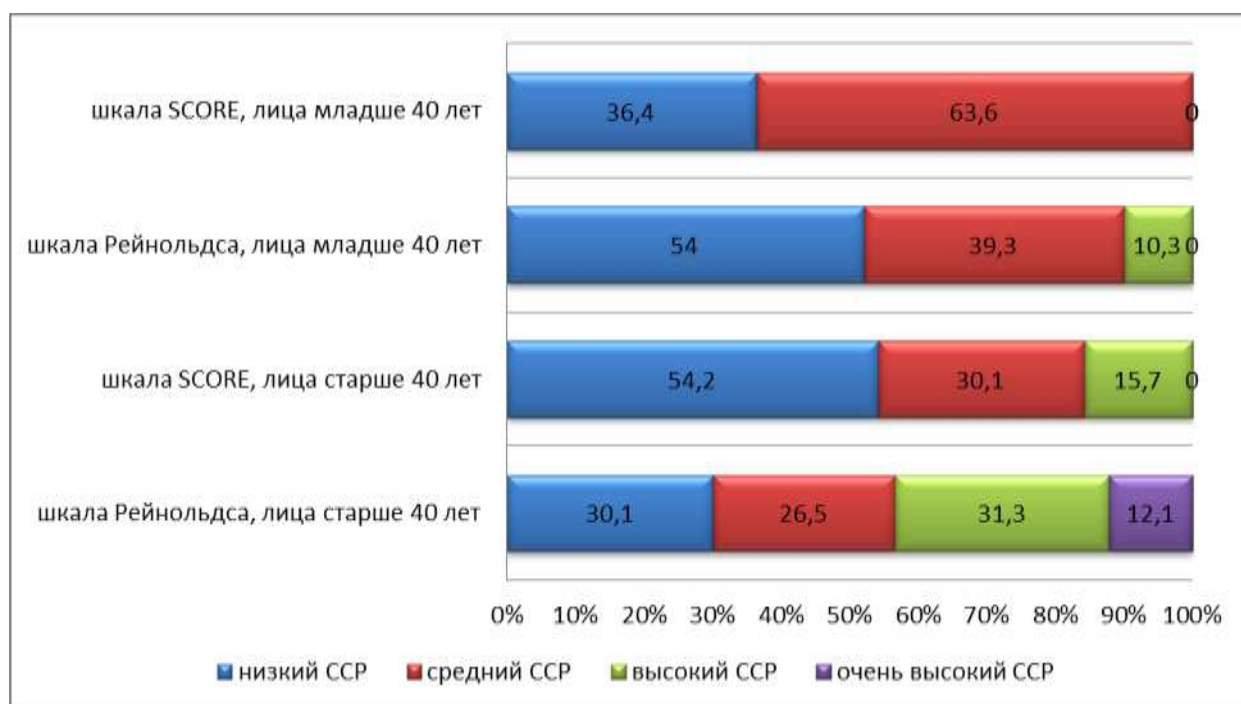


Рисунок 6 – Сравнительная характеристика результатов определения ССР по шкале SCORE и шкале Рейнольдса

### 3.3. Показатели жесткости сосудистой стенки

Концепция высокого кардиоваскулярного риска подразумевает не только совершенствование методов его оценки, но и разработку подходов к донозологической диагностике ССЗ. В связи с этим большое внимание исследователей привлекает концепция раннего сосудистого старения, позволяющая выявить лиц с высоким риском развития ССР при помощи измерения жесткости сосудистой стенки, которое в настоящий момент можно

осуществить высокоточными не инвазивными способами. Параметры жесткости сосудистой стенки методом объемной сфигмографии были изучены у всех обследуемых основной группы (n=120) и группы сравнения (n=70). Анализ полученных результатов продемонстрировал достоверные различия по основным показателям объемной сфигмографии между группами (таблица 12).

Таблица 12 – Средние значения показателей объемной сфигмографии в исследуемых группах, (M±σ или Me [Q25; Q75])

| Показатель | Основная группа<br>(n=120) | Группа сравнения<br>(n=70) | Уровень p |
|------------|----------------------------|----------------------------|-----------|
| R-CAVI     | 7,2±1,4                    | 6,6±0,95                   | 0,0002    |
| L-CAVI     | 7,1±1,1                    | 6,5±0,95                   | 0,0002    |
| R-tb, мс   | 90±12,1                    | 97±11,5                    | 0,0001    |
| L-tb, мс   | 88±13,1                    | 94±10,1                    | 0,018     |
| R-tba,мс   | 98±13,3                    | 101,5±12,2                 | 0,011     |
| L-tba,мс   | 96,7[90;105]               | 101,5[93;110]              | 0,017     |
| RB-UT,мс   | 142[101,5;189]             | 127[101;138]               | 0,046     |
| LB-UT,мс   | 145,8[106;188]             | 134[104,5;155,5]           | 0,12      |
| RA-UT,мс   | 145,5[133;157]             | 145,5[134;157]             | 0,97      |
| LA-UT,мс   | 145[135;154]               | 145,9[136;156]             | 0,66      |
| AI         | 0,92±0,18                  | 0,845±0,16                 | 0,013     |
| PEP,мс     | 94±17,4                    | 90±12,9                    | 0,011     |
| ET,мс      | 299±22,7                   | 302±21,1                   | 0,07      |
| PEP/ET     | 0,33±0,06                  | 0,3±0,04                   | 0,002     |

Примечание: tb-время передачи пульсовой волны от области аортального клапана до середины манжеты на плече (R-справа, L-слева), tba-время прохождения пульсовой волны от сердца до лодыжки (R-справа, L-слева), UT-время подъема пульсовой волны (RB-правое плечо, LB-левое плечо, RA-правая голень, LA-левая голень), AI-индекс аугментации, PEP-время напряжения, ET-время изгнания.

В целом, средние значения R-CAVI и L-CAVI не выходили за пределы условной нормы (8,0) в обеих группах, однако в группе лиц, вдыхающих

промышленные аэрозоли, данный индекс превышал уровень группы сравнения на 9% и справа и слева.

Повышение сердечно-лодыжечного сосудистого индекса в основной группе обследуемых было обусловлено значимыми различиями между группами практически по всем показателям сфигмограммы, на основе которых он рассчитывается. Проявления кардиоваскулярных изменений контактных работников отражались в изменении скоростных показателей, характеризующих пульсовые волны.

Медианы времени подъема волны (UT) на четырех конечностях не выходили за верхний референсный предел, однако подъем пульсовой волны на верхних конечностях у лиц основной группы в большинстве случаев был более отлогим, что привело к достоверному увеличению UT на левом и правом плечах, разрыв с группой сравнения составил более 10 мс. Данные изменения свидетельствуют о снижении эластичности магистральных сосудов в основной группе обследуемых. Время подъема пульсовой волны на нижних конечностях не выходило за пределы нормы и не имело достоверных различий между группами. Известно, что увеличение расстояния между точкой начала подъема пульсовой волны, регистрируемой на плечах и голеньях, до пика этой волны и повышение UT до 180 мс свидетельствует не только о повышении артериальной жесткости, но и о высокой вероятности стеноза магистральных артерий. Более детальный анализ UT показал, что в основной группе время подъема пульсовой волны, превышающее норму хотя бы на одной конечности, фиксировалось у каждого третьего обследуемого (43 человека – 35,8%), в то время как в группе сравнения только у каждого пятого (15 человек – 21,4%).

О снижении эластичности магистральных сосудов у мужчин основной группы свидетельствовало достоверное снижение времени передачи пульсовой волны от области аортального клапана до середины манжеты на плече (tb) и времени прохождения пульсовой волны от сердца до лодыжки (tba). Разница между группами по показателю R/L-tb, измеряемому от тона закрытия аортального клапана до зазубрины плечевой пульсовой волны справа и слева,

составила в среднем 6-7 мс, а по показателю R/L-tba, измеряемого от начала прироста плечевого пульса до начала прироста лодыжечного пульса справа и слева, составила в среднем 3-4 мс. Уменьшение времени движения пульсовых волн свидетельствует о нарушении демпфирующей функции артерий в результате снижения их растяжимости и как следствие - увеличения скорости распространения пульсовых волн. Такие изменения в свою очередь приводят к возвращению основной отраженной волны к основанию аорты во время систолы и увеличению нагрузки на левый желудочек.

Увеличение ригидности сосудистой стенки у работников, вдыхающих аэрополлютанты, в сравнении с неконтактными рабочими определялось так же по достоверному увеличению у них индекса прироста (AI), которое составило 8% по отношению к группе сравнения ( $0,92 \pm 0,18$  и  $0,845 \pm 0,16$  соответственно,  $p=0,013$ ).

Помимо скоростных показателей, отражающих эластические свойства артериальной стенки, достоверные различия между группами фиксировались по показателям, косвенно характеризующим состояние миокарда. Так, достоверное увеличение в основной группе обследуемых относительно группы сравнения среднего значения времени напряжения (PER), представляющего собой время между началом зубца Q на ЭКГ и II тоном на ФКГ, на 4 мс ( $94 \pm 17,4$  мс и  $90 \pm 12,9$  мс соответственно,  $p=0,011$ ) и достоверное увеличение коэффициента Вайсслера PER/ET ( $0,33 \pm 0,06$  и  $0,3 \pm 0,04$  соответственно,  $p=0,0002$ ), могут свидетельствовать о нарушении сократимости миокарда левого желудочка и снижении его систолической функции.

Более тщательная оценка показателей объемной сфигмографии была проведена с целью выявления лиц, имеющих синдром раннего сосудистого старения (Early Vascular Aging - EVA-синдром). Согласно современным представлениям, EVA проявляется снижением эластичности магистральных сосудов и является достоверным маркером высокого кардиоваскулярного риска [152, 153, 179]. Для выявления лиц с признаками EVA-синдрома был проведен анализ внутри групп, уровень R-CAVI и L-CAVI был сопоставлен с условной возрастной нормой для каждого работника. Учитывались лица, у которых хотя бы

один из индексов превышал норматив (у абсолютного большинства CAVI справа и слева был сопоставим, клинически значимые различия встречались лишь у единичных больных). Распространенность EVA среди обследуемых по индексу CAVI представлена на рисунке 7.

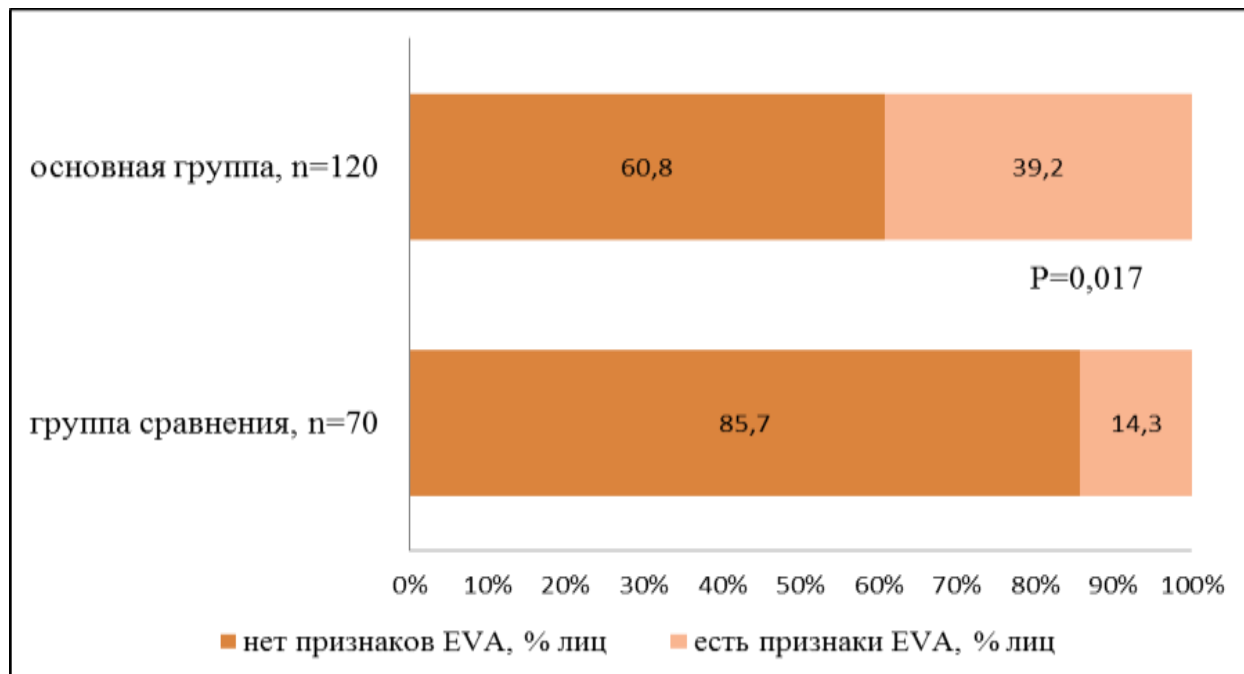


Рисунок 7 – Распространенность EVA по данным CAVI

Группа мужчин, имеющих респираторный контакт с промышленными аэрозолями, характеризовалась высокой распространенностью EVA, выявленному у 39,2% обследуемых (47 человек), что более чем в 2,5 раза превышало показатель группы сравнения. Распространенность EVA-синдрома по данным CAVI индекса у неконтактных работников составила 14,3% (10 человек), не превышая средние популяционные показатели [3, 60]. При оценке расчетного возраста в группу лиц с EVA включались пациенты, у которых расчетный возраст превышал паспортный на 4 года и более. Распространенность EVA по расчетному возрасту представлена на рисунке 8.

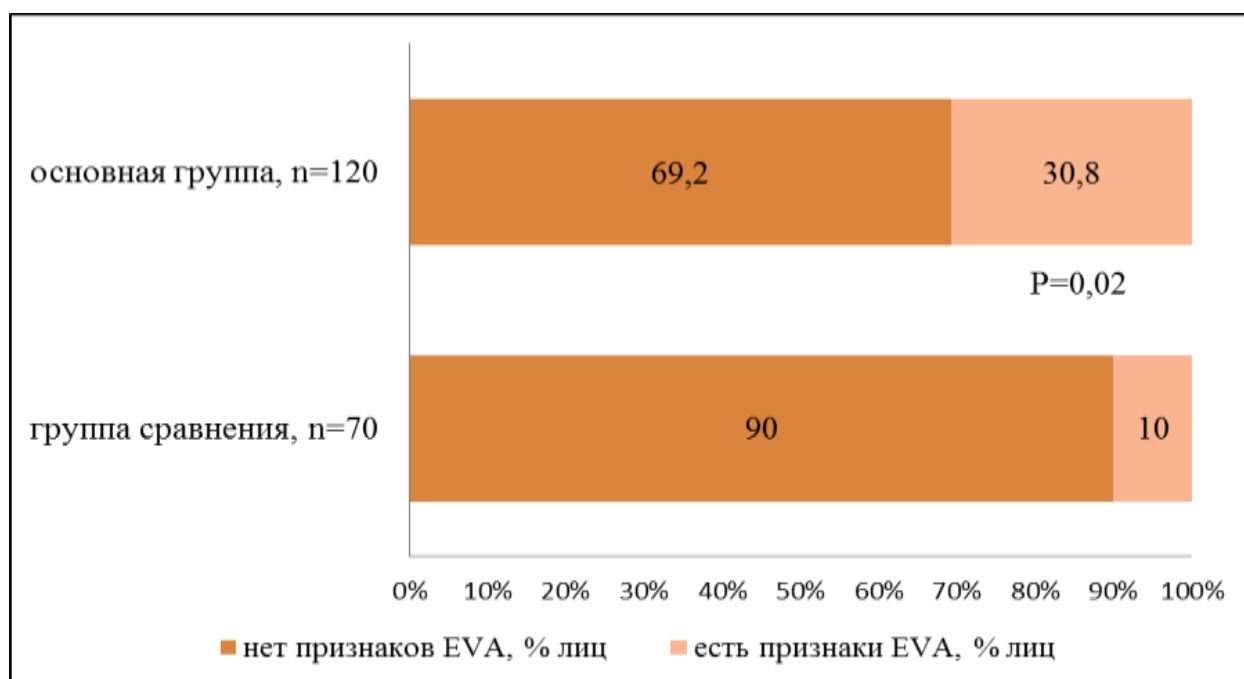


Рисунок 8 – Распространенность EVA по данным расчетного возраста

По данным расчетного сосудистого возраста раннее сосудистое старение было выявлено у 30,8% лиц (37 человек) основной группы и у 10 % лиц (7 человек) группы сравнения. Небольшое снижение чувствительности расчетного возраста по сравнению с CAVI объясняется тем, что данный параметр представляется в виде 4-летнего интервала, поэтому лица с незначительным снижением эластичности сосудистой стенки попадают в свою возрастную категорию. Различия между группами по частоте встречаемости EVA-синдрома были достоверны как при выявлении по индексу CAVI, так и по расчетному возрасту ( $p=0,017$ , и  $p=0,02$  соответственно).

С целью дифференцировки влияния возраста и стажа работы на развитие EVA-синдрома, была проведена оценка показателей артериальной жесткости, расчетного сосудистого возраста и распространенности лиц с признаками EVA в трех возрастных категориях (таблица 13). С учетом того, что достоверных различий между R-CAVI и L-CAVI выявлено не было, в дальнейшем для удобства расчетов использовался индекс R-CAVI (далее CAVI).

Таблица 13 – Показатели объемной сфигмографии в разных 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         | 0,96 $\pm$ 0,17        | 0,91 $\pm$ 0,17#        | 1,01 $\pm$ 0,19        | 0,93 $\pm$ 0,17*        |
| PER,мс                            | 90 $\pm$ 14            | 87 $\pm$ 14             | 95 $\pm$ 18            | 90 $\pm$ 11             | 98 $\pm$ 19            | 92 $\pm$ 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**       |
| расчетный возраст, лет            | 29[26,5;34]            | 29[26,5;32]             | 42,5[39;49]            | 39[34;44]#              | 55[44;60]              | 49,5[43,5;55]*          |
| EVA,% лиц по CAVI                 | 15                     | 11,5                    | 43,4                   | 18,5##                  | 70,5                   | 35,2**                  |
| EVA, % лиц по расчетному возрасту | 12,5                   | 7,7                     | 39,1                   | 14,8#                   | 41,1                   | 23,6*                   |

Примечание: AI-индекс аугментации, PER-время напряжения, ET-время изгнания, EVA-синдром раннего сосудистого старения; достоверность различий показателей в сравниваемых группах: # -  $p < 0,05$ , ## -  $p < 0,01$  – сравнение с основной группой от 35 до 45 лет, \* -  $p < 0,05$ , \*\* -  $p < 0,01$  – сравнение с основной группой старше 45 лет

Обследуемые распределились по возрастным категориям относительно равномерно в обеих группах. В возрастную категорию до 35 лет попало 33,3% лиц (40 человек) в основной группе и 37,1% (26 человек) в группе сравнения. Самой представительной оказалось возрастная категория от 35 до 45 лет, в которую попали 38,3% (46 человек) основной группы и 38,5% (27 человек) группы сравнения. В старшую возрастную группу были распределены менее трети мужчин, как в основной группе, так и в группе сравнения (28,3% - 34 человека и 24,3% - 17 человек соответственно). Значимых различий по процентному наполнению групп выявлено не было. Сформированные группы значимо не различались между собой по среднему возрасту и стажу работы ни в одной из возрастных категорий.

Как видно из таблицы 13, с возрастом происходило увеличение средних значений показателей CAVI, расчетного возраста обследуемых, а также процента лиц с EVA-синдромом как в основной группе, так и в группе сравнения. Однако, работа в условиях вдыхания промышленных аэрозолей приводила к увеличению темпов прироста CAVI с возрастом. Так, средний уровень CAVI в основной группе обследуемых в возрасте от 35 до 45 лет увеличился по сравнению с категорией до 35 лет на 13,5%, а в возрастной категории старше 45 лет - на 22,7%. В группе лиц, не имеющих контакта с аэрозолями, темпы прироста составили 8,2% и 15,3%, соответственно.

В возрастной категории до 35 лет стаж работы составлял около 10 лет, при этом имела тенденция к небольшому увеличению CAVI относительно группы сравнения, не достигающая уровня достоверности ( $6,3 \pm 0,54$  и  $6,1 \pm 0,6$  соответственно,  $p=0,067$ ). В возрастной категории от 35 до 45 лет разница в жесткости сосудистой стенки между группами стала достоверной ( $p=0,035$ ), стаж работы у лиц данных подгрупп составлял более 10 лет. В наиболее старшей возрастной категории, стаж работы в которой составлял более 25 лет, наблюдалось сохранение разницы между группами по уровню CAVI в пользу его

увеличения у мужчин, вдыхающих аэрополлютанты, с повышением ее достоверности ( $p=0,001$ ).

Влияние длительного респираторного контакта с промышленными аэрополлютантами на ускорение сосудистого старения подтверждалось данными расчетного возраста, который не имел достоверных различий между группами в категории до 35 лет ( $p=0,16$ ) и был достоверно выше у лиц основной группы в категориях от 35 до 45 лет и старше 45 лет ( $p=0,049$  и  $p=0,032$  соответственно).

Распространенность EVA-синдрома при стаже работы менее 10 лет не имела достоверных различий между группами при определении по индексу CAVI ( $p=0,15$ ). В возрастной категории от 35 до 45 лет количество лиц с EVA-синдромом значимо увеличивалось в обеих группах, однако в основной группе их было в 2,3 раза больше, чем в группе сравнения (43,4% от численности группы - 20 человек и 18,5% от численности - 5 человек, соответственно,  $p=0,017$ ). В самой старшей возрастной категории группы сравнения число лиц, демонстрирующих высокую сосудистую ригидность, значительно увеличилось по отношению к средней возрастной категории этой же группы и превысило одну треть (35,2%). Такое увеличение лиц, имеющих диагностические критерии EVA, может быть связано как с возрастными изменениями сосудистой стенки, так и усилением влияния традиционных факторов риска с возрастом. В то же время, основная группа обследуемых демонстрировала более высокие темпы развития артериальной ригидности – количество лиц с EVA-синдромом в старшей возрастной категории этой группы в 2 раза превышало показатель групп сравнения и составило 70,5% ( $p=0,024$ ). При использовании в качестве диагностического критерия расчетного сосудистого возраста, распространенность EVA-синдрома во всех возрастных категориях была несколько ниже, чем при использовании индекса CAVI, при этом соотношения между группами по проценту лиц с высокой сосудистой жесткостью были идентичными.

### 3.4. Оценка этиологического вклада аэрополлютантов в развитие артериальной ригидности

С целью изучения вклада вдыхания поллютантов в развитие артериальной ригидности рассчитан риск повышения индекса CAVI в зависимости от наличия/отсутствия респираторного контакта с производственным аэрозолем с помощью четырехпольных таблиц (2\*2) (таблица 14).

Таблица 14 – Степень профессиональной обусловленности повышения индекса CAVI в зависимости от стажа работы

| показатель              | стаж работы до 10 лет | стаж работы 10-20 лет | стаж работы больше 20 лет | всего              |
|-------------------------|-----------------------|-----------------------|---------------------------|--------------------|
| EER                     | 15,0                  | 43,5                  | 70,6                      | 39,2               |
| CER                     | 11,5                  | 18,5                  | 35,3                      | 14,3               |
| RR (95% CI)             | 1,3<br>(0,35-4,74)    | 2,34<br>(0,99-5,5)    | 2,0<br>(1,01-3,94)        | 2,74<br>(1,48-5,1) |
| OR                      | 1,3<br>(0,49-4,43)    | 3,38<br>(1,1-6,43)    | 4,4<br>(1,13-6,92)        | 3,86<br>(1,15-6,2) |
| EF, %                   | 31,3                  | 57,2                  | 50                        | 63,5               |
| степень обусловленности | малая                 | высокая               | средняя                   | высокая            |
| $\chi^2$                | 0,32                  | 4,7                   | 5,82                      | 13,03              |
| уровень p               | 0,68                  | <b>0,03</b>           | <b>0,015</b>              | <b>0,04</b>        |

Примечание: EER – абсолютный риск в основной группе, CER – абсолютный риск группы сравнения; RR – относительный риск, 95% CI – доверительный интервал, OR – отношение шансов, EF – этиологическая доля,  $\chi^2$  – критерий Хи-квадрат.

В целом у мужчин, вдыхающих аэрополлютанты, атрибутивный риск повышения индекса CAVI был выше на 24,9% (RR=2,74; 95% CI=1,48-5,1), а EF составила 63,5%. Сила связи позволяла констатировать высокую степень профессиональной обусловленности повышения сосудистой жесткости.

При разделении изучаемых групп в зависимости от стажа работы степень влияния промышленного аэрозоля на развитие раннего сосудистого старения отличалась. При стаже работы во вредных условиях менее 10 лет атрибутивный риск увеличения CAVI был выше на 3,5% (RR=1,3; 95% CI=0,35-4,74), а EF была на уровне 31,3%, позволяя считать профессиональную обусловленность

несущественной. При стаже работы от 10 до 20 лет вдыхание производственного аэрозоля увеличивало атрибутивный риск на 25% ( $OR=3,38$ ;  $p=0,03$ ), а этиологическую долю до 57,2%, что отражает высокую профессиональную обусловленность и очевидно связано с увеличением длительности воздействия вредного фактора. При стаже работы более 20 лет, атрибутивный риск был выше на 35,3% ( $OR=4,4$ ;  $p=0,015$ ), этиологическая доля составила 50%, т.е. была меньше, чем в группе средне-стажированных работников и демонстрировала среднюю профессиональную обусловленность сосудистой ригидности, что можно объяснить растущим вкладом возрастных изменений.

### **3.5. Особенности липидного обмена работников, вдыхающих аэрополлютанты**

Воздействие промышленных аэрополлютантов на организм работников, занятых во вредных условиях, подвергается всестороннему изучению, однако в фокус внимания исследователей в основном попадают вентиляционные нарушения и легочная патология. В то же время известно, что токсическое воздействие вдыхаемых аэрозолей сложного состава оказывает политропное влияние на организм и способно приводить к различным нарушениям обмена веществ, в том числе расстройствам липидного обмена [39, 40]. С целью выявления особенностей липидного обмена на фоне вдыхания аэрополлютантов, дополнительно проведен анализ показателей ЛПНП, ЛПВП, ТГ в обеих группах обследуемых. Так же проведен расчет коэффициента атерогенности (КА). КА рассчитывался по формуле:

$$КА = (ОХС - ЛПВП) / ЛПВП \quad (8)$$

Анализ КА основывался на следующих показателях: норма – КА менее 3,0; умеренная вероятность развития атеросклероза – КА 3,0-4,0; высокая вероятность развития атеросклероза – КА 4,0-6,0; крайне высокая вероятность развития атеросклероза – КА более 6,0. Результаты расчетов представлены в таблице 15.

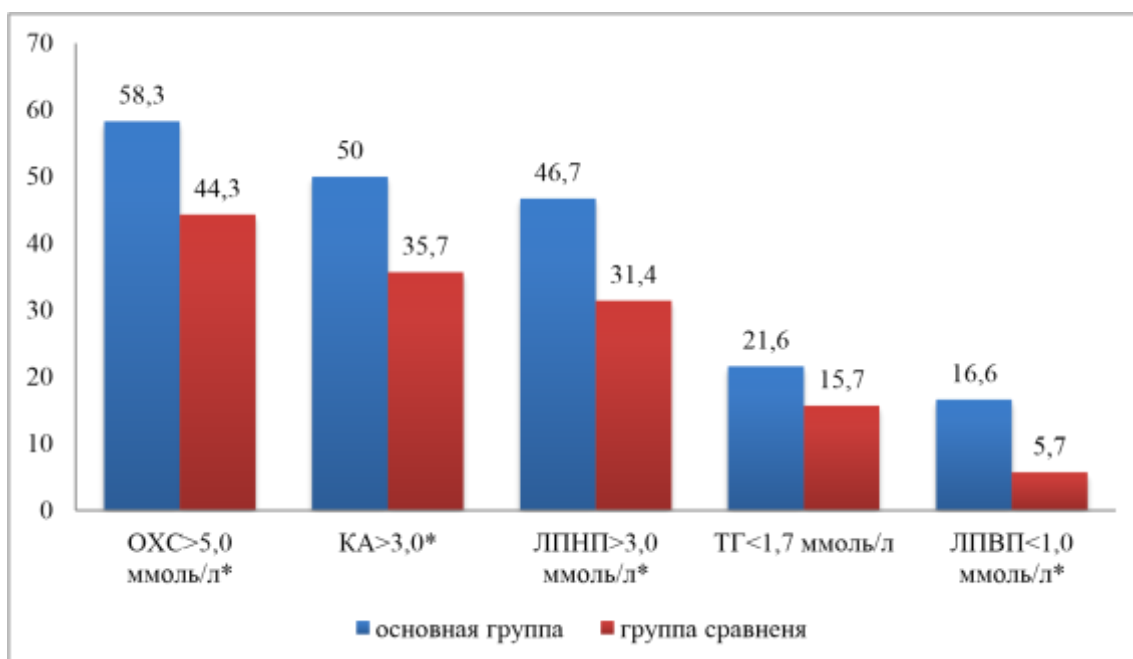
Таблица 15 – Показатели липидного обмена в исследуемых группах,  $M \pm Sd$ 

| Параметр      | Основная группа<br>(n=120) | Группа сравнения<br>(n=70) | Уровень p |
|---------------|----------------------------|----------------------------|-----------|
| ОХС, ммоль/л  | 5,4 $\pm$ 1,2              | 4,9 $\pm$ 1,0              | 0,049     |
| ЛПВП, ммоль/л | 1,44 $\pm$ 0,52            | 1,57 $\pm$ 0,68            | 0,037     |
| ЛПНП, ммоль/л | 3,0 $\pm$ 1,1              | 2,6 $\pm$ 0,94             | 0,015     |
| ТГ, ммоль/л   | 1,29 $\pm$ 0,82            | 1,2 $\pm$ 0,67             | 0,13      |
| КА            | 3,2 $\pm$ 1,5              | 2,6 $\pm$ 1,1              | 0,001     |

Респираторный контакт с промышленными аэрополлютантами сопровождался значимыми отклонениями практически всех показателей липидограммы относительно группы неэкспонированных лиц. Среднее значение ОХС в основной группе выходило за верхний предел референсного интервала и соответствовало умеренной гиперхолестеринемии (5,4 $\pm$ 1,2 ммоль/л), в то время как среднее значение группы сравнения находилось на верхней границе нормы, не превышая ее (4,9 $\pm$ 1,0 ммоль/л),  $p=0,049$ . Уровень ЛПВП соответствовал норме в обеих группах исследуемых, однако в группе наблюдения был на 8,3% ниже (1,44 $\pm$ 0,52 ммоль/л и 1,57 $\pm$ 0,68 ммоль/л,  $p=0,037$ ). Так же липидный обмен в основной группе обследуемых характеризовался значимо большим уровнем ЛПНП, который соответствовал верхней границе нормы и на 13,4% превышал показатели группы сравнения (3,0 $\pm$ 1,1 ммоль/л и 2,6 $\pm$ 0,94 ммоль/л соответственно,  $p=0,015$ ). Среднее значение ТГ в группе лиц, вдыхающих промышленные аэрополлютанты, было несколько выше, чем в группе сравнения, не достигая уровня достоверности и не превышая норму (1,29 $\pm$ 0,82 ммоль/л и 1,2 $\pm$ 0,67 ммоль/л,  $p=0,13$ ).

Наибольшая степень достоверности в показателях липидного обмена была выявлена при его комплексной оценке методом расчета КА. Среднее значение КА в группе наблюдения находилось в диапазоне умеренного риска и на 22% превышало показатель группы сравнения, соответствующий норме (3,2 $\pm$ 1,5 и 2,6 $\pm$ 1,1 усл.ед. соответственно,  $p=0,001$ ).

Кроме того, привлекают внимание различия между группами по частоте выявления отклонений исследуемых показателей холестерина обмена от референсных значений (рисунок 9). Наиболее частым нарушением липидного обмена в обеих группах стало повышение уровня ОХС, при этом доля лиц с высоким ОХС в группе экспонированных работников была на 14% больше, чем в группе сравнения (70 человек – 58,3% и 31 человек – 44,3% соответственно,  $p=0,035$ ).



Примечание: \* - достоверные различия между группами ( $p < 0,05$ )

Рисунок 9 – Распространенность липидных нарушений в группах (% лиц)

Доля лиц с высоким уровнем ЛПНП в основной группе была на 15,3% выше, чем в группе сравнения (56 человек – 46,7% и 22 человека 31,4% соответственно,  $p=0,02$ ). Повышенные значения ТГ в основной группе встречался несколько чаще относительно группы неэкспонированных работников, однако полученные различия не достигали уровня достоверности (26 человек – 21,6% и 11 человек – 15,7% соответственно,  $p=0,16$ ). Наименее распространенным нарушением было снижение уровня ЛПВП, при этом в группе наблюдения оно встречалось в три раза чаще, чем в группе сравнения (20 человек – 16,7% и 4

человека – 5,7% соответственно,  $p=0,014$ ). Дисбаланс липидных фракций приводил к повышению КА выше референсного предела у половины обследуемых группы наблюдения (60 человек – 50%), в то время как в группе сравнения высокий КА встречался у трети мужчин (2 человек – 35,7%),  $p=0,03$ .

Единственным регламентированным показателем липидного обмена при проведении периодических медицинских осмотров работающего населения является ОХС. Однако тщательный анализ липидного профиля продемонстрировал, что в обеих изучаемых группах среди лиц, у которых уровень ОХС не превышает референсный предел, встречаются мужчины, имеющие отклонения других показателей. Полученные данные позволяют констатировать целесообразность введения в стандарты обследования лиц трудоспособного возраста расширенного липидного профиля.

### **3.6. Особенности иммунного статуса, цитокинового профиля, кардиоспецифических маркеров и показателей эндотелиальной дисфункции у работников, занятых в условиях вдыхания аэрополлютантов**

Известно, что в патологический процесс изменения структуры сосудов вовлечены большое количество факторов, среди которых немаловажная роль принадлежит воспалению [1,160,186]. Для уточнения особенностей иммунных показателей и цитокинового профиля у работников, подвергающихся воздействию загрязненной воздушной среды, в обеих группах обследуемых проведено определение сывороточных концентраций IgA, IgG, ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ФНО $\alpha$ , вчСРБ. Результаты определения лабораторных показателей представлены в таблице 16.

Таблица 16 – Сравнительная оценка иммунных показателей у работников в условиях воздействия промышленных аэрозолей, Ме [Q25; Q75]

| Показатель           | Основная группа<br>(n=120) | Группа сравнения<br>(n=70) | 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-1 $\beta$ , пг/мл | 0[0;0]                     | 0[0;0]                     | –         |
| 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 $\alpha$ , 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     |

Анализ иммунных показателей в изучаемых группах выявил, что у работающих в условиях воздействия промышленных аэрозолей наблюдается увеличение среднего уровня сывороточного IgG относительно группы сравнения ( $p=0,001$ ). Повышение фракции IgG выше нормы наблюдалось у 44,6% лиц этой группы, что в 7 раз чаще, чем в группе сравнения.

Исследование IgA значимых различий между изучаемыми группами не выявило. Также, средние значения концентраций IgA не выходили за рамки верхнего референсного предела, однако, при анализе частоты отклонения от нормы следует отметить, что уровни IgA ниже нормальных регистрировались у 22% лиц в группе работников с промышленными аэрозолями, тогда как в группе сравнения концентрации ниже референсных зарегистрированы не были ( $p < 0,001$ ). Снижение уровня IgA свидетельствует о функциональных нарушениях слизистых оболочек.

Средний уровень IgE не выходил за пределы референсных значений в обеих группах. Однако, группа контактных обследуемых характеризовалась значимым повышением уровня IgE относительно группы сравнения ( $p=0,04$ ), что может быть следствием недостаточного уровня общего IgA, или свидетельствовать о сенсibilизирующем воздействии промышленных аэрозолей. При этом среднее значение уровня IgE в 2,5 раза превышало уровень группы сравнения. Наблюдаемое увеличение концентраций иммуноглобулинов G и E на фоне более частого выявления низких уровней IgA у лиц основной группы может быть обусловлена раздражающим и общетоксическим действием промышленных аэрополлютантов.

Особенности изменения цитокинового профиля заключались в значимом повышении уровня провоспалительного ИЛ-8 в основной группе ( $p=0,04$ ). Усиление продукции ИЛ-8 указывает на активацию гранулоцитов, прежде всего нейтрофилов в ответ на токсическое воздействие, что на определенном этапе благоприятно влияет на течение воспалительных процессов и способствует элиминации антигенов [112]. Уровень сывороточной концентрации ФНО $\alpha$  имел достоверное различие между группами. Среднее значение ФНО $\alpha$  в группе контактных было в 1,5 раза выше уровня группы сравнения ( $2,0[1,3;2,7]$  пг/мл и  $1,4[1,0;2,2]$  пг/мл соответственно,  $p=0,03$ ). Также, обращает на себя внимание факт снижения продукции противовоспалительных цитокинов в основной группе. Так, уровень ИЛ-4, ингибирующего дифференцировку Т-хелперов 1 типа и угнетающего синтез макрофагами провоспалительных цитокинов, достоверно снижался ( $p=0,01$ ). Сывороточные уровни другого противовоспалительного цитокина ИЛ-10 имели тенденцию к снижению ( $p=0,06$ ).

При исследовании ИЛ-1 $\beta$  было установлено, что концентрации в исследуемых образцах были очень малы и не превышали порога чувствительности используемых иммуноферментных тест-систем.

Длительный контакт с промышленными аэрозолями ассоциировался с относительным увеличением уровня СРБ. В группе наблюдения медиана уровня

СРБ в 1,93 раза превышала значение группы сравнения (5,8[1,9;7,4] мг/л и 3[1,3;4,6] мг/л соответственно,  $p=0,002$ ) и выходила за пределы верхнего референсного значения в 5,0 мг/л.

Учитывая, что базовый уровень СРБ является достаточно изученным маркером кардиоваскулярного риска, был проведен более детальный внутригрупповой анализ данного показателя. Полученные результаты представлены на рисунке 10.

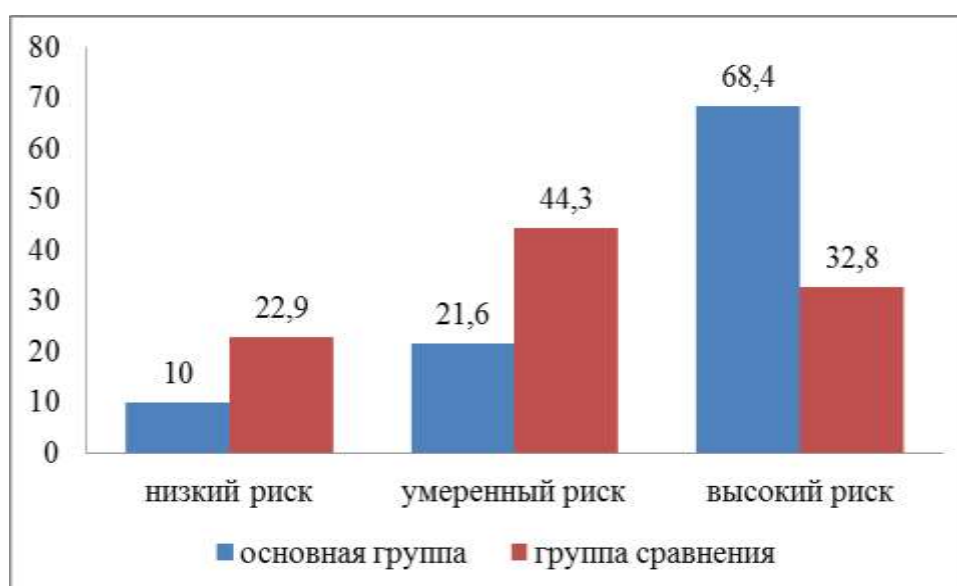


Рисунок 10 – Структура кардиоваскулярного риска по уровню СРБ в исследуемых группах (% лиц)

Учитывались общепринятые данные, что лица с уровнем вЧСРБ до 1,0 мг/л имели низкий, от 1,1 до 3,0 мг/л - умеренный, выше 3 мг/л – высокий кардиоваскулярный риск.

Базовый уровень СРБ менее 1 мг/л имел только каждый десятый респондент группы наблюдения (12 человек – 10% от численности группы), в то время как в группе сравнения мужчины с низким кардиоваскулярным риском выявлялись в 2,3 раза чаще (16 человек – 22,9% от численности группы) –  $p=0,012$ .

Обследуемые с умеренным кардиоваскулярным риском так же встречались достоверно чаще в группе сравнения. Уровень СРБ от 1,1 до 3,0 мг/л в данной группе имело в два раза большее количество обследуемых, чем в группе наблюдения (31 человек – 44,3% и 26 человек – 21,6% соответственно,  $p=0,016$ ).

Такой значимый перевес лиц с умеренным ССР в группе сравнения объясняется тем, что большее число респондентов группы наблюдения имели уровень СРБ более 3 мг/л и были распределены в группу высокого риска. Количество мужчин с высоким ССР в группе лиц, вдыхающих аэрополлютанты, составило 80 человек (68,4%), что в два раза превышало показатель группы сравнения (23 человека – 32,8%),  $p=0,007$ .

С целью оценки особенностей состояния сердечно-сосудистой системы у лиц, имеющих респираторный контакт с аэрополлютантами, всем обследуемым была проведена дополнительная лабораторная диагностика. В качестве кардиологических маркеров использовалось определение NtproBNP и вчТР I, в качестве сосудистых маркеров определен уровень оксида азота (NOx) и уровень эндотелина. Результат определения представлены в таблице 17.

Таблица 17 – Сравнительная оценка уровней кардиологических и сосудистых маркеров в исследуемых группах, Me [Q25; Q75]

| Показатель       | Основная группа<br>(n=120) | Группа сравнения<br>(n=70) | Уровень p |
|------------------|----------------------------|----------------------------|-----------|
| NtproBNP, пг/мл  | 0[0;5]                     | 0[0;0]                     | 0,044     |
| вчТР I, пг/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       |

Уровень NtproBNP, вырабатывающегося в ответ на увеличение напряжения стенки желудочков и повышение желудочкового объема и давления, был значимо выше в основной группе обследуемых. У большинства обследуемых значение NtproBNP не отклонялось от нулевого порога в обеих группах. При этом в группе сравнения уровень NtproBNP, превышающий чувствительность тест системы наблюдался только у 5,7% обследуемых (4 человека) и не превышал верхнего референсного предела ни у одного обследуемого. В основной группе отклонение

NtproBNP от нулевого порога было зафиксировано у каждого четвертого респондента (26,5% - 13 человек), при этом у 5 мужчин (4,2% от общей численности группы) его уровень превышал верхне-нормальный (125 пг/мл). Следует отметить, что исследователи отмечают высокую значимость повышения NtproBNP как маркера ремоделирования сердца, особенно у больных бронхообструктивными заболеваниями [50].

Исследование кардиоспецифического вчТР I продемонстрировало относительное повышение его уровня у мужчин, вдыхающих аэрополлютанты. Среднее значение вчТР I в основной группе обследуемых превышало показатель группы сравнения в 1,8 раза (0,072[0,06;0,09] пг/мл и 0,04[0,06;0,08] пг/мл соответственно,  $p=0,03$ ).

Анализ уровня NOx продемонстрировал его значимое снижение у лиц основной группы относительно группы сравнения (33,5[20;46] мкМоль/л и 42,3[25;48,5] мкМоль/л,  $p=0,04$ ). При этом группа сравнения характеризовалась более широким диапазоном значений уровня NOx - от 5 до 160 мкМоль/л, у 5,7% респондентов (4 человека) уровень составил выше 100 мкМоль/л. В основной группе разброс значений NOx был значительно уже – от 5 до 95 мкМоль/л, не превышая уровня в 100 мкМоль/л. Уровень оксида азота ассоциируется с поддержанием сосудистого гомеостаза и реализацией механизмов локальной эндотелиальной цитопротекции. Эндогенная недостаточность оксида азота относится к ключевым звеньям патогенеза АГ и ИБС.

Уровень эндотелина не показал достоверных различий между исследуемыми группами ни по среднему значению (2,0 [0,66; 1,7] пг/мл и 2,3 [0,6; 1,61] пг/мл,  $p=0,2$ ), ни по процентному соотношению лиц с отклонением от средне-нормативных значений.

### **3.7. Состояние вентиляционной функции легких у работников, вдыхающих аэрополлютанты**

Оценка функции респираторной системы может рассматриваться как одна из важнейших задач мониторинга состояния мужчин, занятых в условиях

вдыхания аэрополлютантов. Несвоевременное выявление высокого риска легочной патологии и ранних стадий респираторных заболеваний влечет за собой отсутствие превентивных или лечебных мероприятий, что в свою очередь может стать причиной прогрессирования заболевания с развитием осложнений и вовлечением в патологический процесс других органов и систем.

Рентгенографическое исследование, как обязательный компонент периодического медицинского осмотра, было проведено всем обследуемым как основной группы, так и группы сравнения. Анализ результатов рентгенографии органов грудной клетки не выявил клинически значимых патологических нарушений в группах обследуемых. Неспецифические изменения легочного рисунка, не требующие более углубленного обследования, были выявлены у 5 пациентов основной группы и 3 пациентов группы сравнения ( $3,7\% \pm 1,7$  и  $5,4\% \pm 1,3\%$  соответственно).

Исследование функции внешнего дыхания по данным медицинского осмотра методом стандартной спирометрии с анализом ФЖЕЛ, ОФВ1, модифицированного индекса Тиффно ( $\text{ОФВ1}/\text{ФЖЕЛ}$ ) и МОС75 было проведено всем работникам основной группы в рамках медицинского осмотра. Проведение такого исследования пациентам группы сравнения не входило в рамки поликлинического медицинского осмотра, в связи с отсутствием аэрогенной нагрузки поллютантами.

Интерпретация данных спирометрии основывалась на наиболее распространенном подходе, при котором клинически значимое снижение показателей ФЖЕЛ и ОФВ1 фиксируется при их значении менее 80% от должного во время лучшего дыхательного маневра.

Снижение показателей не ниже 70% рассматривалось в качестве легкой, от 60 до 69% - умеренной, от 50 до 59% - среднетяжелой, от 35 до 49% - тяжелой и менее 35% - крайне тяжелой степени обструкции. Использование 80% порога при анализе максимальных объемных скоростей экспираторного потока на разных уровнях ФЖЕЛ (МОС 25-75) считается малооправданным. Использование

значения ниже 80% от должного, как порогового при анализе мгновенной объемной скорости после выдоха определенной доли от ФЖЕЛ, может привести к гипердиагностике обструктивных нарушений в системе бронхов разного калибра в связи с высокой вариабельностью данных показателей [77]. В связи с этим, в данном исследовании признаком начального проявления бронхообструкции и высокого риска развития хронических профессиональных заболеваний легких использовалось снижение МОС75 ниже 60% от должного значения [30].

**Оценка вентиляционной функции легких при помощи спирографа.** Исследование показало, что клинически незначимые нарушения легочной вентиляции являются часто регистрируемым состоянием при вдыхании аэрополлютантов даже у относительно здоровых лиц. Оценка вентиляционной функции легких позволила установить, что при респираторном контакте с аэрогенной нагрузке поллютантами имеет место снижение ряда показателей, определяемых при проведении спирометрии. Функциональные сдвиги параметров внешнего дыхания проявлялись, в основном, снижением ОФВ1, ФЖЕЛ и МОС75 (в % должных значений).

Более трети контактных лиц имели хотя бы один признак начальной или клинически значимой бронхообструкции (43 человека –  $35,8 \pm 4,4\%$ ). Распространенность вентиляционных нарушений в основной группе обследуемых по данным спирометрии представлена в таблице 18.

Таблица 18 – Распространенность вентиляционных нарушений у контактных работников по данным спирометрии (показатели представлены в виде % от должных значений, n=120), абс., % $\pm\delta$

| Показатель     |                 | Значение              |                           |
|----------------|-----------------|-----------------------|---------------------------|
|                |                 | Количество лиц (Абс.) | Доля лиц (% $\pm\delta$ ) |
| Снижение ФЖЕЛ  | всего           | 8                     | 6,7 $\pm$ 2,2 %           |
|                | <80% должного   | 5                     | 4,1 $\pm$ 1,8 %           |
|                | 80-85% должного | 3                     | 2,5 $\pm$ 1,4 %           |
| Снижение ОФВ1  | всего           | 20                    | 16,6 $\pm$ 3,4 %          |
|                | <80% должного   | 10                    | 8,3 $\pm$ 2,5 %           |
|                | 80-85% должного | 10                    | 8,3 $\pm$ 2,5 %           |
| ОФВ1/ФЖЕЛ      | всего           | 9                     | 7,5 $\pm$ 2,4 %           |
|                | <0,7            | 3                     | 2,5 $\pm$ 1,4 %           |
|                | 0,7-0,8         | 6                     | 5 $\pm$ 1,9 %             |
| Снижение МОС75 | <60% должного   | 35                    | 29,2 $\pm$ 4,1 %          |

Анализ полученных результатов продемонстрировал, что основной вклад в структуру вентиляционных сдвигов контактных работников вносит снижение МОС75, зарегистрированное у трети обследованных (29,2 $\pm$ 4,1%), что может являться косвенным признаком обструкции мелких бронхов.

Снижение ОФВ1, соответствующее легким или умеренным нарушениям, встречалось реже и выявлено у 10 мужчин (8,3 $\pm$ 2,5%). Следует отметить, что еще у такого же количества работников (10 человек - 8,3 $\pm$ 2,5%) значение ОФВ1 находилось на нижней границе нормы в диапазоне от 80 до 85% от должных значений. Наиболее редкими проявлениями нарушения функции внешнего дыхания являлось снижение ФЖЕЛ, находящееся в диапазоне легких и умеренных нарушений у 4,1 $\pm$ 1,8% обследованных, а еще у 3 мужчин (2,5 $\pm$ 1,4%) соответствовало нижней границе нормальных значений. Клинически значимое снижение модифицированного индекса Тиффно (менее 70% в абсолютном значении) встречалось достаточно редко (2,5 $\pm$ 1,4%). Еще у 5 $\pm$ 1,9% обследуемых (6 человек) значение отношения ОФВ1/ФЖЕЛ соответствовало диапазону 70-

80%, что может рассматриваться как вариант нормы в старшей возрастной группе, однако у молодых и лиц средних лет считается начальным проявлением вентиляционных нарушений.

При оценке совокупности исследуемых параметров спирометрии, каждый десятый мужчина, работающий в условиях вдыхания промышленных аэрозолей, имеет клинически значимый уровень вентиляционных нарушений (13 человек –  $10,8 \pm 2,8\%$ ), который был представлен легкой ( $8,3 \pm 2,5\%$ ) или умеренной (3 работников –  $2,5 \pm 1,4\%$ ) степенью бронхообструкции. Каждый четвертый работник (30 человек –  $25 \pm 3,9\%$ ), имеющий в профессиональном маршруте контакт с аэрополлютантами, имеет начальные признаки бронхообструкции, представленные значением ОФВ1 и ФЖЕЛ на нижней границе нормы, модифицированным индексом Тиффно в диапазоне 0,7-0,8, снижением МОС75 ниже 60% от должного значения. Из всех пациентов с признаками вентиляционных нарушений 22 работника ( $18,3 \pm 3,5\%$  от общего числа обследуемых) имели снижение двух и более показателей, характеризующих скорость дыхательных потоков. Наглядно распространенность вентиляционных нарушений контактной группы представлена на рисунке 11.

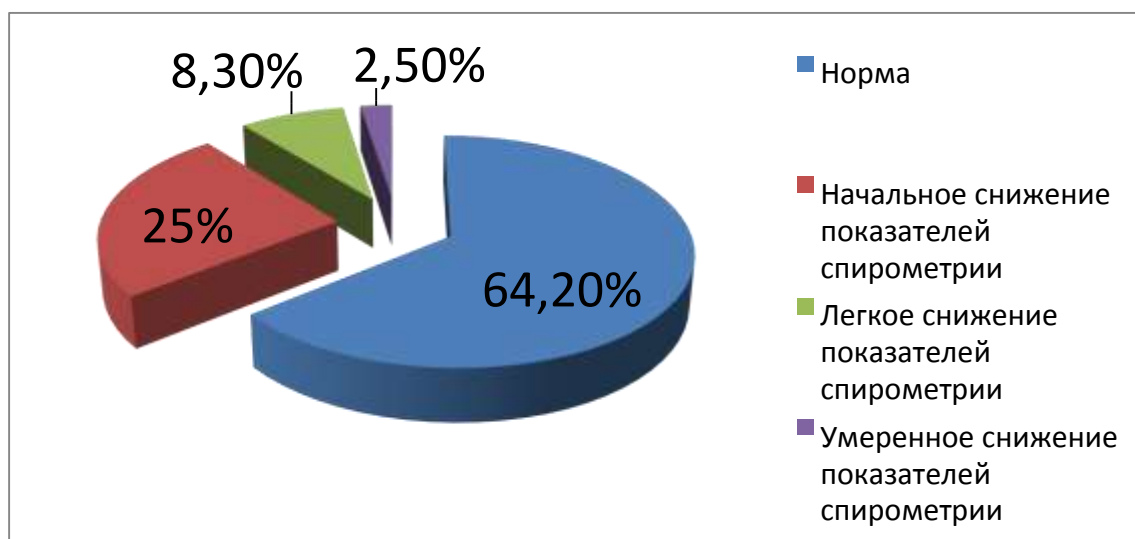


Рисунок 11 – Распространенность вентиляционных нарушений среди рабочих основной группы

Для оценки влияния длительности контакта с вредными профессиональными факторами на степень выраженности респираторных нарушений все обследуемые основной группы были поделены с учетом продолжительности стажа работы во вредных условиях. Характеристика спирометрических данных в зависимости от продолжительности контакта с промышленными аэрозолями представлена в таблице 19.

Таблица 19 – Показатели функции внешнего дыхания в зависимости от стажа работы во вредных условиях,  $M \pm Sd$

| Показатели спирометрии | Всего (n=120)   | Стаж работы, лет |                  |                      |
|------------------------|-----------------|------------------|------------------|----------------------|
|                        |                 | 1-5 (n=16)       | 6-10 (n=29)      | более 10 (n=75)      |
| ФЖЕЛ                   | 105 $\pm$ 16,1  | 106,25 $\pm$ 9,9 | 104,5 $\pm$ 14,3 | 105,8 $\pm$ 17,8     |
| ОФВ1                   | 96,6 $\pm$ 13,7 | 100,7 $\pm$ 7,2  | 99 $\pm$ 15,1    | 94 $\pm$ 14,1*, #    |
| ОФВ1/ФЖЕЛ              | 93,3 $\pm$ 7,9  | 0,95 $\pm$ 0,07  | 0,94 $\pm$ 0,08  | 0,92 $\pm$ 0,08      |
| МОС75                  | 71,8 $\pm$ 21,1 | 80,4 $\pm$ 21,7  | 78,2 $\pm$ 20,9  | 67,5 $\pm$ 20,1**, # |

Примечание: достоверность различий показателей в сравниваемых группах: \* -  $p < 0,05$  и \*\* -  $p < 0,01$  – при сравнении с группой работников со стажем 1-5 лет; # -  $p < 0,05$  и ## -  $p < 0,01$  – при сравнении с группой работников со стажем 6-10 лет.

Анализ основных показателей спирометрии продемонстрировал, что средние значения не опускались ниже нормативных ни в одной из выделенных в зависимости от рабочего стажа групп. Несмотря на то, что все показатели вентиляционной функции легких в группе обследованных со стажем работы от 6 до 10 лет были чуть ниже по сравнению с группой малостажированных работников, разница между ними не достигала достоверности ни по одному показателю.

Значимые различия по параметрам функции внешнего дыхания появлялись при работе во вредных условиях труда более 10 лет и касались скоростных показателей ОФВ1 и МОС75. Снижение среднего значения ОФВ1 в группе наиболее стажированных работников достигало достоверности при сравнении как с группой рабочих, имеющих стаж от 6 до 10 лет, так и с группой малостажированных работников ( $p < 0,05$ ). Среднее значение МОС75 в группе

работников со стажем более 10 лет было значимо ниже соответствующего показателя группы работников со средним стажем работы ( $p < 0,05$ ) и достигало высокой степени достоверности при сравнении с группой малостажированных работников ( $p < 0,01$ ).

Показатели ФЖЕЛ не имели достоверных различий в группах в зависимости от продолжительности респираторного контакта с промышленными аэрозолями. При этом среднее значение модифицированного индекса Тиффно (ОФВ1/ФЖЕЛ), находясь в пределах нормальных значений, имело некоторую тенденцию к снижению с нарастанием рабочего стажа, вероятно за счет снижения ОФВ1 и отсутствия зависимости ФЖЕЛ от продолжительности работы во вредных условиях. Однако данная тенденция не достигла статистической достоверности при сравнении групп.

Наглядно выявленные различия представлены на рисунке 12.

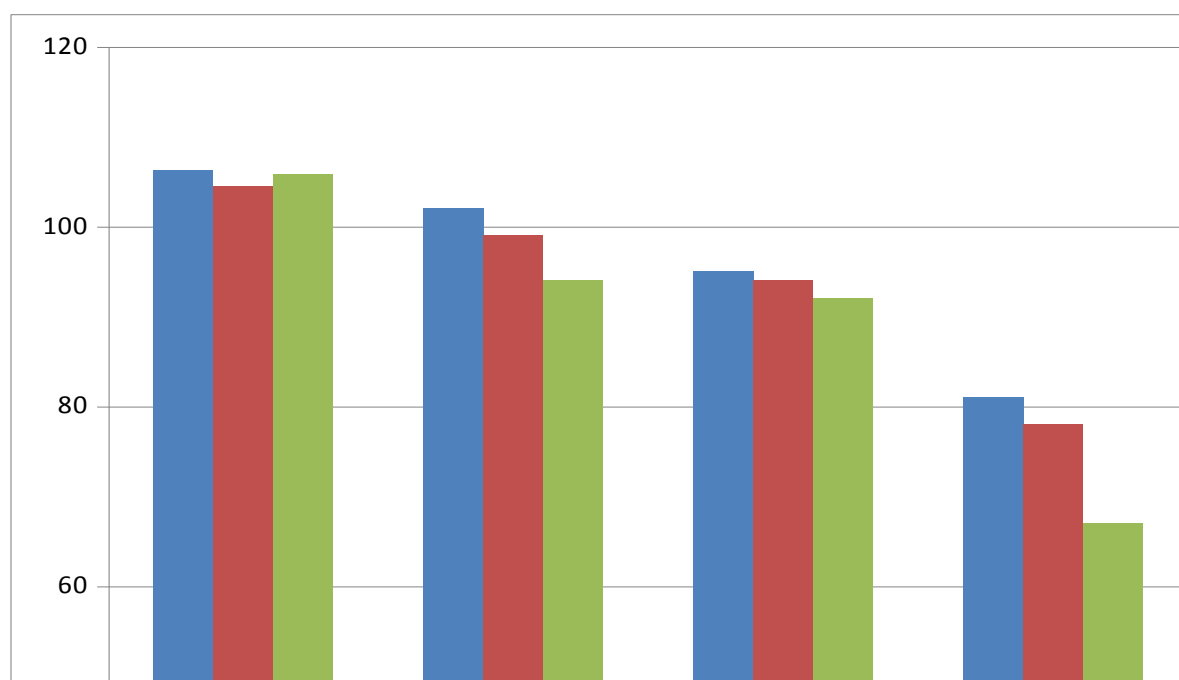


Рисунок 12 – Средние значения показателей спирометрии в зависимости от стажа работы во вредных условиях

Помимо снижения средних показателей спирометрии обращало внимание нарастание частоты выявления вентиляционных нарушений с увеличением стажа работы в условиях вдыхания аэрополлютантов, представленное на рисунке 13.

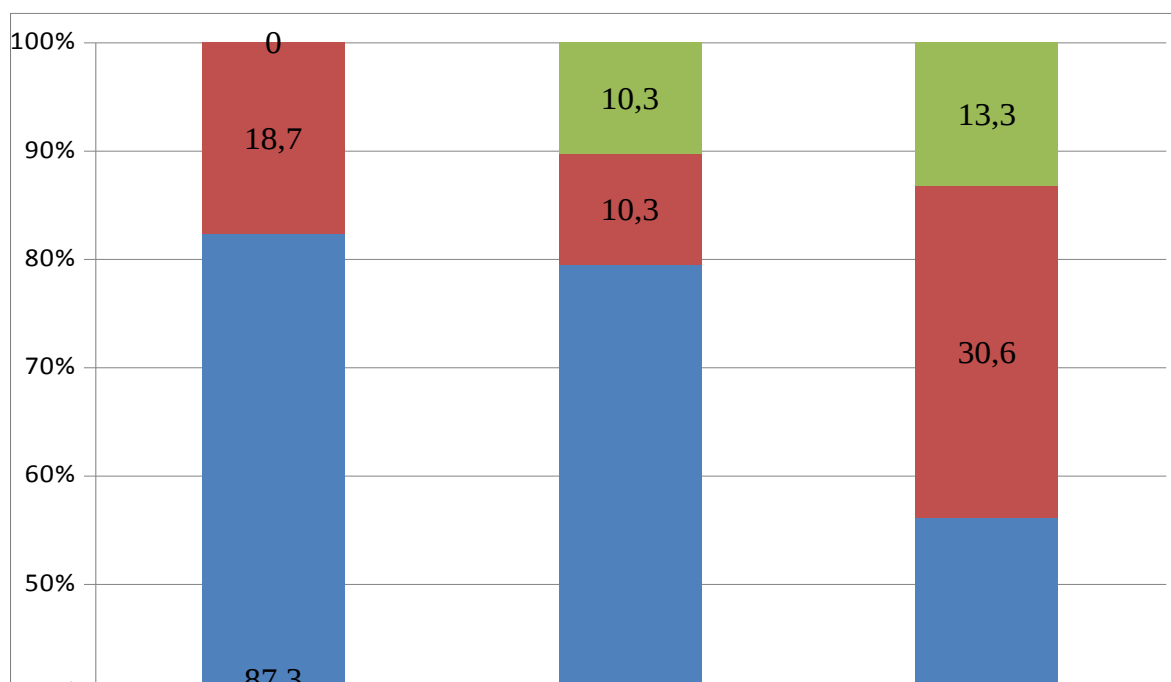


Рисунок 13 – Частота выявления вентиляционных нарушений в зависимости от стажа работы во вредных условиях

Как видно из рисунка 13, вентиляционные нарушения в целом выявлялись примерно у каждого пятого обследуемого в группах малостажированных работников и работников со стажем от 6 до 10 лет ( $18,7 \pm 9,7\%$  и  $20,6 \pm 7,5\%$  соответственно). При этом в группе мужчин, чей стаж не превышал 5 лет, все функциональные нарушения имели характер начальных, в то время как в группе мужчин со стажем работы от 6 до 10 лет, они были представлены в равных пропорциях начальными и клинически значимыми снижениями показателей спирометрии (по  $10,3 \pm 5,6\%$ ). В группе мужчин со стажем работы в респираторном контакте с промышленными аэрозолями более 10 лет вентиляционные нарушения выявлялись в 2,35 раза чаще и были зарегистрированы у  $43,9 \pm 5,7\%$  обследованных. При этом 2/3 нарушений приходились на долю начальных проявлений бронхообструкции ( $30,6 \pm 5,3\%$  от общей численности группы), а 1/3 – на долю клинически значимых нарушений ( $13,3 \pm 3,9\%$  от общей численности группы).

Учитывая многочисленные литературные данные о негативном влиянии на состояние респираторной системы табакокурения, была проведена оценка

показателей спирометрии у лиц основной группы в зависимости от статуса курения. На активный статус курения в группе лиц, работающих в условиях респираторного контакта с промышленными аэрозолями, указали 49 обследуемых, остальные (71 мужчина) не являлись курильщиками или экс-курильщиками. Практически у всех курящих респондентов длительность курения превышала 10 лет, в связи с чем, отсутствовала возможность разделить курящих на группы в зависимости от стажа курения. При этом средний стаж курения составил 17[13;23] лет, со средним количеством выкуриваемых сигарет 20[10;20] за сутки. Обследуемые в группах курящих и некурящих мужчин оказались сопоставимы по возрасту и стажу работы во вредных условиях, что создает благоприятные условия для анализа влияния курения на исследуемые параметры. Сравнительная характеристика основных показателей спирометрии курящих и некурящих мужчин из группы контактных рабочих представлена в таблице 20.

Таблица 20 – Показатели спирометрии у курящих и некурящих рабочих основной группы, n=120, M±Sd или Me [Q25; Q75]

| Параметры        | Некурящие  | Курящие    | Значение<br>p |
|------------------|------------|------------|---------------|
| Число лиц, абс.  | 71         | 49         | -             |
| Число лиц, %±δ   | 59,1±4,4   | 40,9±4,4   | -             |
| Возраст, лет     | 38[32;47]  | 39[34;35]  | 0,74          |
| Стаж работы, лет | 12[9;18]   | 12,5[9;18] | 0,95          |
| ФЖЕЛ             | 106,5±16,8 | 103,8±10,1 | 0,17          |
| ОФВ1             | 100,9±14,9 | 96,5±12,9  | 0,049         |
| ОФВ1/ФЖЕЛ        | 0,95±0,07  | 0,92±0,01  | 0,038         |
| МОС75            | 77,6±21,1  | 71,4±22,2  | 0,039         |

Полученные данные подтверждают, что длительное курение вносит дополнительный вклад в изменение вентиляционных параметров легких у лиц, контактирующих с промышленными аэрозолями. Из таблицы видно, что средние значения всех проанализированных параметров спирометрии были ниже в группе курильщиков. Статистически значимых различий не достигли только средние

значения ФЖЕЛ, в то время как снижение ОФВ1, ОФВ1/ФЖЕЛ и МОС 75 в группе курящих мужчин оказалось статистически достоверным. При этом в группе курильщиков фиксировалось снижение ОФВ1 в среднем на 4,4% от должного, ОФВ1/ФЖЕЛ - на 0,03 в абсолютном значении, МОС75 - на 6,2% от должного по сравнению с некурящими мужчинами.

Таким образом, по результатам спирометрии, проведенной в основной группе, снижение отдельных объемно-скоростных показателей (ОФВ1, ФЖЕЛ), 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. В целом, это показывает, что низкоинтенсивная аэрогенная нагрузка не была ассоциирована с развитием клинически значимых вентиляционных нарушений.

Примечательно, что 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).

**Оценка вентиляционной функции легких при помощи общей бодиплетизмографии.** С целью дополнительной оценки влияния промышленных аэрополлютантов на состояние вентиляционной функции легких был проведен комплексный анализ функции внешнего дыхания с использованием методики бодиплетизмографии с формированием группы сравнения из неконтактных работников. Для углубленного изучения функции внешнего дыхания на бодиплетизмографе было отобрано 60 стажированных работников – по 30 мужчин из основной группы и группы сравнения. Во вновь сформированные группы были включены некурящие мужчины, со стажем работы на предприятии более 5 лет, сопоставимые по возрасту (Таблица 21).

Таблица 21 – Сравнительная характеристика групп, сформированных для проведения бодиплетизмографии,  $M \pm Sd$  или  $Me [Q25; Q75]$

|                | возраст, лет | стаж, лет       |
|----------------|--------------|-----------------|
| 1 группа, n=30 | 38[34;43,5]  | 11,5 $\pm$ 5,05 |
| 2 группа, n=30 | 39,5[31;44]  | 13,2 $\pm$ 5,4  |
| значение p     | 0,55         | 0,34            |

Исследование ФВД методом общей бодиплетизмографии позволяет наряду с показателями спирометрии оценить параметры, получаемые при сопоставлении спирометрических данных с колебаниями грудной клетки во время дыхательного цикла. Параметры функции внешнего дыхания, полученные при проведении бодиплетизмографии, представлены в таблице 22.

Таблица 22 – Сравнительная характеристика вентиляционных показателей, определяемых методом бодиплетизмографии,  $M \pm Sd$  или  $Me [Q25; Q75]$

| Параметр                                                    | Работники из основной группы (n=30) | Работники из группы сравнения (n=30) | Значение p |
|-------------------------------------------------------------|-------------------------------------|--------------------------------------|------------|
| Показатели сопротивления и проводимости дыхательных путей   |                                     |                                      |            |
| Общее сопротивление дыхательных путей (Raw tot), кПА*с/л    | 0,19[0,11;0,23]                     | 0,12[0,11;0,17]                      | 0,02       |
| Сопротивление дыхательных путей на выдохе (Raw ex), кПА*с/л | 0,42[0,16;0,45]*                    | 0,2[0,12;0,31]                       | 0,04       |
| Сопротивление дыхательных путей на вдохе (Raw in), кПА*с/л  | 0,2 $\pm$ 0,04                      | 0,13 $\pm$ 0,06                      | 0,01       |
| Общая проводимость бронхов (Sg tot), 1/кПА*с                | 1,4 $\pm$ 0,49                      | 1,8 $\pm$ 0,6                        | 0,04       |
| Статические легочные объемы и емкости, % от должного        |                                     |                                      |            |
| Внутригрудной объем (FRC или ВГО)                           | 104[80;124]                         | 102[83;121]                          | 0,32       |
| Остаточный объем легких (RV или ООЛ)                        | 100 $\pm$ 29,3                      | 85 $\pm$ 30                          | 0,005      |

Продолжение таблицы 22

| Параметр                                                                     | Работники из основной группы (n=30) | Работники из группы сравнения (n=30) | Значение p |
|------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|--------------------------------------|------------|
| Общая емкость легких (TLC или ОЕЛ)                                           | 105[99;116]                         | 102[94;111]                          | 0,074      |
| Емкость вдоха (IC или Е вд.)                                                 | 114 $\pm$ 17                        | 110 $\pm$ 18                         | 0,08       |
| Резервный объем выдоха (ERV или РО выд.)                                     | 100 $\pm$ 34                        | 105 $\pm$ 29                         | 0,12       |
| Доля остаточного объема легких в общей емкости легких (RV/TLC или ООЛ/ОЕЛ)   | 89 $\pm$ 19                         | 80 $\pm$ 17                          | 0,007      |
| Доля внутригрудного объема газа в общей емкости легких (FRC/TLC или ВГО/ОЕЛ) | 88 $\pm$ 16                         | 90 $\pm$ 18                          | 0,25       |
| Объемно-скоростные показатели спирометрии, % от должного                     |                                     |                                      |            |
| ФЖЕЛ, % от д.з.                                                              | 110 $\pm$ 11                        | 111 $\pm$ 13                         | 0,36       |
| ОФВ1, % от д.з.                                                              | 107 $\pm$ 12                        | 115 $\pm$ 15                         | 0,041      |
| ПОС, % от д.з.                                                               | 104[87;124]                         | 108[87;125]                          | 0,42       |
| 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

При оценке бронхиального сопротивления использован нормативный показатель ( $<0,3$  кПа\*с/л) и градации отклонения от нормы (0,31-0,59 – умеренное увеличение, 0,6-0,8 – значительное увеличение,  $>0,8$  – резкое увеличение), предложенные Л.Л. Шиком и Н.Н. Канаевым [65].

Как видно из таблицы 22, у работников, имеющих в профессиональном маршруте контакт с промышленными аэрозолями длительностью более 5 лет, наблюдается увеличение показателей сопротивления дыхательных путей по сравнению с группой неконтактных мужчин. Статистически значимым оказалось

увеличение среднего значения общего сопротивления дыхательных путей ( $R_{aw\ tot}$ ), которое в основной группе в 1,5 раза превышало соответствующий показатель группы сравнения, не выходя за пределы референсных значений ( $p=0,02$ ). Бронхиальное сопротивление на выдохе ( $R_{aw\ ex}$ ) продемонстрировало еще большую чувствительность к респираторному контакту с аэрополлютантами, его среднее значение не только в два раза превышало показатель группы сравнения ( $p=0,04$ ), но и выходило за верхнюю границу нормы, соответствуя градации умеренных нарушений. Среднее значение бронхиального сопротивления на вдохе ( $R_{aw\ in}$ ) у контактных обследуемых было в 1,5 раза выше, чем в группе сравнения ( $p=0,01$ ), не превышая нормативного уровня. В результате более высоких значений всех параметров бронхиального сопротивления, общая проводимость бронхов в основной группе работников оказалась в 1,3 ниже, чем в группе сравнения ( $p=0,04$ ). Повышение количественных показателей сопротивления дыхательных путей одновременно на вдохе и на выдохе является признаком бронхоспастических нарушений и может свидетельствовать о наличии обструктивного бронхита. Более высокие значения бронхиального сопротивления в группе контактных мужчин по отношению к группе сравнения может свидетельствовать о наличии начальных структурных изменений в системе бронхов, вызванных вдыханием промышленных аэрозолей.

Средние значения статических объемов и емкостей, определяемые методом бодиплетизмографии, соответствовали нормативным показателям по ATS/ERS в обеих группах, однако у контактных мужчин зафиксировано значимое увеличение ООЛ и ООЛ/ОЕЛ относительно группы сравнения ( $p=0,005$  и  $p=0,007$  соответственно). Показатели спирометрии в группе экспонированных работников, проведенной на бодиплетизмографе, были сопоставимы с показателями спирометрии некурящих контактных мужчин, проведенной в рамках медицинского осмотра при помощи спирографа. Средние значения объемно-скоростных показателей не выходили за нижнюю границу нормы в обеих группах. Однако контакт с промышленными поллютантами ассоциировался со

значимым снижением ОФВ1, МОС 50 и МОС 75 ( $p=0,041$ ,  $p=0,049$  и  $p=0,021$  соответственно), что косвенно свидетельствует о снижении скорости воздушного потока по бронхам среднего и мелкого калибра у экспонированных лиц по сравнению с неконтактными работниками. Анализ частоты вентиляционных нарушений выявил, что повышение одного или нескольких показателей сопротивления дыхательных путей (Raw tot, Raw ex, Raw in) имел практически каждый третий мужчина, имеющий респираторный контакт с промышленным аэрозолем (10 человек/33,3%%), в то время как среди неконтактных работников такие нарушения выявлены значительно реже (2 человека/6,6%). По данным спирометрических показателей диагностически значимое снижение объемно-скоростных показателей (ОФВ1<80% и МОС25-75<60% от должного) встречается среди некурящих мужчин экспонированной группы и группы сравнения нечасто (3 человека/10% и 1 человек/3,3% соответственно).

Таким образом, относительное повышение средних значений показателей сопротивления дыхательных путей на фоне снижения средних значений объемно-скоростных показателей спирометрии свидетельствует о воздействии промышленных аэрозолей на вентиляционную функцию легких экспонированных работников. Наиболее значимые изменения показателей спирометрии фиксируются у 10% работников, занятых в условиях респираторного контакта с аэрополлютантами более 10 лет. Еще у 30% стажированных работников выявляются пограничные значения показателей, которые позволяют заподозрить донозологические изменения легочной функции. Следует отметить, что наиболее чувствительными оказались показатели сопротивления и проводимости дыхательных путей, определяемые методом бодиплетизмографии и позволившие выявить диагностически значимое снижение легочной функции у трети стажированных работников. Проведение бодиплетизмографии является перспективным методом ранней диагностики начальных нарушений вентиляционной функции легких у лиц, вдыхающих промышленные аэрозоли.

## **ГЛАВА 4. ВЗАИМОВЯЗЬ ПОКАЗАТЕЛЕЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ЖЕСТКОСТИ С ПАРАМЕТРАМИ ФУНКЦИИ ВНЕШНЕГО ДЫХАНИЯ, УРОВНЕМ ОКСИДА АЗОТА, СЫВОРОТОЧНЫМ СОДЕРЖАНИЕМ ИММУНОГЛОБУЛИНОВ И ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ**

### **4.1. Взаимосвязь параметров артериальной жесткости с традиционными факторами кардиоваскулярного риска**

С целью оценки взаимосвязи традиционных факторов ССР с параметрами жесткости сосудистой стенки, проведен корреляционный анализ. Проанализированы корреляционные взаимосвязи индекса CAVI и других показателей объемной сфигмографии с данными общеклинического обследования – возрастом, уровнем САД и ДАД, ЧСС, росто-весовым соотношением и показателями, характеризующими статус курения. Изучена связь показателей сосудистой жесткости с показателями расширенной липидограммы (ОХС, ЛПНП, ЛПВП, КА, ТГ). Для анализа эффективности объемной сфигмографии в определении ССР рассматривались корреляции показателей артериальной жесткости с уровнем кардиоваскулярного риска по шкале SCORE и шкале Рейнольдса. Расчет корреляционных коэффициентов в группе работников, экспонированных производственным аэрозолем, и группе сравнения проведен по отдельности. Взаимосвязи показателей объемной сфигмографии с данными физикального обследования несколько отличались в группах исследуемых (таблица 23).

Таблица 23 – Взаимосвязь показателей объемной сфигмографии с данными физикального обследования (корреляционный анализ Пирсона,  $r$  или Спирмена,  $\rho$ )

| показатель              | возраст,<br>лет | САД,<br>мм рт.ст. | ДАД,<br>мм рт.ст. | ЧСС,<br>уд/мин | ИМТ,<br>кг/м <sup>2</sup> |
|-------------------------|-----------------|-------------------|-------------------|----------------|---------------------------|
| Основная группа (n=120) |                 |                   |                   |                |                           |
| CAVI                    | 0,72***         | 0,35***           | 0,42***           | 0,21*          |                           |
| PER, мс                 | 0,22*           |                   | 0,25**            |                |                           |
| ET, мс                  |                 | -0,21*            | -0,25**           | -0,3***        | -0,26**                   |
| PER/ET                  |                 | 0,24**            | 0,35**            |                |                           |
| AI                      | 0,4***          | 0,3***            | 0,38***           | 0,19*          |                           |
| Группа сравнения (n=70) |                 |                   |                   |                |                           |
| CAVI                    | 0,54***         |                   |                   |                |                           |
| PER, мс                 |                 |                   |                   |                |                           |
| ET, мс                  |                 |                   | -0,4***           | -0,73***       |                           |
| PER/ET                  |                 |                   | 0,23*             |                |                           |
| AI                      | 0,37**          |                   | 0,29*             |                |                           |

Примечание: AI-индекс аугментации, PER-время напряжения, ET-время изгнания, PER/ET – коэффициент Вайсслера; \* -  $p < 0,05$ , \*\* -  $p < 0,01$ , \*\*\* -  $p < 0,001$ .

Индекс CAVI закономерно демонстрировал наиболее тесную, достоверную взаимосвязь с высоким уровнем статистической значимости, с возрастом обследуемых. Однако, в основной группе мужчин коэффициент корреляции индекса CAVI и возраста был выше, соответствуя сильной связи по шкале Чеддока, в то время как в группе сравнения связь между этими показателями достигала только средней силы. Таким образом, жесткость сосудистой стенки у мужчин, вдыхающих промышленные аэрозоли, с возрастом увеличивалась сильнее. Как видно из таблицы, в группе лиц, вдыхающих аэрополлютанты, показатели объемной сфигмографии коррелировали с показателями АД. Наибольшую взаимосвязь с показателями сфигмограммы имел уровень ДАД. При его увеличении повышался индекс CAVI, время напряжения, индекс аугментации и коэффициент Вайсслера, а время изгнания – уменьшалось. Аналогичные

взаимосвязи имел и уровень САД, за исключением отсутствия достоверной корреляции со временем напряжения. В группе сравнения достоверные корреляции показателей сфигмографии с уровнем САД не выявлены, в то время как уровень ДАД имел положительную корреляционную связь с коэффициентом Вайсслера, индексом аугментации и отрицательную со временем изгнания. Увеличение ЧСС приводило к достоверному уменьшению времени изгнания в обеих группах обследуемых, при этом в основной группе лиц ассоциировалось также с увеличением САVI и индексом аугментации. Наименьшее влияние на показатели сфигмографии оказывал ИМТ, который не имел достоверных взаимосвязей с параметрами артериальной жесткости в группе сравнения, а в основной группе был отрицательно связан только со временем изгнания.

Для курящих мужчин основной группы и группы сравнения ( $n=49$  и  $n=36$  соответственно) проведен анализ корреляционных связей показателей сфигмографии со стажем курения (лет) и количеством выкуриваемых сигарет в день (шт). Как в основной группе, так и в группе сравнения индекс САVI повышался при увеличении стажа курения ( $r=0,69$ ;  $p<0,001$  и  $r=0,37$ ;  $p<0,05$  соответственно), при этом обращает внимание более высокая сила взаимосвязи и степени достоверности данных показателей в основной группе обследуемых. Стаж курения имел положительную связь с индексом аугментации в основной группе ( $r=0,4$ ;  $p<0,05$ ) и группе сравнения ( $r=0,43$ ;  $p<0,05$ ). Количество выкуриваемых в день сигарет не имело влияния на показатели объемной сфигмографии.

Взаимосвязь параметров артериальной ригидности с лабораторными показателями липидного обмена в группах представлены в таблице 24.

Таблица 24 – Взаимосвязь показателей объемной сфигмографии с данными липидограммы (корреляционный анализ Пирсона, r или Спирмена, ρ)

| показатель              | ОХС,<br>ммоль/л | ЛПНП,<br>ммоль/л | ЛПВП,<br>ммоль/л | ТГ,<br>ммоль/л | КА,<br>усл.ед. |
|-------------------------|-----------------|------------------|------------------|----------------|----------------|
| Основная группа (n=120) |                 |                  |                  |                |                |
| CAVI                    | 0,18*           | 0,19*            |                  |                |                |
| ЕТ, мс                  |                 | -0,25*           | 0,2*             | -0,22*         | -0,25**        |
| РЕР/ЕТ                  |                 |                  | -0,18*           | 0,2*           | 0,2*           |
| AI                      |                 |                  |                  | 0,25**         | 0,23*          |
| Группа сравнения (n=70) |                 |                  |                  |                |                |
| ЕТ, мс                  |                 | -0,25*           |                  |                | -0,33**        |

Примечание: AI-индекс аугментации, РЕР-время напряжения, ЕТ-время изгнания, РЕР/ЕТ – коэффициент Вайсслера; приведены статистически достоверные результаты\* -  $p < 0,05$ , \*\* -  $p < 0,01$ .

Как видно из таблицы 24 в основной группе лиц выявлены достоверные взаимосвязи холестеринового обмена с параметрами объемной сфигмографии. Так, повышение уровней ОХС и ЛПНП приводило к повышению сосудистой ригидности, проявляющееся повышением индекса CAVI. Помимо этого, повышение ЛПНП так же снижало время изгнания. Увеличение уровня ЛПВП сопровождалось удлинением времени изгнания и снижением коэффициента Вайсслера. Увеличение уровня ТГ оказывало негативное влияние на показатели сфигмографии, сопровождаясь повышением коэффициента Вайсслера, индекса аугментации и укорочением времени изгнания. Аналогичные взаимосвязи наблюдались у КА. Примечательно, что у мужчин, не имеющих в рабочем маршруте контакта с промышленными аэрозолями, тесной взаимосвязи липидного обмена и жесткости сосудистой стенки выявлено не было. Отрицательную корреляционную связь с уровнем ЛПНП и КА имел только показатель времени изгнания.

Индекс CAVI у мужчин основной группы имел тесную корреляционную связь с показателем ССР по шкале SCORE ( $r=0,7$ ;  $p < 0,001$ ) и шкале Рейнольдса

( $r=0,52$ ;  $p<0,001$ ). В группе сравнения взаимосвязь индекса CAVI с показателями риска по шкале SCORE была аналогичной ( $r=0,69$ ;  $p<0,001$ ), а с показателями шкалы Рейнольдса меньшей степени достоверности ( $r=0,45$ ;  $p<0,05$ ).

Полученные результаты демонстрируют, что у мужчин, имеющих в качестве вредного производственного фактора промышленные аэрополлютанты, влияние на сосудистую жесткость курения, АД, показателей липидного обмена проявляется в большей степени, нежели в группе сравнения.

#### **4.2. Взаимосвязь показателей артериальной жесткости, состояния функции эндотелия, иммунного статуса и цитокинового профиля**

С целью оценки взаимосвязи между показателями сосудистой жесткости и лабораторными маркерами иммунного воспаления, эндотелиальной дисфункции и белками острой фазы у мужчин, работающих в условиях респираторного контакта с промышленными аэрозолями, продолжен корреляционный анализ (таблица 25). В таблицу вынесены только те параметры объемной сфигмографии и лабораторные показатели, которые имели статистически значимые результаты.

Таблица 25 – Взаимосвязь показателей объемной сфигмографии с иммунными и сосудистыми маркерами в основной группе обследуемых (корреляционный анализ Пирсона,  $r$  или Спирмена,  $\rho$ )

| показатель           | CAVI   | PER, мс | PER/ET | AI     |
|----------------------|--------|---------|--------|--------|
| IgG, мг/мл           | 0,38** | 0,44**  | 0,44*  |        |
| IgE, МЕ/мл           | 0,44** |         |        |        |
| ИЛ-6, пг/мл          | 0,35*  | 0,24*   |        | 0,38** |
| ФНО $\alpha$ , пг/мл | 0,6**  |         |        |        |
| вчСРБ, мг/л          | 0,54*  |         |        |        |
| NOx, мкМоль/л        | -0,2*  |         |        |        |

Примечание: AI-индекс аугментации, PER-время напряжения, ET-время изгнания, PER/ET – коэффициент Вайсслера; \* -  $p<0,05$ , \*\* -  $p<0,01$ .

Установлена взаимосвязь между увеличением артериальной жесткости и развитием иммунного воспаления у лиц, вдыхающих аэрополлютанты. Выявлена

положительная корреляционная зависимость между индексом САVI и уровнями иммуноглобулинов классов G и E. Повышение уровня IgG ассоциировалось также с увеличением коэффициента Вайсслера и времени напряжения.

Среди провоспалительных цитокинов влиянием на сосудистую ригидность отличались ИЛ-6, который был связан положительной корреляционной связью с индексом САVI, временем напряжения и индексом аугментации, а также ФНО $\alpha$ , имеющий прямую корреляционную связь с индексом САVI. Выявлен вклад белков острой фазы в формирование сосудистой ригидности у лиц основной группы – увеличение уровня СРБ сопровождалось повышением индекса САVI. Среди кардиологических и сосудистых маркеров достоверная корреляция с сосудистой жесткостью выявлена только у NOx, имеющего отрицательную связь с индексом САVI.

Следует отметить, что в группе сравнения достоверных корреляционных связей показателей сфигмографии с маркерами системного воспаления выявлено не было. Таким образом, выявлено, что формирование сосудистой ригидности при вдыхании промышленных аэрополлютантов тесно связано с развитием системного воспаления и дефицита оксида азота.

#### **4.3. Взаимосвязь показателей функции внешнего дыхания с показателями объемной сфигмографии**

С целью оценки наличия взаимосвязей между сосудистой ригидностью и состоянием вентиляционной функции легких был продолжен корреляционный анализ. Полученные результаты представлены в таблице 26.

Таблица 26 – Корреляционные взаимосвязи между показателями объемной сфигмографии и бодиплетизмографии (корреляционный анализ Спирмена,  $\rho$ )

| параметры<br>объемной<br>сфигмографии | показатели бодиплетизмо-<br>графии | коэффициент<br>корреляции, $\rho$ | $p$         |
|---------------------------------------|------------------------------------|-----------------------------------|-------------|
| CAVI                                  | ОФВ1                               | -0,3                              | $p < 0,01$  |
| CAVI                                  | ВГО/ОЕЛ                            | 0,54                              | $p < 0,05$  |
| CAVI                                  | РОвыд                              | 0,32                              | $p < 0,05$  |
| CAVI                                  | Евд                                | -0,4                              | $p < 0,05$  |
| CAVI                                  | ВГО                                | -0,23                             | $p < 0,05$  |
| ЕТ                                    | ЖЕЛ                                | 0,51                              | $p < 0,001$ |
| ЕТ                                    | ФЖЕЛ                               | 0,52                              | $p < 0,001$ |
| ЕТ                                    | ОФВ1                               | 0,36                              | $p < 0,05$  |
| ЕТ                                    | РО <sub>выд</sub>                  | 0,39                              | $p < 0,05$  |
| ЕТ                                    | ВГО                                | 0,6                               | $p < 0,01$  |
| ЕТ                                    | ОЕЛ                                | 0,55                              | $p < 0,05$  |
| РЕР/ЕТ                                | ОФВ1                               | -0,32                             | $p < 0,05$  |
| AI                                    | МОС50                              | -0,36                             | $p < 0,05$  |
| AI                                    | Евыд                               | -0,34                             | $p < 0,05$  |

Установлено, что индекс CAVI был связан положительной корреляционной связью с долей внутригрудного объема газа в общей емкости легких (ВГО/ОЕЛ), резервным объемом выдоха (РОвыд) и отрицательной – с ОФВ1, емкостью вдоха (Евд) и внутригрудным объемом. Время напряжения снижалось при уменьшении ЖЕЛ, ФЖЕЛ и ОФВ1, РОвыд, ВГО и ОЕЛ. Коэффициент Вайсслера увеличивался со снижением ОФВ1, а снижение емкости выдоха и МОС50 приводило к повышению индекса аугментации. Таким образом, выявлена связь показателей сосудистой жесткости с объемными и скоростными параметрами функции внешнего дыхания. При этом изменения показателей бодиплетизмографии, свидетельствующие о донозологических нарушениях

вентиляционной функции легких, сопровождаются изменением показателей объемной сфигмографии, говорящих об увеличении сосудистой ригидности.

## ГЛАВА 5. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Кардиоваскулярная патология продолжает оставаться одной из главных угроз здоровью и трудоспособности взрослой части населения. Борьба с ССЗ должна заключаться не только в усовершенствовании методов лечения манифестировавших заболеваний, но и в разработке методов профилактики их развития.

В настоящее время в основе выявления лиц, требующих более тщательного подхода к профилактике ССЗ, лежит концепция высокого риска, позволяющая спрогнозировать развитие кардиоваскулярных заболеваний или фатальных сосудистых событий. Наиболее внедренным в широкую практику является метод определения риска развития неблагоприятных событий со стороны ССС по шкале SCORE. Несмотря на простоту использования данного метода, шкальный способ определения ССР учитывает лишь определенный набор факторов риска, считающихся традиционными, без учета индивидуальных особенностей их воздействия на организм конкретного человека.

Одной из стратегически важных задач современного здравоохранения можно считать усовершенствование подходов к стратификации ССР. Перспективным направлением является использование не инвазивных инструментальных способов диагностики, позволяющих определить донозологические нарушения со стороны сердца и сосудов, свидетельствующие о высоком риске развития клинических форм сердечно-сосудистой патологии. В последние годы появилось новое направление в определении ССР с помощью оценки показателей жесткости сосудистой стенки. Выявление донозологических кардиоваскулярных нарушений, проявляющихся повышением артериальной ригидности, признается одним из современных способов стратификации ССР, учитывающих реализованное воздействие разнообразных факторов, которые невозможно учесть при использовании шкального метода оценки. Одним из

факторов, способных оказывать негативное влияние на состояние ССС является вдыхание аэрополлютантов у мужчин, работающих на металлургических предприятиях.

На основании вышеизложенного были определены цель и задачи настоящего исследования.

Целью работы явилась оценка показателей артериальной ригидности у мужчин, вдыхающих промышленный аэрозоль, и сопоставление полученных данных с результатами определения ССР при помощи валидизированных шкал, а также показателями системного воспаления. С учетом прямой вовлеченности респираторной системы при воздействии аэрополлютантов, в задачи исследования включена оценка состояния вентиляционной функции легких обследуемых лиц.

Настоящая работа проводилась с 2020 по 2022 год на базе консультативной поликлиники ФБУН «Нижегородского научно-исследовательского института гигиены и профпатологии» Роспотребнадзора. В исследование были включены 200 мужчин трудоспособного возраста, работающих в АО "Выксунский металлургический завод", проходивших периодический медицинский осмотр.

Исследование получило одобрение Локального этического комитета ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 02 от 04.02.2022 г.).

Для оценки основных факторов риска развития ССЗ методом сплошной выборки проведен набор лиц, давших согласие на участие в исследовании, всего 200 мужчин возрастом от 24 до 68 лет со стажем работы от 5 до 40 лет. Далее в соответствии с критериями исключения из всей когорты обследованных сформирована выборка из 190 человек. В основную группу вошли 120 мужчин, работающих в условиях вдыхания аэрополлютантов. Группу сравнения составили 70 мужчин, не имеющих контакта с промышленными поллютантами.

В исследовании использованы данные углубленного периодического медицинского осмотра, выполненного по приказу Минздравсоцразвития от 12.04.2011 N 302н. У всех обследуемых определен расширенный липидный спектр с определением уровня ЛПВП, ЛПНП и ТГ. Оценка ССР проводилась по шкале SCORE и шкале Рейнольдса.

Проводилось лабораторно-иммунологическое исследование с определением сывороточных концентраций IgA, IgG, ИЛ-1, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ФНО $\alpha$ , вчСРБ, вчТР I, NtproBNP, эндотелина и NOx.

Исследование эластических свойств сосудистой стенки проводилось с использованием прибора для проведения объемной сфигмографии VaSera VS-1500N (Fukuda Denshi Corp., Токио, Япония), предназначенного для оценки жесткости сосудистой стенки на участке от клапана сердца до лодыжки. Исследование вентиляционной функции легких проводилось путем бодиплетизмографии в комплексе со спирометрией на бодиплетизмографе MasterScreen Body/Diff (Jaeger/Vyaire).

Статистическая обработка полученных данных произведена с использованием пакета программ Microsoft Office Exel 2016 (Microsoft Corp., США) и STATISTICA 10.0 (StatSoft Inc., США).

По результатам оценки общей распространенности традиционных факторов риска ССЗ среди обследуемых мужчин выявлено, что из 200 мужчин, включенных в исследование, 59% имеют повышение ИМТ (из них у 72,9% – предожирение, у 21,3 % – ожирение I степени, у 5% – ожирение II степени, у 0,8% – ожирение III степени); 50,5% имеют гиперхолестеринемию, 41,5% – повышенный уровень ЛПНП, 19% – гипертриглицеридемию, 12 % – снижение уровня ЛПВП; 44,5% имеют активный статус курения (из них 55% – «злостные курильщики»); 34% имеют АГ (из них у 82,3% – АГ 1 степени, у 16,2% – АГ 2 степени, у 1,5% – АГ 3 степени), 2% имеют СД. Примечательно, что хотя бы один ФР кардиоваскулярной патологии выявлен у 96% мужчин, а 36,5% обследованных имеют три и более ФР.

С целью оценки особенностей кардиоваскулярного риска у лиц, работающих в условиях вдыхания промышленных аэрополлютантов, проведен сравнительный анализ между основной группой обследуемых и группой сравнения. В возрастной категории до 40 лет достоверных различий в средних значениях САД и ДАД, а также частоте встречаемости АГ не выявлено. Показано, что в возрастной категории старше 40 лет мужчины, вдыхающие промышленный аэрозоль, имели более высокие средние значения САД и ДАД, чем в группе сравнения ( $141 \pm 14,8$  мм рт.ст. и  $136 \pm 14$  мм рт.ст.,  $p=0,023$ ;  $90,5 \pm 9,9$  и  $87 \pm 8,3$ ,  $p=0,038$  соответственно), а также большую частоту выявления АГ (47,5% и 32,8%,  $p=0,024$ ). Исходя из полученных данных можно констатировать, что респираторный контакт с поллютантами усугубляет риск развития АГ.

В группе лиц, вдыхающих аэрозоли, доля курильщиков была на 11,4% меньше, чем в группе сравнения (40% и 51,4%), среди курильщиков было на 15% меньше мужчин, выкуривающих целую пачку сигарет в день, а 2,5% мужчин являлись экс-курильщиками (в группе сравнения экс-курильщиков не было), то есть, фиксировалась меньшая распространенность и интенсивность курения. Полученные данные согласуются с результатами других исследователей, продемонстрировавших, что среди мужчин, вдыхающих аэрозоли распространенность табакокурения меньше популяционных показателей [7]. Можно предположить, что работа с промышленными аэрополлютантами является фактором, который мотивирует работников воздержаться от дополнительного пагубного воздействия табака, а также побуждает к отказу о курения или уменьшению его интенсивности.

При анализе ИМТ обращало внимание резкое увеличение доли лиц с ожирением в основной группе при переходе из возрастной категории до 40 лет в более старшую возрастную категорию (с 10,5% до 26,4%). В группе сравнения такой выраженной динамики не наблюдалось, хотя в целом она характеризовалась более высоким средним значением ИМТ и количеством лиц с ожирением, чем основная группа ( $25,5[23,1;28,4]$  и  $27,1[25,5;29,1]$  соответственно,  $p=0,026$ ; 22,8%

и 17,5% соответственно), возможно, за счет менее строгого отбора при приеме на работу. Исходя из этого, можно предположить, что длительный респираторный контакт с поллютантами способен вызывать метаболические нарушения, способствующие развитию избыточной массы тела и ожирения.

В качестве эталона определения ССР шкальным методом в исследовании использована шкала SCORE для стран с высоким риском. 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 абсолютного риска сердечно-сосудистых событий у мужчин старше 40 лет в основной группе и группе сравнения процент лиц в градациях низкого, среднего и высокого риска составил 51% – 30% – 19% и 60% – 30% – 10% соответственно, разница между группами в градации высокого риска была достоверной. Категория очень высокого риска по шкале SCORE отсутствовала в обеих группах обследуемых. При определении ССР методом Рейнольдса среди мужчин младше 40 лет в основной группе и группе сравнения процент лиц в градациях низкого, среднего и высокого ССР составил 47,8% – 37,3% – 14,9% и 55% – 42,5% – 2,5% соответственно, разница между группами в градации высокого риска была достоверной, категория очень высокого риска отсутствовала. Среди мужчин старше 40 лет процент лиц в градациях низкого, среднего, высокого и очень высокого ССР составил 23,8% – 19% – 42% – 14,3% и 40% – 40% – 13,3% – 6,7 % соответственно, в основной группе было достоверно больше лиц высокого и очень высокого риска и достоверно меньше лиц низкого и среднего риска. Таким образом, метод Рейнольдса оказался более показателен в стратификации ССР, в том числе у мужчин младше 40 лет, особенно у вдыхающих аэрозоли. В целом, стратификация ССР путем определения абсолютного риска сосудистых событий по шкале SCORE и риска развития ССЗ методом Рейнольдса наглядно продемонстрировала, что длительная низкоинтенсивная аэрогенная нагрузка усугубляет сердечно-сосудистый риск.

Анализ показателей объемной сфигмографии выявил увеличение артериальной ригидности при контакте с промышленными аэрозолями, что проявлялось достоверными различиями между экспонированной и неэкспонированной группами по 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), скоростным пульсовым характеристикам (R-tb, L-tb, R-tba, L-tba и RB-UT), AI ( $0,92 \pm 0,18$  и  $0,845 \pm 0,16$ ;  $p=0,013$ ), PEP ( $94 \pm 17,4$  и  $90 \pm 12,9$ ;  $p=0,011$ ), ET ( $299 \pm 22,7$  и  $302 \pm 21,1$ ,  $p=0,07$ ) и PEP/ET ( $0,33 \pm 0,06$  и  $0,3 \pm 0,04$ ,  $p=0,002$ ). Кроме того, работа в условиях вдыхания промышленных аэрозолей приводила к увеличению темпов прироста CAVI с возрастом. Прослеживалось статистически значимое нарастание сосудистой жесткости по мере увеличения стажа работы во вредных условиях. Так, занятость в условиях вдыхания поллютантов продолжительностью менее 10 лет не оказывала достоверного влияния на уровень CAVI, а при стаже работы свыше 10 лет разница между группами достигала значимых различий.

Также на основании данных объемной сфигмографии продемонстрировано, что в группе мужчин, вдыхающих промышленные поллютанты EVA-синдром (синдром раннего сосудистого старения) в целом встречается более чем в 2,5 раза чаще по сравнению с неэкспонированной группой. Значимые различия в распространенности EVA в виде ее увеличения в основной группе появлялись при стаже работы более 10 лет в возрастных подгруппах от 35 до 45 лет и сохранялись в подгруппах более возрастных работников.

Анализ относительного риска и этиологической доли позволил оценить профессиональную обусловленность артериальной ригидности у мужчин экспонированной группы. В целом мужчины, вдыхающие аэрополлютанты, имели высокий риск повышения сосудистой жесткости ( $RR=2,74$ ; 95% CI=1,48-5,1; EF=63,5%), что говорит о высокой степени профессиональной обусловленности. Оценка изучаемых показателей в зависимости от продолжительности контактного периода подтвердила существенное влияние стажа работы во вредных условиях на показатели объемной сфигмографии. Профессиональная обусловленность

артериальной жесткости была несущественной при стаже работы менее 10 лет ( $RR=1,3$ ; 95%  $CI=0,35-4,74$ ;  $EF=31,3\%$ ), нарастала и стала самой высокой при стаже работы от 10 до 20 лет ( $RR=2,34$ ; 95%  $CI=0,99-5,5$ ;  $EF=57,2\%$ ) и снижалась до уровня средней силы при стаже работы более 20 лет ( $RR=2,0$ ; 95%  $CI=1,01-3,94$ ;  $EF=50\%$ ).

Особенности иммунного статуса экспонированных работников заключались в снижении уровня IgA ниже референсного предела у 22% лиц, что может свидетельствовать о нарушении функции слизистых оболочек в результате контакта с аэрополлютантами. Следствием недостаточности уровня IgA и токсического воздействия промышленных аэрозолей 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 затрагивало как про- так и противовоспалительные ИЛ. Можно предположить, что ответом на токсическое воздействие промышленного аэрозоля является активация гранулоцитов, способствующая элиминации антигенов и проявляющаяся в значимом повышении уровня провоспалительного ИЛ-8 у экспонированных лиц ( $p=0,04$ ), значимом снижении уровня ИЛ-4 ( $p=0,01$ ) и тенденции к снижению ИЛ-10 ( $p=0,06$ ). Активация процессов системного воспаления под воздействием вдыхания промышленных поллютантов проявлялась в значимом увеличении относительно неэкспонированных лиц уровня ФНО $\alpha$  ( $2,0[1,3;2,7]$  пг/мл и  $1,4[1,0;2,2]$  пг/мл соответственно,  $p=0,03$ ) и вчСРБ ( $5,8[1,9;7,4]$  мг/л и  $3[1,3;4,6]$  мг/л соответственно,  $p=0,002$ ). Данные изменения могут свидетельствовать об активации макрофагальной защиты организма.

Особый интерес вызвало изменение выработки в ответ на воздействие аэрополлютантов вчСРБ, как чувствительного показателя воспаления, способного отразить ССР. При определении ССР по уровню вчСРБ доля лиц в градации

низкого, умеренного и высокого риска в контактной и неконтактной группах составила 10%-21,6%-68,4% и 22,9%-44,3%-32,8% соответственно. Учитывая преобладание в основной группе лиц с высоким кардиоваскулярным риском, представляется целесообразным определение уровня СРБ для стратификации ССР у экспонированных работников.

Воздействие промышленных аэрополлютантов на ССС подтверждалось усилением выработки NtproBNP в группе экспонированных работников ( $p=0,044$ ) с отклонением от нулевого порога у каждого четвертого (26,5%) и превышением референсного предела у 4,2% работников основной группы. Также обращало внимание повышение в 1,8 раза кардиоспецифического вчТР I у контактных мужчин относительно неэкспонированных работников ( $p=0,03$ ). Сосудистая реакция в ответ на воздействие промышленного аэрозоля проявлялась признаками эндотелиальной дисфункции в виде относительного снижения выработки NOx у лиц основной группы ( $p=0,04$ ) с более узким диапазоном значений, не превышающим 100 мкМоль/л.

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 группе контактных рабочих проявлялась в более частом выявлении по сравнению с неконтактными лицами высокого уровня ОХС, ЛПНП, низкого уровня ЛПВП (58,3% /44,3%,  $p=0,035$ ; 46,7%/31,4%,  $p=0,02$ ; 16,7%/5,7%,  $p=0,014$  соответственно). Дисбаланс липидных фракций приводил к повышению КА выше референсного предела у половины обследуемых лиц основной группы (60 человек/50%). Учитывая данные о непосредственном влиянии воспалительных процессов на липидный обмен, в качестве одной из причин выявленных особенностей холестерина обмена можно рассматривать развитие системного воспаления у экспонированных работников.

По результатам спирометрии, проведенной в основной группе, снижение отдельных объемно-скоростных показателей (ОФВ1, ФЖЕЛ), 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.

Примечательно, что 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).

Дополнительное проведение бодиплетизмографии некурящим стажированным работникам (по 20 человек из обеих групп) позволило более детально изучить ФВД экспонированных мужчин. Выявлено снижение спирометрических показателей в основной группе относительно неконтактных лиц – ОФВ1 ( $p=0,041$ ), МОС50 ( $p=0,049$ ) и МОС 75 ( $p=0,021$ ), что свидетельствует об относительно замедлении воздушного потока на уровне мелких и средних бронхов, и как следствие увеличение ООЛ ( $p=0,005$ ) и ООЛ/ОЕЛ ( $p=0,007$ ). Обращали внимание более высокие уровни показателей сопротивления дыхательных путей в экспонированной группе  $R_{aw\ tot}$  ( $p=0,02$ ),  $R_{aw\ in}$  ( $p=0,01$ ), особенно  $R_{aw\ ex}$  ( $p=0,04$ ), выходящего за рамки верхнего референсного предела, приводящие к значимому снижению общей проводимости бронхов  $Sg\ tot$  ( $p=0,04$ ). Интересно, что в экспонированной группе диагностически значимое повышение показателей сопротивления дыхательных путей  $R_{aw\ tot}$ ,  $R_{aw\ in}$  и  $R_{aw\ ex}$  выявлялись чаще снижения спирометрических показателей ОФВ1, ФЖЕЛ, ПОС, МОС 25, МОС50 и МОС 75 (35% и 10% соответственно). Таким образом, до 1/3 мужчин, вдыхающих аэрополлютанты, имеют вентиляционные нарушения, для раннего выявления которых предпочтительным является метод бодиплетизмографии.

Был проведен корреляционный анализ показателей объемной сфигмографии с традиционными кардиоваскулярными ФР. Выявлено, что у лиц экспонированной группы увеличение САVI происходило с возрастом, а также при увеличении САД, ДАД, ЧСС, ОХС и ЛПНП, в то время как у лиц неконтактной группы имело прямую связь только с возрастом. Показана прямая корреляционная связь индекса САVI со стажем курения, однако обращает внимание большая сила связи в группе мужчин, вдыхающих аэрозоли, по сравнению с группой контроля ( $p < 0,001$  и  $p < 0,05$  соответственно). Таким образом, показано, что у условно здоровых неэкспонированных лиц трудоспособного возраста традиционные ФР оказывают меньшее влияние на состояние сосудистой стенки, в то время как вдыхание промышленных аэрополлютантов усугубляет их воздействие и приводит к усугублению влияния дислипидемии, АГ и курения на ригидность артерий уже в молодом и среднем возрасте.

Наличие достоверных взаимосвязей между показателями объемной сфигмографии и иммунно-воспалительными маркерами подтвердило решающую роль системного воспаления, развивающегося в ответ на вдыхание аэрополлютантов, в снижении упруго-эластических свойств артерий. Так, индекс САVI возрастал при увеличении уровней IgG и IgE, провоспалительного ИЛ-6, и белков острой фазы ФНО $\alpha$  и СРБ.

Индекс САVI в основной группе был связан положительной корреляционной связью с долей ВГО/ОЕЛ, РОвыд и отрицательной – с ОФВ1, Евд и ВГО, в то время как время напряжения снижалось при уменьшении ЖЕЛ, ФЖЕЛ и ОФВ1, РОвыд, ВГО и ОЕЛ. Следовательно, корреляционный анализ между показателями объемной сфигмографии и бодиплетизмографии подтвердил наличие взаимосвязей между ними в группе экспонированных работников, что подтверждает наличие общих патогенетических механизмов формирования вентиляционных нарушений и ригидности артерий при вдыхании промышленного аэрозоля.

Таким образом, можно констатировать, что процессы снижения эластичности артерий и увеличение риска формирования ССЗ при длительном вдыхании сложносоставного производственного аэрозоля тесно связаны с процессами активации системного воспаления, и как следствие, формированием эндотелиальной дисфункции и нарушений липидного обмена.

## ВЫВОДЫ

1. У 36,5% обследованных мужчин трудоспособного возраста выявлено 3 и более традиционных факторов ССР. Респираторная нагрузка аэрополлютантами ассоциировалась с повышением частоты артериальной гипертонии, атерогенной дислипидемии и увеличением ССР (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 $\alpha$ , ИЛ-8 и СРБ 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 $\alpha$  ( $r=0,6$ ), 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**

При проведении медицинских осмотров мужчин, работающих в условиях воздействия аэрополлютантов, рекомендуется добавить в перечень лабораторных исследований определение расширенного липидного спектра и уровня вчСРБ. При определении ССР рекомендовано проводить расчет по методу Рейнольдса. 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. Представляется целесообразным использование метода бодиплетизмографии, позволяющего измерить показатели дыхательного сопротивления, для ранней диагностики вентиляционных нарушений у экспонированных работников.

## **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 СОКРАЩЕНИЙ

АГ – артериальная гипертензия

АД – артериальное давление

БА – бронхиальная астма

ВГО – внутригрудной объем газа

вчСРБ – высокочувствительный С-реактивный белок

вчТР I – высокочувствительный тропонин I

ГХС – гиперхолестеринемия

ДАД – диастолическое артериальное давление

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИМ – инфаркт миокарда

ЖЕЛ – жизненная емкость легких

ИМТ – индекс массы тела

ИЛ – интерлейкин

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

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

ССС – сердечно-сосудистая система

ТГ – триглицериды

ФВД – функция внешнего дыхания

ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких

ФКГ – фонокардиограмма

ФНО $\alpha$  – фактор некроза опухоли альфа

ФР – фактор риска

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

ЭКГ – электрокардиограмма

AI – индекс аугментации

baPWV – плече-лодыжечная скорость пульсовой волны

CAVI – сердечно-лодыжечный сосудистый индекс

CI – доверительный интервал

EF – этиологическая для

ET – время изгнания

EVA – синдром раннего сосудистого старения

Ig – иммуноглобулин

L-CAVI – сердечно-лодыжечный сосудистый индекс слева

OR – отношение шансов

PER – время напряжения

PER/ET – коэффициент Вайсслера

PWV – скорость распространения пульсовой волны

PWVcf – каротидно-феморальная скорость пульсовой волны

R<sub>ex</sub> – сопротивление дыхательных путей на выдохе

R<sub>in</sub> – сопротивление дыхательных путей на вдохе

RR – относительный риск

R<sub>tot</sub> – общее сопротивление дыхательных путей

R-CAVI – сердечно-лодыжечный сосудистый индекс справа

$Sg_{tot}$  – общая проводимость бронхов

$UT$  – время подъема пульсовой волны

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Арабидзе, Г. Г. Клиническая иммунология атеросклероза – от теории к практике / Г. Г. Арабидзе // Атеросклероз и дислипидемии. – 2013. – № 1. – С. 4–19.
2. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020 / Г. П. Арутюнов, Е. И. Баранова, О. Л. Барабаш [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т. 25, № 3. – С. 149–218.
3. Артериальная жесткость и «сосудистое старение» во взаимосвязи с коагулогическими факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, показателями липидного и углеводного обмена в популяции взрослого населения Томска по данным исследования ЭССЕ-РФ / А. Р. Заирова, А. Н. Рогоза, А. Б. Добровольский [и др.] // Кардиологический вестник. – 2018. – Т. 13, № 1. – С. 5–15.
4. Бабанов, С. А. Изменения респираторной системы при пылевых заболеваниях легких / С. А. Бабанов, Д. С. Будаш // Крымский терапевтический журнал. – 2016. – № 1. – С. 40–48.
5. Бабанов, С. А. Профессиональные заболевания легких: статистические показатели, оценка рисков и биологические маркеры / С. А. Бабанов, Д. С. Будаш // Медицина неотложных состояний. – 2018. – № 1. – С. 142–150.
6. Бабанов, С. А. Степень профессионального риска и оценка уровней цитокинов в ранней диагностике и прогнозировании профессиональных заболеваний легких / С. А. Бабанов, Д. С. Будаш // Крымский терапевтический журнал. – 2018. – № 2. – С. 32–38.
7. Бачинский, О. Н. Клинико-патогенетические особенности профессионального бронхита / О. Н. Бачинский, В. И. Бабкина // Медицина труда и промышленная экология. – 2014. – № 7. – С. 28–31.

8. Белоносова, С. В. Разработка, реализация и оценка программы многофакторной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний в условиях организованного коллектива : 14.00.06 : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Белоносова Светлана Владимировна ; науч. руководители А. М. Калинина, Ю. М. Поздняков ; Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Росмедтехнологий. – М., 2009. – 22 с.
9. Бойцов, С. А. Совершенствование медпомощи пациентам с болезнями системы кровообращения в рамках федерального проекта «Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями» / С. А. Бойцов, А. Е. Демкина // Управление качеством в здравоохранении. – 2019. – № 1. – С. 26–33.
10. Бугаева, М. С. Системные морфологические изменения, ассоциированные с длительностью воздействия на организм угольно-породной пыли (экспериментальные исследования) : 14.02.04 : автореф. дис. ... канд. биол. наук / Бугаева Мария Сергеевна ; науч. руководитель Н. Н. Михайлова ; Научно-исследовательский институт комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний. – М., 2017. – 24 с.
11. Быков, В. Р. Риск развития болезней системы кровообращения у работников открытого рудника Северо-Западной фосфорной компании в условиях Арктики / В. Р. Быков, Л. В. Талыкова, В. С. Михалёва // Экология человека. – 2017. – № 11. – С. 29–33.
12. Вельков, В. В. С-реактивный белок – «золотой маркер», многозначительный и незаменимый / В. В. Вельков. – Пущино : [б. и.], 2005. – 47 с. – URL: <https://clinlabs.com/publications/s-reaktivnyy-belok-zolotoy-marker-mnogoznachitelnyy-i-nezamenimyy> (дата обращения: 31.05.2023).
13. Вероятность развития артериальной гипертензии у работников, экспонированных к фиброгенной пыли, на асбестообогащающем производстве / Т. Ю. Обухова, В. Б. Гурвич, Л. Н. Будкарь [и др.] // Медицина труда и промышленная экология. – 2019. – Т. 59, № 2. – С. 68–73.

14. Влияние курения на жесткость сосудистой стенки у мужчин трудоспособного возраста по данным объемной сфигмографии / М. Ю. Милютина, Е. В. Макарова, Н. В. Меньков [и др.] // Клиническая медицина. – 2021. – Т. 99, № 1. – С. 53–57.
15. Влияние немедикаментозной профилактики на динамику относительного риска неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов в организованной популяции / Т. С. Алексеева, М. Ю. Огарков, А. Е. Скрипченко, М. Ю. Янкин // Профилактическая медицина. – 2013. – Т. 16, № 2, ч. 1. – С. 23–27.
16. Возможности бодиплетизмографии в ранней диагностике пылевой патологии органов дыхания у работников промышленных предприятий, подвергающихся воздействию кремнийсодержащих аэрозолей / Л. А. Коневских, В. Б. Гурвич, Т. А. Маслакова [и др.] // Уральский медицинский журнал. – 2019. – № 7. – С. 42–48.
17. Возможности современных методов изучения окислительного стресса и иммунного профиля в выявлении предикторов развития хронического воспалительного процесса в бронхах молодых начинающих курильщиков / Е. В. Макарова, В. А. Вахламов, М. Л. Шония [и др.] // Современные технологии в медицине. – 2015. – Т. 7, № 3. – С. 77–83.
18. Глущенко, В. А. Сердечно-сосудистая заболеваемость – одна из важнейших проблем здравоохранения / В. А. Глущенко, Е. К. Иркиенко // Медицина и организация здравоохранения. – 2019. – Т. 4, № 1. – С. 56–63.
19. Гомонова, В. В. Параметры эластичности артерий в стратификации риска сердечно-сосудистых заболеваний / В. В. Гомонова, С. А. Сайганов, В. Е. Гумерова // Терапия. – 2019. – Т. 5, № 6. – С. 50–56.
20. Гордеева, М. А. Значение провоспалительных цитокинов в патогенезе и клинике острого коронарного синдрома : 14.01.05 : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Гордеева Мария Алексеевна ; науч. руководитель А. Р. Бабаева ; Волгоградский государственный медицинский университет. – Волгоград, 2012. – 23 с.

21. Григорьева, Н. С. Ограничения и возможности для достижения целей национального проекта «Здравоохранение» в борьбе с сердечно-сосудистыми заболеваниями в условиях современной модели государственного устройства / Н. С. Григорьева, А. Е. Демкина // Государственное управление. Электронный вестник : электронный журнал. – 2019. – № 76. – С. 258–278. – URL: [http://e-journal.spa.msu.ru/vestnik/item/76\\_2019grigorieva\\_demkina.htm](http://e-journal.spa.msu.ru/vestnik/item/76_2019grigorieva_demkina.htm) (дата обращения: 31.05.2023).
22. Гришагин, В. М. Процессы образования и состав твердой фазы сварочного аэрозоля как наиболее вредного фактора при сварке горно-шахтного оборудования / В. М. Гришагин, Л. П. Ерёмин, Л. Г. Деменкова // Горный информационно-аналитический бюллетень (научно-технический журнал). – 2010. – № S3. – С. 412–422.
23. Громнацкий, Н. И. Особенности поражения сердца при метаболическом синдроме у пациентов молодого и среднего возраста / Н. И. Громнацкий, Г. Д. Петрова // Российский кардиологический журнал. – 2007. – Т. 12, № 5. – С. 24–27.
24. Достижение девяти глобальных целей по НИЗ, общая ответственность : доклад о ситуации в области неинфекционных заболеваний в мире за 2014 г. // Всемирная организация здравоохранения : [сайт]. – URL: <https://whodc.mednet.ru/ru/osnovnye-publikaczii/neinfekczionnye-bolezni-i-borba-s-nimi/2320.html> (дата обращения: 31.05.2023).
25. 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.
26. Изменения эластичности сосудистой стенки артерий и маркеров ангиопатии на фоне длительной терапии статинами больных артериальной гипертонией с высоким сердечно-сосудистым риском / В. П. Мухин, В. В. Воротынцева, Н.

- И. Громнацкий, В. В. Аникин // Человек и его здоровье. – 2020. – № 4. – С. 37–45.
27. Иммуновоспалительные механизмы формирования хронического пылевого бронхита у шахтеров / Н. И. Панев, С. О. Кунгурова, А. С. Казицкая [и др.] // Медицина в Кузбассе. – 2022. – Т. 21, № 1. – С. 47–54.
  28. Использование метода построения таблиц жизни для прогнозирования риска развития профессиональной патологии / Л. Н. Будкарь, И. В. Бугаева, Л. Г. Терешина [и др.] // Здоровье населения и среда обитания. – 2010. – № 6. – С. 32–36.
  29. Казицкая, А. С. Сравнительная оценка влияния угольно-породной пыли и фторида натрия на иммунный статус организма : 14.02.04 : дис. ... канд. биол. наук / Казицкая Анастасия Сергеевна ; науч. руководитель Н. Н. Михайлова ; Научно-исследовательский институт комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний. – М., 2017. – 142 с.
  30. Капишников, П. А. Оптимизация диагностических и лечебных мероприятий при хроническом пылевом бронхите : 14.01.25 : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Капишников Петр Александрович ; науч. руководитель Н. А. Мокина ; Самарский государственный медицинский университет. – Самара, 2010. – 34 с.
  31. Кардиоваскулярная профилактика 2017. Российские национальные рекомендации / С. А. Бойцов, Н. В. Погосова, М. Г. Бубнова [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2018. – Т. 23, № 6. – С. 7–122.
  32. Кардиоваскулярный риск у работников нефтехимических производств / З. Ф. Гимаева, И. В. Бухтияров, А. Б. Бакиров [и др.] // Гигиена и санитария. – 2020. – Т. 99, № 5. – С. 498–503.
  33. Каримова, Л. К. Оценка кардиоваскулярного риска у работников нефтехимических производств и разработка программы профилактики сердечно-сосудистых заболеваний / Л. К. Каримова, З. Ф. Гимаева, Р. Р. Галимова [и др.] // Гигиена и санитария. – 2019. – Т. 98, № 9. – С. 978–983.

34. Кашталап, В. В. Клиническая и прогностическая значимость молекулярно-генетических маркеров формирования и прогрессирования мультифокального атеросклероза у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST : 14.01.05 : дис. ... д-ра мед. наук / Кашталап Василий Васильевич ; науч. консультант Л. С. Барбараш ; Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний. – Кемерово, 2015. – 257 с.
35. Клинико-экономическая эффективность организационной модели первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний у работников железнодорожного транспорта / Н. В. Пырикова, И. В. Осипова, А. В. Концевая [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2014. – Т. 19, № 6. – С. 12–18.
36. Концевая, А. В. Биомаркеры в прогнозировании сердечно-сосудистого риска: новые возможности тропинина I / А. В. Концевая, А. О. Мырзаматова, О. М. Драпкина // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2022. – Т. 19, № 3. – С. 219–226.
37. Корягина, Н. А. Оценка сердечно-сосудистой системы у трудоспособных женщин с гипертензией в зависимости от уровня эстрадиола / Н. А. Корягина, В. Г. Желобов, А. В. Авдеев [и др.] // Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия: Естественные и технические науки. – 2018. – № 6. – С. 188–193.
38. Кудалева, И. В. Особенности и закономерности нарушений биохимических процессов у работающих в условиях воздействия различных токсикантов / И. В. Кудалева, Л. Б. Маснавиева, Л. А. Бударина // Экология человека. – 2011. – № 1. – С. 3–10.
39. Легочные функциональные тесты: от теории к практике : руководство для врачей / под ред. О. И. Савушкина, А. В. Черняк. – М. : Фирма СТРОМ, 2017. – 192 с. – ISBN 978-5-900094-53-3.

40. Матросова, И. Б. Сердечно-лодыжечный сосудистый индекс (CAVI) – новый неинвазивный параметр оценки сосудистой ригидности / И. Б. Матросова, Н. В. Борисочева, В. Э. Олейников // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2009. – № 2. – С. 90–101.
41. 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.
42. Милягин, В. А. Современные методы определения жесткости сосудов / В. А. Милягин, В. Б. Комиссаров // Артериальная гипертензия. – 2010. – Т. 16, № 2. – С. 134–143.
43. Нажева, М. И. Диагностическое значение определения базовых концентраций С-реактивного белка и интерлейкина-6 в крови для оценки риска сердечно-сосудистых заболеваний / М. И. Нажева, И. А. Демидов // Медицинский вестник Юга России. – 2015. – № 3. – С. 86–91.
44. Нилова, О. В. Подходы к стратификации общего сердечно-сосудистого риска у больных артериальной гипертензией с дислипидемией / О. В. Нилова, С. В. Колбасников // Тверской медицинский журнал : электронный журнал. – 2017. – № 4. – С. 1–3. – URL: <http://tvermedjournal.tvergma.ru/462/>. – Дата публикации: 10.07.2017.
45. Новые возможности биомаркеров в стратификации риска сердечно-сосудистых заболеваний. Заключение Совета экспертов / О. М. Драпкина, А. В. Концевая, Г. П. Арутюнов [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2021. – Т. 26, № 9. – С. 129–134.
46. Носов, А. Е. Аэрополлютанты как факторы риска развития кардиометаболической патологии: аналитический обзор / А. Е. Носов, А. С. Байдина, О. Ю. Устинова // Анализ риска здоровью. – 2021. – № 4. – С. 181–194.

47. О национальных целях и стратегических задачах развития Российской Федерации на период до 2024 года : Указ Президента РФ от 07.05 2018 г. № 204 : ред. от 21.07.2020 г. // Электронный фонд правовых и нормативно-технических документов : [сайт]. – URL: <https://docs.cntd.ru/document/557309575?section=status> (дата обращения: 31.05.2023).
48. О роли загрязнения воздуха взвешенными частицами в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний. Меры профилактики / А. Ф. Колпакова, Р. Н. Шарипов, О. А. Волкова, Ф. А. Колпаков // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2020. – Т. 19, № 3. – С. 71–77.
49. Оганов, Р. Г. Стратегии профилактики сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации / Р. Г. Оганов, Г. Я. Масленникова // Клиническая медицина. – 2012. – Т. 90, № 3. – С. 4–7.
50. Определение и роль NT-proBNP при хронической обструктивной болезни легких и при ее сочетании с ишемической болезнью сердца / А. А. Некрасов, О. В. Мельниченко, А. Г. Фролов [и др.] // Военно-медицинский журнал. – 2011. – Т. 332, № 3. – С. 78–81.
51. Особенности клинического течения хронической обструктивной болезни легких в зависимости от продолжительности курения и состояния иммунного ответа пациентов / Н. А. Любавина, Е. В. Макарова, Н. В. Меньков [и др.] // Пульмонология. – 2013. – № 4. – С. 52–55.
52. Особенности липидного обмена у работников, занятых в производстве алюминия / И. В. Кудяева, О. А. Дьякович, Л. Б. Маснабиева [и др.] // Гигиена и санитария. – 2016. – Т. 95, № 9. – С. 857–860.
53. Оценка влияния применения лекарственного препарата тикагрелор у пациентов с острым коронарным синдромом на целевые показатели федерального проекта «Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями» / М. В. Журавлева, С. К. Зырянов, Ф. Н. Палеев [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т. 25, № 5. – С. 44–55.

54. Поливода, С. Н. Методические подходы к обследованию больных и клинической интерпретации данных при оценке эластических свойств артериальных сосудов на современном этапе / С. Н. Поливода, А. А. Черепок, Р. А. Сычев // Український кардіологічний журнал. – 2003. – № 2. – С. 109–117.
55. Постникова, Л. В. Клинико-функциональные иммунологические особенности современных форм пневмокониозов / Л. В. Постникова, А. Е. Плюхин, Э. С. Цидильковская // Медицина труда и промышленная экология. – 2015. – № 9. – С. 118.
56. Принципы прогнозирования состава твердой составляющей сварочного аэрозоля по виду электродного покрытия / Д. А. Кузнецов, А. С. Смолина, Ю. В. Раков, М. Н. Игнатов // Вестник Пермского национального исследовательского политехнического университета. Машиностроение, материаловедение. – 2014. – Т. 16, № 2. – С. 21–34.
57. Профессиональные болезни : руководство / под ред. Н. А. Мухина, С. А. Бабанова. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2018. – 576 с. – ISBN 978-5-9704-4299-9.
58. Пульмонология : национальное руководство : краткое издание / под ред. А. Г. Чучалина. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2018. – 800 с. – ISBN 978-5-9704-4814-4.
59. Ракитский, В. Н. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний у работников предприятий горнодобывающей промышленности / В. Н. Ракитский, Л. В. Липатова, О. А. Измайлова // Здравоохранение Российской Федерации. – 2016. – № 1. – Р. 10–12.
60. Раннее сосудистое старение: распространенность и предикторы в российской популяции / Н. А. Солдатенкова, А. В. Орлов, О. П. Ротарь [и др.] // Биотехносфера. – 2016. – № 2. – С. 22–28.
61. Распространенность факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в неорганизованной популяции жителей Тюменского региона 25–64 лет. Результаты исследования ЭССЕ-РФ в Тюменском регионе / А. Ю. Ефанов,

- М. А. Сторожок, И. Ф. Шоломов [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2016. – Т. 15, № 4. – С. 60–65.
62. 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.
  63. Российский статистический ежегодник, 2019 : статистический сборник / под ред. П. В. Малкова [и др.] ; Федеральная служба государственной статистики (Росстат). – М. : [б. и.], 2019. – 708 с. – ISBN 978-5-89476-473-3.
  64. Ротарь, О. П. Сосудистое старение в концепциях EVA и SUPERNOVA: непрерывный поиск повреждающих и протективных факторов / О. П. Ротарь, К. М. Толкунова // Артериальная гипертензия. – 2020. – Т. 26, № 2. – С. 133–145.
  65. Руководство по клинической физиологии дыхания / под ред. Л. Л. Шика, Н. Н. Канаева. – Л. : Медицина, 1980. – 376 с.
  66. Савушкина, О. И. Теоретические и методические аспекты бодиплетизмографии и ее клиническое применение / О. И. Савушкина, А. В. Черняк // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2016. – № 60. – С. 117–124.
  67. Сердечно-сосудистые заболевания: основные факты : информационный бюллетень // Всемирная организация здравоохранения : [сайт]. – URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/ru/> (дата обращения: 31.05.2023).
  68. Синдром раннего старения сосудов: научная гипотеза, или новая стратегия органопротекции / С. В. Черняк, Т. А. Нечесова, М. М. Ливенцева [и др.] // Лечебное дело : научно-практический терапевтический журнал. – 2014. – № 4. – С. 45–48.
  69. Согласованное мнение российских экспертов по оценке артериальной жесткости в клинической практике / Ю. А. Васюк, С. В. Иванова, Е. Л.

- Школьник [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2016. – Т. 15, № 2. – С. 4–19.
70. Соловей, С. П. Проблемы стратификации сердечно-сосудистого риска и его снижения в рамках первичной профилактики / С. П. Соловей // Медицинские новости. – 2018. – № 6. – С. 4–11.
  71. С-реактивный белок при остром коронарном синдроме: содержание в плазме и прогностическое значение / А. И. Абдрахманова, Н. Б. Амиров, З. Ф. Ким, Р. Ф. Гайфуллина // Вестник современной клинической медицины. – 2019. – Т. 12, № 1. – Р. 79–85.
  72. Стручков, П. В. Спирометрия : руководство для врачей / П. В. Стручков, Д. В. Дроздов, О. Ф. Лукина. – 3-е изд. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2020. – 112 с. – ISBN 978-5-9704-3629-5.
  73. Сюрин, С. А. Особенности бронхолегочной патологии у работников медного производства в Кольском Заполярье / С. А. Сюрин // Гигиена и санитария. – 2013. – Т. 92, № 3. – С. 53–56.
  74. Трошин, В. В. Возможность исследования жесткости сосудистой стенки при периодических медицинских осмотрах для выявления групп риска по сердечно-сосудистой патологии / В. В. Трошин, В. Д. Федотов // Здоровье населения и среда обитания. – 2017. – № 6. – С. 22–24.
  75. Условия труда как фактор риска повышения смертности в трудоспособном возрасте / И. В. Бухтияров, Н. Ф. Измеров, Г. И. Тихонова [и др.] // Медицина труда и промышленная экология. – 2017. – № 8. – С. 43–49.
  76. Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний у лиц европейской и корейской этнических групп, проживающих на территории Приморского края / Д. Ю. Богданов, В. А. Невзорова, В. Б. Шуматов [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2020. – Т. 19, № 1. – С. 40–47.
  77. Федеральные клинические рекомендации российского респираторного общества по использованию метода спирометрии / А. Г. Чучалин, З. Р. Айсанов, С. Ю. Чикина [и др.] // Пульмонология. – 2014. – № 6. – С. 11–24.

78. Федеральный проект «Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями» // Министерство здравоохранения Российской Федерации : [сайт]. – URL: <https://minzdrav.gov.ru/poleznye-resursy/natsproektzdravoohranenie/bssz> (дата обращения: 31.05.2023).
79. Хоролец, Е. В. С-реактивный белок у пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST / Е. В. Хоролец, Л. А. Хаишева, С. В. Шлык // CardioСоматика. – 2017. – Т. 8, № 1. – С. 80.
80. Чаулин, А. М. Коморбидность хронической обструктивной болезни легких и сердечно-сосудистых заболеваний: общие факторы, патофизиологические механизмы и клиническое значение / А. М. Чаулин, Ю. В. Григорьева, Д. В. Дупляков // Клиническая практика. – 2020. – Т. 11. № 1. – С. 112–121.
81. Чаулин, А. М. Новые биомаркеры для стратификации риска сердечно-сосудистых заболеваний / А. М. Чаулин // Евразийское Научное Объединение. – 2020. – № 9, ч. 3. – С. 229–232.
82. Черкашин, Д. В. Новая стратегия повышения эффективности профилактики сердечно-сосудистых заболеваний в вооруженных силах Российской Федерации / Д. В. Черкашин, Р. Г. Макиев, П. Ю. Кириченко [и др.] // Известия Российской Военно-медицинской академии. – 2017. – Т. 36, № 3. – С. 34–39.
83. Шаповал, Н. С. Профессиональная заболеваемость и обязательные медицинские осмотры работников вредных профессий / Н. С. Шаповал // Медицина труда и промышленная экология. – 2017. – № 9. – С. 212.
84. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the task force for the management of arterial hypertension of the European Society of hypertension (ESH) and of the European society of cardiology (ESC) / G. Mancia, R. Fagard, K. Narkiewicz [ et al.] // Journal of hypertension. – 2013. – Vol. 31, № 7. – P. 1281–1357.
85. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood

- pressure in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines / P. K. Whelton, R. M. Carey, W. S. Aronow [et al.] // Hypertension. – 2018. – Vol. 71, № 6. – P. e13–e115.
86. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension / B. Williams, G. Mancia, W. Spiering [et al.] // Journal of hypertension. – 2018. – Vol. 36, № 10. – P. 1953–2041.
  87. A 10- and 15-year performance analysis of ESC/EAS and ACC/AHA cardiovascular risk scores in a Southern European cohort / C. Santos-Ferreira, R. Baptista, M. Oliveira-Santos [et al.] // BMC cardiovascular disorders : electronic journal. – 2020. – Vol. 20, № 1. – URL: <https://bmccardiovascdisord.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12872-020-01574-2>. – Дата публикации: 19.06.2020.
  88. A field study on the respiratory deposition of the nano-sized fraction of mild and stainless steel welding fume metals / L. G. Cena, W. P. Chisholm, M. J. Keane, B. T. Chen // Journal of occupational and environmental hygiene. – 2015. – Vol. 12, № 10. – P. 721–728.
  89. A novel method for assessing respiratory deposition of welding fume nanoparticles / L. G. Cena, M. J. Keane, W. P. Chisholm [et al.] // Journal of occupational and environmental hygiene. – 2014. – Vol. 11, № 12. – P. 771–780.
  90. A population-based case-control study of myocardial infarction and occupational exposure to particles in swedish men and women / P. Wiebert, N. Plato, M. Feychting, B. Sjogren // Occupational and environmental medicine. – 2016. – Vol. 73. – Suppl. 1. – URL: [https://oem.bmj.com/content/73/Suppl\\_1/A159.2](https://oem.bmj.com/content/73/Suppl_1/A159.2) (дата обращения: 30.05.2023).

91. A population-based study on welding exposures at work and respiratory symptoms / L. Lillienberg, J.-P. Zock, H. Kromhout [et al.] // *The Annals of occupational hygiene*. – 2008. – Vol. 52, № 2. – P. 107–115.
92. Air pollution and arterial hypertension. A new risk factor is in the air / E. J. Sanidas, D. P. Papadopoulos, H. Grassos [ et al.] // *Journal of the American Society of Hypertension : JASH*. – 2017. – Vol. 11, № 11. – P. 709–715.
93. Analisis of vascular wall constitutive law with finite deformation theory / K. Hayashi, M. Sato, H. Niimi [et al.] // *Iyō denshi to seitai kōgaku. Japanese journal of medical electronics and biological engineering*. – 1975. – Vol. 13, № 5. – P. 293–298.
94. Aortic stiffness as a risk factor for recurrent acute coronary events in patients with ischaemic heart disease / C. Stefanadis, J. Dernellis, E. Tsiamis [et al.] // *European heart journal*. – 2000. – Vol. 21, № 5. – P. 390–396.
95. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients / S. Laurent, P. Boutouyrie, R. Asmar [et al.] // *Hypertension*. – 2001. – Vol. 37, № 5. – P. 1236–1241.
96. Aortic stiffness is an independent predictor of fatal stroke in essential hypertension / S. Laurent, S. Katsahian, C. Fassot [et al.] // *Stroke*. – 2003. – Vol. 34, № 5. – P. 1203–1206.
97. Aortic stiffness, blood pressure progression, and incident hypertension / B. M. Kaess, J. Rong, M. G. Larson [et al.] // *JAMA*. – 2012. – Vol. 308, № 9. – P. 875–881.
98. Ascertaining the risk of chronic obstructive pulmonary disease in relation to occupation using a case-control design / G. Mastrangelo, M. Tartari, U. Fedeli [et al.] // *Occupational medicine*. – 2003. – Vol. 53, № 3. – P. 165–172.
99. Association of cardio-ankle vascular index with cardiovascular risk factors and cardiovascular events in metabolic syndrome patients / A. Laucevicius, L. Ryliskyte, J. Balsyte [et al.] // *Medicina*. – 2015. – Vol. 51, № 3. – P. 152–158.

100. Association of troponin T detected with a highly sensitive assay and cardiac structure and mortality risk in the general population / J. A. de Lemos, M. H. Drazner, T. Omland [et al.] // JAMA. – 2010. – Vol. 304, № 22. – P. 2503–2512.
101. Bala, S. Chronic obstructive pulmonary disease in iron-steel and ferrochrome industry workers / S. Bala, A. Tabaku // Central European journal of public health. – 2010. – Vol. 18, № 2. – P. 93–98.
102. Blood pressure measurement: lessons learned from our ancestors / M. Karamanou, T. G. Papaioannou, G. Tsoucalas [et al.] // Current pharmaceutical design. – 2015. – Vol. 21, № 6. – P. 700–704.
103. Blood pressure-lowering treatment strategies based on cardiovascular risk versus blood pressure: a meta-analysis of individual participant data. / K. N Karmali, D. M. Lloyd-Jones, J. van der Leeuw [et al.] // PLoS medicine : electronic journal. – 2018. – Vol. 15, № 3. – URL: <https://journals.plos.org/plosmedicine/article?id=10.1371/journal.pmed.1002538>. – Дата публикации: 20.03.2018.
104. Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine / D. P. Zipes, P. Libby, R. O. Bonow [et al.]. – 11-th ed. – [S. l.] : Elsevier, 2018. – 2040 p. – ISBN 978-0-323-46299-0.
105. Cardio-ankle vascular index (CAVI) as a novel indicator of arterial stiffness: theory, evidence and perspectives / K. Shirai, N. Hiruta, M. Song [et al.] // Journal of atherosclerosis and thrombosis. – 2011. – Vol. 18, № 11. – P. 924–938.
106. Cardio-ankle vascular index is a candidate predictor of coronary atherosclerosis / K. Nakamura, T. Tomaru, S. Yamamura [et al.] // Circulation journal. – 2008. – Vol. 72, № 4. – P. 598 –604.
107. Cardio-ankle vascular index is a predictor of cardiovascular events / Y. Kubota, D. Maebuchi, M. Takei, Y. Inui // Artery research. – 2011. – Vol. 5, № 3. – P. 91–96.
108. Cardio-ankle vascular index is independently associated with future cardiovascular events in outpatients with metabolic disorders / Y. Sato, D.

- Nagayama, A. Saiki [et al.] // Journal of atherosclerosis and thrombosis. – 2016. – Vol. 23, № 5. – P. 596–605.
109. Cardio-ankle vascular index measures arterial wall stiffness independent of blood pressure / J. Ibata, H. Sasaki, T. Kakimoto [et al.] // Diabetes research and clinical practice. – 2008. – Vol. 80, № 2. – P. 265–270.
  110. Cardio-ankle vascular index predicts for the incidence of cardiovascular events in obese patients: a multicenter prospective cohort study (Japan Obesity and Metabolic Syndrome Study: JOMS) / N. Satoh-Asahara, K. Kotani, H. Yamakage [et al.] // Atherosclerosis. – 2015. – Vol. 242, № 2. – P. 461–468.
  111. Central blood pressure: current evidence and clinical importance / C. M. McEniery, J. R. Cockcroft, M. J. Roman [et al.] // European heart journal. – 2014. – Vol. 35, № 26. – P. 1719–1725.
  112. Chemokines and cardiovascular risk / P. Aukrust, B. Halvorsen, A. Yndestad [et al.] // Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology. – 2008. – Vol. 28, № 11. – P. 1909–1919.
  113. Christensen, S. W. A prospective study of decline in lung function in relation to welding emissions / S. W. Christensen, J. P. Bonde, O. Omeland // Journal of occupational medicine and toxicology : electronic journal. – 2008. – Vol. 3. – URL: <https://occup-med.biomedcentral.com/articles/10.1186/1745-6673-3-6>. – Дата публикации: 26.02.2008.
  114. Clinical applications measuring arterial stiffness: an expert consensus for the application of cardio-ankle vascular index / M. J. Budoff, B. Alpert, J. A. Chirinos [et al.] // American journal of hypertension. – 2022. – Vol. 35, № 5. – P. 441–453.
  115. Coronary artery calcium score compared with cardio-ankle vascular index in the prediction of cardiovascular events in asymptomatic patients with type 2 diabetes / S. L. Chung, C.-C. Yang, C.-C. Chen [et al.] // Journal of atherosclerosis and thrombosis. – 2015. – Vol. 22, № 12. – P. 1255–1265.

116. C-reactive protein and parental history improve global cardiovascular risk prediction: the reynolds risk score for men / P. M. Ridker, N. P. Paynter, N. Rifai [et al.] // *Circulation*. – 2008. – Vol. 118, № 22. – P. 2243–2251.
117. Current issues in occupational lung disease / J. E. Lockey, M. B. Schenker, D. G. Howden [et al.] // *The American review of respiratory disease*. – 1988. – Vol. 138, № 4. – P. 1047–1050.
118. Determinants of pulse wave velocity in healthy people and in the presence of cardiovascular risk factors: «establishing normal and reference values» / Reference values for arterial stiffness' collaboration // *European heart journal*. – 2010. – Vol. 31, № 19. – P. 2338–2350.
119. Development and validation of improved algorithms for the assessment of global cardiovascular risk in women: the Reynolds risk score / P. M. Ridker, J. E. Buring, N. Rifai, N. R. Cook // *JAMA*. – 2007. – Vol. 297, № 6. – P. 611–619.
120. Differences in the biokinetics of inhaled nano- versus micrometer-sized particles / W. G. Kreyling, M. Semmler-Behnke, S. Takenaka, W. Möller // *Accounts of chemical research*. – 2013. – Vol. 46, № 3. – P. 714–722.
121. Effects of acute inhalation of aerosols generated during resistance spot welding with mild-steel on pulmonary, vascular and immune responses in rats / P. C. Zeidler-Erdely, T. G. Meighan, A. Erdely [et al.] // *Inhalation toxicology*. – 2014. – Vol. 26, № 12. – P. 697–707.
122. Elevated aortic pulse wave velocity, a marker of arterial stiffness, predicts cardiovascular events in well-functioning older adults / K. Sutton-Tyrrell, S. S. Najjar, R. M. Boudreau [et al.] // *Circulation*. – 2005. – Vol. 111, № 25. – P. 3384–3390.
123. ERS position paper: work-related respiratory diseases in the EU / T. Sigsgaard, D. Nowak, I. Annesi-Maesano [et al.] // *The European respiratory journal*. – 2010. – Vol. 35, № 2. – P. 234–238.

124. Estimating the performance of three cardiovascular disease risk scores: the Estonian Biobank cohort study / A. Saar, K. Läll, M. Alver [et al.] // Journal of epidemiology and community health. – 2019. – Vol. 73, № 3. – P. 272–277.
125. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project / R. M. Conroy, K. Pyörälä, A. P. Fitzgerald [et al.] // European heart journal. – 2003. – Vol. 24, № 11. – P. 987–1003.
126. Exercise for overweight or obesity / K. Shaw, H. Gennat, P. O'Rourke, C. Del Mar // The Cochrane database of systematic reviews : electronic journal. – 2006. – Vol. 4. – URL: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD003817.pub3/full>. – Дата публикации: 18.10.2006.
127. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications / S. Laurent, J. Cockcroft, L. van Bortel [et al.] // European heart journal. – 2006. – Vol. 27, № 21. – P. 2588–2605.
128. Expert consensus document on the measurement of aortic stiffness in daily practice using carotid-femoral pulse wave velocity / L. M. van Bortel, S. Laurent, P. Boutouyrie [et al.] // Journal of hypertension. – 2012. – Vol. 30, № 3. – P. 445–448.
129. Exposure to inhalable, respirable, and ultrafine particles in welding fume / M. Lehnert, B. Pesch, A. Lotz [et al.] // The Annals of occupational hygiene. – 2012. – Vol. 56, № 5. – P. 557–567.
130. Exposure to welding fumes is associated with acute systemic inflammatory responses / J. Y. Kim, J.-C. Chen, P. D. Boyce, D. C. Christiani // Occupational and environmental medicine. – 2005. – Vol. 62, № 3. – P. 157–163.
131. Extracellular ubiquitin levels are increased in coronary heart disease and associated with the severity of the disease / Y. Ji, J. Yao, Y. Zhao [et al.] // Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation. – 2020. – Vol. 80, № 3. – P. 256–264.

132. Fagard, R. H. Physical activity, fitness, mortality / R. H. Fagard // *Journal of hypertension*. – 2012. – Vol. 30, № 7. – P. 1310–1312.
133. Farmakis, D. High-sensitivity cardiac troponin assays for cardiovascular risk stratification in the general population / D. Farmakis, C. Mueller, F. S. Apple // *European heart journal*. – 2020. – Vol. 41, № 41. – P. 4050–4060.
134. Fatal pneumonia among metalworkers due to inhalation exposure to *Bacillus cereus* Containing *Bacillus anthracis* toxin genes / S. B. Avashia, W. S. Riggins, C. Lindley [et al.] // *Clinical infectious diseases*. – 2007. – Vol. 44, № 3. – P. 414–416.
135. Feasibility of oscillometric aortic pressure and stiffness assessment using the VaSera VS-1500: comparison with a common tonometric method / S. Endes, M. Bachler, Y. Li [et al.] // *Blood pressure monitoring*. – 2015. – Vol. 20, № 5. – P. 273–279.
136. Fifteen-year trends in occupational asthma: data from the Shield surveillance scheme / N. D. Bakerly, V. C. Moore, A. D. Vellore [et al.] // *Occupational medicine*. – 2008. – Vol. 58, № 3. – P. 169–174.
137. Franklin, B. A. Air pollution and cardiovascular disease / B. A. Franklin, R. Brook, C. A. Pope 3rd // *Current problems in cardiology*. – 2015. – Vol. 40, № 5. – P. 207–238.
138. Genotoxicity and inflammatory potential of stainless steel welding fume particles: an in vitro study on standard vs Cr(VI)-reduced flux-cored wires and the role of released metals / S. McCarrick, V. Romanovski, Z. Wei [et al.] // *Archives of toxicology*. – 2021. – Vol. 95, № 9. – P. 2961–2975.
139. Gold, D. R. New insights into pollution and the cardiovascular system: 2010 to 2012 / D. R. Gold, M. A. Mittleman // *Circulation*. – 2013. – Vol. 127, № 18. – P. 1903–1913.
140. Graham, I. M. Risks in estimating risk / I. M. Graham, M.-T. Cooney // *European heart journal*. – 2014. – Vol. 35, № 9. – P. 537–539.

141. Hallden, S. Smoking and obesity associated BDNF gene variance predicts total and cardiovascular mortality in smokers / S. Hallden, M. Sjogren, B. Hedblad [et al.] // *Heart*. – 2013. – Vol. 99, № 13. – P. 949–953.
142. Haluza, D. Dust in the air. Part II: Effects of occupational exposure to welding fumes on lung function in a 9-year study / D. Haluza, H. Moshhammer, K. Hochgatterer // *Lung*. – 2014. – Vol. 192, № 1. – P. 111–117.
143. Hilt, B. Morbidity from ischemic heart disease in workers at a stainless steel welding factory / B. Hilt, T. Qvenild, O. Romyhr // *Norwegian journal of epidemiology*. – 1999. – Vol. 9, № 1. – P. 21–26.
144. Immunoanalytical characteristics of C-reactive protein and high sensitivity C-reactive protein / M. Moutachakkir, A. Lamrani Hanchi, A. Baraou [et al.] // *Annales de biologie clinique*. – 2017. – Vol. 75, № 2. – P. 225–229.
145. Interrelationships among various measures of central artery stiffness / J. Lim, M. Pearman, W. Park [et al.] // *American journal of hypertension*. – 2016. – Vol. 29, № 9. – P. 1024–1028.
146. J-shaped relationship between cardiovascular risk and efficacy of intensive blood pressure reduction: a post-hoc analysis of the SPRINT trial / A. Attar, F. Nouri, R. Borazjani, M. Sayadi // *PloS one : electronic journal*. – 2020. – Vol. 15, № 10. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7529282/>. – Дата публикации: 01.10.2020.
147. Kelly, F. J. Role of oxidative stress in cardiovascular disease outcomes following exposure to ambient air pollution / F. Kelly, J. C. Fussel // *Free radical biology and medicine*. – 2017. – Vol. 110. – P. 345–367.
148. Liu, H. Early detection system of vascular disease and its application prospect / H. Liu, H. Wang // *BioMed research international : electronic journal*. – 2016. – Vol. 2016. – URL: <https://www.hindawi.com/journals/bmri/2016/1723485/>. – Дата публикации: 30.11.2016.
149. Masugata, H. Comparison of central blood pressure and cardio-ankle vascular index for association with cardiac function in treated hypertensive patients / H.

- Masugata, S. Senda, H. Okuyama [et al.] // Hypertension research. – 2009. – Vol. 32, № 12. – P. 1136–1142.
150. Mehra, R. A comparative study of novel inflammatory markers [high sensitivity C-reactive protein (HSCRP) and lipoprotein A] and LDL/HDL cholesterol ratio in acute coronary syndrome at tertiary care centre in central India / R. Mehra // The Journal of the Association of Physicians of India. – 2020. – Vol. 68, № 1. – P. 54–57.
  151. Mimicking the human respiratory system: online in vitro cell exposure for toxicity assessment of welding fume aerosol [art. 122687] / R. X. Ward, T. B. Tilly, S. I. Mazhar [et al.] // Journal of hazardous materials. – 2020. – Vol. 395. – URL:  
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0304389420306762?via%3DiHub> (дата обращения: 31.05.2023)
  152. Mocevic, E. Risk of ischemic heart disease following occupational exposure to welding fumes: a systematic review with meta-analysis / E. Mocevic, P. Kristiansen, J. P. Bonde // International archives of occupational and environmental health. – 2015. – Vol. 88, № 3. – P. 259–272.
  153. Nilsson, P. M. Early vascular aging (EVA): consequences and prevention / P. M. Nilsson // Vascular health and risk management. – 2008. – Vol. 4, № 3. – P. 547–552.
  154. Nilsson, P. M. Hemodynamic aging as the consequence of structural changes associated with early vascular aging (EVA) / P. M. Nilsson // Aging and disease : electronic journal. – 2014. – Vol. 5, № 2. – P. 109–113. – URL:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3966669/>. – Дата публикации: 01.04.2014.
  155. Nilsson, P. M. The early life origins of vascular ageing and cardiovascular risk: the EVA syndrome / P. M. Nilsson, E. Lurbe, S. Laurent // Journal of hypertension. – 2008. – Vol. 26, № 6. – P. 1049–1057.

156. Noninvasive measurement of common carotid artery effect with echophase tracking system / T. Kawasaki, K. Takechi, M. Hasegawa [et al.] // The journal of Japanese college of angiology. – 1982. – Vol. 22. – P. 241–248.
157. Number size distribution of fine and ultrafine fume particles from various welding processes / P. Brand, K. Lenz, U. Reisgen, T. Kraus // The Annals of occupational hygiene. – 2013. – Vol. 57, № 3. – P. 305–313.
158. O'Rourke, M. F. Pulse wave form analysis and arterial stiffness: realism can replace evangelism and skepticism / M. F. O'Rourke, W.W. Nichols, M. E. Safar // Journal of hypertension. – 2004. – Vol. 22, № 8. – P. 1633–1634.
159. O'Donnell, C. J. Cardiovascular risk factors. Insights from Framingham heart study: review / C. J. O'Donnell, R. Elosua // Revista espanola de cardiologia. – 2008. – Vol. 61, № 3. – P. 299–310.
160. Park, S. Role of inflammation in the pathogenesis of arterial stiffness / S. Park, E. G. Lakatta // Yonsei medical journal. – 2012. – Vol. 53, № 2. – P. 258–261.
161. Particulate matter air pollution and cardiovascular disease: an update to the scientific statement from the American Heart Association / R. D. Brook, S. Rajagopalan, C. A. Pope 3rd [et al.] // Circulation. – 2010. – Vol. 121, № 21. – P. 2331–2378.
162. Physicochemical and toxicological characteristics of welding fume derived particles generated from real time welding processes / C. Chang, P. Demokritou, M. Shafer, D. Christiani // Environmental science. Processes and impacts. – 2013. – Vol. 15, № 1. – P. 214–224.
163. Physicochemical characterisation of different welding aerosols / B. Berlinger, N. Benker, S. Weinbruch [et al.] // Analytical and bioanalytical chemistry. – 2011. – Vol. 399, № 5. – P. 1773–1780.
164. Physiological diagnosis criteria for vascular failure committee. Physiological diagnostic criteria for vascular failure / A. Tanaka, H. Tomiyama, T. Maruhashi [et al.] // Hypertension. – 2018. – Vol. 72, № 5. – P. 1060–1071.

165. Predictive value of traditional risk factors for cardiovascular disease in older people: a systematic review / E. F. van Bussel, M. P. Hoevenaars-Blom, R. K. E. Poortvliet [et al.] // Preventive medicine. – 2020. – Vol. 132. – URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0091743520300104?via%3Dihub> (дата обращения: 31.05.2023).
166. Prognostic significance of the brachial-ankle pulse wave velocity in patients with essential hypertension: final results of the J-TOPP study / M. Munakata, S. Konno, Y. Miura [et al.] // Hypertension research. – 2012. – Vol. 35, № 8. – P. 839–842.
167. Progression of conventional cardiovascular risk factors and vascular disease risk in individuals: insights from the PROG-IMT consortium / M. Bahls, M. W. Lorenz, M. Dörr [et al.] // European journal of preventive cardiology. – 2020. – Vol. 27, № 3. – P. 234–243.
168. Pulse wave velocity is an independent predictor of the longitudinal increase in systolic blood pressure and of incident hypertension in the Baltimore longitudinal study of aging / S. S. Najjar, A. Scuteri, V. Shetty [et al.] // Journal of the American College of Cardiology. – 2008. – Vol. 51, № 14. – P. 1377–1383.
169. Recommendations for improving and standardizing vascular research on arterial stiffness: a scientific statement from the American heart association / R. R. Townsend, I. B. Wilkinson, E. L. Schiffrin [et al.] // Hypertension. – 2015. – Vol. 66, № 3. – P. 698–722.
170. Redemption of asthma pharmaceuticals among stainless steel and mild steel welders: a nationwide follow-up study / P. Kristiansen, K. T. Jorgensen, J. Hansen, J. P. Bonde // International archives of occupational and environmental health. – 2015. – Vol. 88, № 6. – P. 743–750.
171. Relationship between coronary artery stenosis and cardio-ankle vascular index (CAVI) in patients undergoing cardiovascular surgery / M. Kanamoto, N. Matsumoto, T. Shiga [et al.] // Journal of cardiovascular disease research. – 2013. – Vol. 4, № 1. – P. 15–19.

172. Relationship of aortic knob width cardio-ankle vascular stiffness index and its value in diagnosis of subclinical atherosclerosis in hypertensive patients: a study on diagnostic accuracy / L. Korkmaz, H. Erkan, A. A. Korkmaz [et al.] // *The Anatolian journal of cardiology*. – 2012. – Vol. 12, № 2. – P. 102–106.
173. SCORE performance in Central and Eastern Europe and former Soviet Union: MONICA and HAPIEE results / O. Vikhireva, A. Pajak, G. Broda [et al.] // *European heart journal*. – 2014. – Vol. 35, № 9. – P. 571–577.
174. Screening for cardiovascular risk in asymptomatic patients / J. S. Berger, C. O. Jordan, D. Lloyd-Jones, R. S. Blumenthal // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2010. – Vol. 55, № 12. – P. 1169–1177.
175. Significance of CAVI, hs-CRP and homocysteine in subclinical arteriosclerosis among a healthy population in China / J. Zhong, Y. Wang, X. Wang [et al.] // *Clinical and investigative medicine. Medecine clinique et experimentale : electronic journal*. – 2013. – Vol. 36, № 2. – P. e81–e86. – URL: <https://cimonline.ca/index.php/cim/article/view/19570>. – Дата публикации: 01.04.2013.
176. Size distribution and estimated respiratory deposition of total chromium, hexavalent chromium, manganese, and nickel in gas metal arc welding fume aerosols / L. G. Cena, W. P. Chisholm, M. J. Keane [et al.] // *Aerosol science and technology*. – 2014. – Vol. 48, № 12. – P. 1254–1263.
177. Sjögren, B. Ischemic heart disease and welding in Scandinavian studies / B. Sjögren, F. Gyntelberg, B. Hilt // *Scandinavian journal of work, environment and health*. – 2006. – Vol. 2. – Suppl. 2. – P. 50–53.
178. Suadicani, P. Airborne occupational exposure, ABO phenotype and risk of ischaemic heart disease in the Copenhagen Male Study / P. Suadicani, H. O. Hein, F. Gyntelberg // *Journal of cardiovascular risk*. – 2002. – Vol. 9, № 4. – P. 191–198.
198. Systematic COronary risk evaluation (SCORE) and 20-year risk of cardiovascular mortality and cancer / P. Wohlfahrt, J. Bruthans, A. Krajcoviechova [et al.] // *European journal of internal medicine*. – 2020. – Vol. 79. – P. 63–69.

179. Targeting high-sensitivity C-reactive protein levels in acute coronary syndrome patients undergoing contemporary lipid-lowering therapy: a sub-analysis of the HIJ-PROPER trial / E. Kawada-Watanabe, J. Yamaguchi, H. Sekiguchi [et al.] // *Journal of cardiology*. – 2020. – Vol. 75, № 5. – P. 500–506.
180. The role of vascular biomarkers for primary and secondary prevention. A position paper from the European Society of Cardiology Working Group on peripheral circulation: endorsed by the Association for Research into Arterial Structure and Physiology (ARTERY) society / C. Vlachopoulos, P. Xaplanteris, V. Aboyans [et al.] // *Atherosclerosis*. – 2015. – Vol. 241, № 2. – P. 507–532.
181. Toxicity of stainless and mild steel particles generated from gas-metal arc welding in primary human small airway epithelial cells / A. Cediel-Ulloa, C. Isaxon, A. Eriksson [et al.] // *Scientific reports : electronic journal*. – 2021. – Vol. 11, № 1. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8575907/>. – Дата публикации: 08.11.2021.
182. Welding and ischemic heart disease / B. Sjögren, T. Fossum, T. Lindh, J. Weiner // *International journal of occupational and environmental health*. – 2002. – Vol. 8, № 4. – P. 309–311.
183. Welding fumes, a risk factor for lung diseases / M. G. Riccelli, M. Goldoni, D. Poli [et al.] // *International journal of environmental research and public health*. – 2020. – Vol. 17, № 7. – P. 2552.
184. Welding, longitudinal lung function decline and chronic respiratory symptoms: a systematic review of cohort studies / J. Szram, S. J. Schofield, M. P. Cosgrove, P. Cullinan // *The European respiratory journal*. – 2013. – Vol. 42, № 5. – P. 1186–1193.
185. Ziemann, S. J. Mechanisms, pathophysiology and therapy of arterial stiffness / S. J. Ziemann, V. Melenovsky, D. A. Kass // *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. – 2005. – Vol. 25, № 5. – P. 932–943.

## СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА

|                                                                                                                    |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Рисунок 1 – Схема воздействия твердых частиц на ССС .....                                                          | 29 |
| Рисунок 2 – Дизайн исследования .....                                                                              | 32 |
| Рисунок 3 – Динамика ИМТ в группах в зависимости от возраста .....                                                 | 48 |
| Рисунок 4 – Распределение обследуемых по статусу курения (в % от групп) .....                                      | 49 |
| Рисунок 5 – Распространение курильщиков по интенсивности курения (в % от групп) .....                              | 50 |
| Рисунок 6 – Сравнительная характеристика результатов определения ССР по шкале SCORE и шкале Рейнольдса .....       | 55 |
| Рисунок 7 – Распространенность EVA по данным CAVI .....                                                            | 59 |
| Рисунок 8 – Распространенность EVA по данным расчетного возраста .....                                             | 60 |
| Рисунок 9 – Распространенность липидных нарушений в группах (% лиц) .....                                          | 67 |
| Рисунок 10 – Структура кардиоваскулярного риска по уровню СРБ в исследуемых группах (% лиц) .....                  | 71 |
| Рисунок 11 – Распространенность вентиляционных нарушений среди рабочих основной группы .....                       | 77 |
| Рисунок 12 – Средние значения показателей спирометрии в зависимости от стажа работы во вредных условиях .....      | 79 |
| Рисунок 13 – Частота выявления вентиляционных нарушений в зависимости от стажа работы во вредных условиях .....    | 80 |
| Таблица 1 – Норма индекса CAVI в различных возрастных группах .....                                                | 35 |
| Таблица 2 – Распространенность АГ среди обследованных работников (абс., %, $M \pm \sigma$ ) .....                  | 39 |
| Таблица 3 – Распространенность гиперхолестеринемии среди обследованных работников, абс., %, $M \pm \sigma$ . ..... | 40 |
| Таблица 4 – Распределение обследуемых по уровням ЛПНП, ЛПВП и ТГ, абс., %, $M \pm \sigma$ .....                    | 42 |
| Таблица 5 – Характеристики статуса курения, %, Me [Q25; Q75] .....                                                 | 43 |

|                                                                                                                                                                         |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Таблица 6 – Частота АГ и уровень АД в обследуемых группах, $M \pm \sigma$ , абс. (%) ....                                                                               | 45 |
| Таблица 7 – Структура обследуемых в группах по величине ИМТ, абс. (% от численности группы) .....                                                                       | 47 |
| Таблица 8 – Уровень относительного ССР по шкале SCORE для лиц из исследуемых групп младше 40 лет.....                                                                   | 51 |
| Таблица 9 – Уровень абсолютного ССР по шкале SCORE для лиц из исследуемых групп от 40 лет и старше .....                                                                | 52 |
| Таблица 10 – Структура кардиоваскулярного риска по шкале Рейнольдса в обследуемых группах среди лиц до 40 лет .....                                                     | 53 |
| Таблица 11 – Структура кардиоваскулярного риска по шкале Рейнольдса в обследуемых группах среди лиц старше 40 лет.....                                                  | 54 |
| Таблица 12 – Средние значения показателей объемной сфигмографии в исследуемых группах, ( $M \pm \sigma$ или $Me [Q25; Q75]$ ).....                                      | 56 |
| Таблица 13 – Показатели объемной сфигмографии в разных возрастных группах, $M \pm \sigma$ или $Me [Q25; Q75]$ , % лиц .....                                             | 61 |
| Таблица 14 – Степень профессиональной обусловленности повышения индекса САVI в зависимости от стажа работы.....                                                         | 64 |
| Таблица 15 – Показатели липидного обмена в исследуемых группах, $M \pm Sd$ .....                                                                                        | 66 |
| Таблица 16 – Сравнительная оценка иммунных показателей у работников в условиях воздействия промышленных аэрозолей, $Me [Q25; Q75]$ .....                                | 69 |
| Таблица 17 – Сравнительная оценка уровней кардиологических и сосудистых маркеров в исследуемых группах, $Me [Q25; Q75]$ .....                                           | 72 |
| Таблица 18 – Распространенность вентиляционных нарушений у контактных работников по данным спирометрии ( $n=120$ ), абс., $\% \pm \delta$ , % от должных значений ..... | 76 |
| Таблица 19 – Показатели функции внешнего дыхания в зависимости от стажа работы во вредных условиях, $M \pm Sd$ .....                                                    | 78 |
| Таблица 20 – Показатели спирометрии у курящих и некурящих рабочих основной группы, $n=120$ .....                                                                        | 81 |

|                                                                                                                                                                                               |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Таблица 21 – Сравнительная характеристика групп, сформированных для проведения бодиплетизмографии, $M \pm Sd$ или $Me [Q25; Q75]$ .....                                                       | 83 |
| Таблица 22 – Сравнительная характеристика вентиляционных показателей, определяемых методом бодиплетизмографии, $M \pm Sd$ или $Me [Q25; Q75]$ .....                                           | 83 |
| Таблица 23 – Взаимосвязь показателей объемной сфигмографии с данными физикального обследования (корреляционный анализ Пирсона, $r$ или Спирмена, $\rho$ ) .....                               | 88 |
| Таблица 24 – Взаимосвязь показателей объемной сфигмографии с данными липидограммы (корреляционный анализ Пирсона, $r$ или Спирмена, $\rho$ ) .....                                            | 90 |
| Таблица 25 – Взаимосвязь показателей объемной сфигмографии с иммунными и сосудистыми маркерами в основной группе обследуемых (корреляционный анализ Пирсона, $r$ или Спирмена, $\rho$ ) ..... | 91 |
| Таблица 26 – Корреляционные взаимосвязи между показателями объемной сфигмографии и бодиплетизмографии (корреляционный анализ Спирмена, $\rho$ ) ...                                           | 93 |