

На правах рукописи



ПАНЕВ Николай Иванович

**АТЕРОСКЛЕРОЗ У ШАХТЕРОВ С ПЫЛЕВОЙ ПАТОЛОГИЕЙ ЛЕГКИХ
(КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ,
ФАКТОРЫ РИСКА, ПРОГНОЗИРОВАНИЕ)**

14.02.04 – медицина труда

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Ангарск – 2020

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научно-исследовательский институт комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний» (г. Новокузнецк)

Научный консультант: доктор медицинских наук, профессор
Филимонов Сергей Николаевич

Официальные оппоненты:

Барбараш Ольга Леонидовна – доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», директор

Бабанов Сергей Анатольевич – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой профессиональных болезней и клинической фармакологии

Котова Ольга Сергеевна – доктор медицинских наук, доцент, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доцент кафедры госпитальной терапии и медицинской реабилитации

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт медицины труда имени академика Н.Ф. Измерова», г. Москва

Защита состоится «__» _____ 2020 года в ____ часов на заседании диссертационного совета Д 001.058.01 при Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований» по адресу: 665827, Иркутская область, г.Ангарск, 12 «А» мкр-н, д.3.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБНУ ВСИМЭИ и на сайте <http://vsimei.ru>.

Автореферат разослан «__» _____ 2020 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета,
доктор медицинских наук,
профессор



Ефимова Наталья Васильевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования

В Российской Федерации в течение многих лет сохраняется высокий уровень профессиональных и производственно-обусловленных заболеваний у лиц трудоспособного возраста. Отмечается утяжеление течения заболеваний, рост уровня инвалидности и смертности, что делает проблему своевременной диагностики, лечения и профилактики данной патологии важной медицинской, социальной и экономической задачей (Оганов Р.К. с соавт., 2011; Измеров Н.Ф. с соавт., 2015; Пиктушанская Т.Е., 2015; Бухтияров И.В. с соавт., 2017; Ефимова Н.В., Рукавишников В.С., 2017, Рукавишников В.С. с соавт., 2019). В структуре профессиональных заболеваний болезни органов дыхания (пневмокониозы, хронический профессиональный бронхит, хроническая обструктивная болезнь легких) занимают одно из ведущих мест (Измеров Н.Ф. с соавт., 2015; Шаяхметов С.Ф. с соавт., 2015; Панков В.А. с соавт., 2016, Чеботарев А.Г., 2016, Артемова Л.В. с соавт., 2016; Шпагина Л.А. с соавт., 2017; Ковалев Е.В. с соавт., 2018), а среди производственно-обусловленных заболеваний – сердечно-сосудистая патология, в том числе ишемическая болезнь сердца (ИБС) и артериальная гипертензия (АГ) (Устинова О.Ю. с соавт., 2018; Зайцева Н.В. с соавт., 2018; Бухтияров И.В. с соавт., 2019).

Выявлено, что распространенность ИБС у больных с профессиональными заболеваниями (антракосиликозом, хроническим пылевым бронхитом, вибрационной болезнью, хронической фтористой интоксикацией) достоверно выше, чем у рабочих, не имеющих профессиональных заболеваний (Филимонов С.Н. с соавт., 2014, 2019; Коротенко О.Ю. с соавт., 2015). В то же время, наряду с поражением коронарных сосудов, часто развивается поражение сосудов головного мозга, периферических и других артерий, мультифокальный атеросклероз (Грачева С.А. с соавт., 2014; Ершова А.И. с соавт., 2014; Барбараш О.Л., Кашталап В.В., 2018). Частота атеросклероза различной локализации и мультифокального поражения артерий у шахтеров с пылевой патологией легких (ППЛ) изучена недостаточно.

Отмечено развитие эндотелиальной дисфункции, способствующей атерогенезу при бронхолегочных заболеваниях и вибрационной болезни (Шпагина Л.А. с соавт., 2010, Кудаева И.В. с соавт., 2017). Выявлено участие в атерогенезе воспалительных механизмов, которые являются важным фактором повреждения эндотелия (Рудакова Д.М., Ефремушкина А.А. 2016; Аймагамбетова А.О., 2016; Шпагина Л.А. с соавт., 2017), однако у шахтеров

при сочетании профессиональной пылевой патологии легких и атеросклероза функция эндотелия и иммуно-воспалительные процессы мало изучены.

Большое значение имеет генетическая предрасположенность к развитию сердечно-сосудистых заболеваний (ИБС, цереброваскулярной болезни, АГ) и сочетанной патологии, которая реализуется под влиянием различных факторов риска (Шпагин И.С. с соавт., 2016; Андрущенко Т.А., Доминчук А.В., 2017; Шпагина Л.А. с соавт., 2017). При этом генетические факторы мультифакториальных заболеваний, в том числе атеросклероза, являются лишь предрасполагающими и могут приводить к развитию заболевания в сочетании с внешнесредовыми факторами риска.

Таким образом, изучение у шахтеров с пылевой патологией органов дыхания клинико-патогенетических особенностей, факторов риска атеросклероза различной локализации и с мультифокальным поражением является актуальным.

Степень разработанности проблемы

В настоящее время наиболее важным звеном патогенеза атеросклероза признается развитие дисфункции эндотелия, усиливающейся на фоне хронического воспалительного процесса. При этом особенности атерогенеза у шахтеров с пылевой патологией бронхолегочной системы мало изучены.

Выявлено, что сочетание ХОБЛ с ИБС влияет на клинико-функциональные характеристики каждого из них. Особенности одновременного сочетания ППЛ, ИБС и артериальной гипертензии менее изучены. Широко используемые шкалы риска развития сердечно-сосудистой патологии не всегда эффективны для работающих во вредных условиях труда, действие которых наравне с развитием профессионального заболевания могут модифицировать традиционные факторы риска (Шпагина Л.А. с соавт., 2003). Это указывает на необходимость разработки персонифицированного способа прогнозирования риска развития атеросклероза у шахтеров с профессиональными заболеваниями легких, на основе наиболее значимых маркеров развития патологии, включая производственные факторы.

Цель исследования

Изучить клинико-патогенетические особенности и факторы риска атеросклероза, разработать научно обоснованную персонифицированную систему прогнозирования вероятности его развития у шахтеров с пылевой патологией легких.

Задачи исследования

1. Изучить частоту и клинические особенности атеросклероза у шахтеров с пылевой патологией легких (антракосиликоз, хронический пылевой бронхит, хроническая обструктивная болезнь легких).
2. Исследовать структурно-функциональные изменения сердца при сочетании пылевой патологии легких с ИБС и артериальной гипертензией.
3. Изучить особенности патогенеза атеросклероза у шахтеров с профессиональной пылевой патологией легких.
4. Изучить патогенетические аспекты атерогенеза на экспериментальной модели антракосиликоза.
5. Выявить наиболее значимые факторы риска развития атеросклероза у шахтеров с пылевой патологией легких.
6. Разработать персонифицированную систему прогнозирования развития атеросклероза различной локализации (с поражением экстракраниальных, коронарных, периферических артерий) у шахтеров с пылевой патологией легких.

Научная новизна

Впервые выявлено, что у больных профессиональными заболеваниями органов дыхания (антракосиликозом, хроническим пылевым бронхитом, хронической обструктивной болезнью легких), атеросклероз различной локализации – с поражением экстракраниальных, периферических и коронарных артерий развивается в 1,8 раза чаще, чем у шахтеров без профессиональных заболеваний и в 2,3 раза чаще, чем у лиц без патологии легких, не работающих во вредных условиях труда. Прослежена взаимосвязь частоты атеросклероза со стажем работы во вредных условиях труда. Независимо от возраста при увеличении стажа работы в пылевых условиях отмечен рост частоты атеросклероза.

Впервые выявлено, что длительное воздействие угольно-породной пыли (УПП) способствует атерогенезу у работников угольных шахт с пылевой патологией легких, посредством окислительного стресса, активации иммуновоспалительных реакций, развития эндотелиальной дисфункции, нарушений липидного обмена, с достоверным повышением уровня модифицированных ЛПНП.

Выявлено, что у шахтеров с ППЛ и дыхательной недостаточностью более выражены атеросклеротические изменения артерий, что позволяет считать развитие дыхательной недостаточности одним из факторов риска формирования атеросклероза в этой группе работников с более выраженными нарушениями функции эндотелия (снижением синтеза оксида азота и повышением уровня эндотелина – 1), липидного обмена, активацией процессов свободнорадикального окисления (повышением общей окислительной способности и эндогенной пероксидазной активности).

Экспериментальное исследование антракосиликоза выявило связь длительного воздействия УПП с морфологическими изменениями в сердце и сосудах, предрасполагающими к развитию атеросклероза.

Впервые на основе выявления наиболее значимых факторов риска разработана оригинальная персонифицированная прогностическая система оценки вероятности формирования атеросклероза различной локализации у шахтеров с пылевой патологией легких.

Теоретическая и практическая значимость

Изучена патогенетическая роль окислительного стресса, иммуно-воспалительных реакций и различных форм эндотелиальной дисфункции – вазомоторной, гемостатической, адгезивной в формировании атеросклероза у работников угольных шахт с ППЛ. Разработана научно обоснованная персонифицированная система прогнозирования вероятности возникновения атеросклероза, внедрение которой позволит усовершенствовать комплекс мероприятий по его первичной профилактике, повысит эффективность работы врачей, обслуживающих шахтеров, а также может применяться у работающих во вредных условиях труда работников других отраслей промышленности.

Оптимизирована диагностика легочной гипертензии и нарушений диастолической функции правого желудочка у шахтеров с пылевой патологией легких при наличии коморбидных заболеваний (ИБС и артериальной гипертензии).

Получены и внедрены в практику 5 патентов на изобретения РФ и две базы данных с государственной регистрацией. Результаты исследования использованы при разработке и внедрении семи новых медицинских технологий и 10 методических рекомендаций, утвержденных на различном уровне (Департаментом охраны здоровья населения Кемеровской области, отделом охраны здоровья Администрации города Новокузнецка, ученым советом НИИ КППЗ).

Результаты проведенного исследования внедрены в работу клиники НИИ КППЗ, профпатологического центра ГАУЗ КО «Новокузнецкая городская клиническая больница № 1» г. Новокузнецка, МБЛПУ «Городская клиническая больница № 2» г. Новокузнецка, профпатологического отделения поликлиники ГБУЗ КО «Прокопьевская городская больница № 4», Консультативно-диагностического центра ГБУЗ КО «Междуреченская городская больница» г. Междуреченска, используются при обучении врачей на кафедре терапии НГИУВ – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России.

Методология и методы исследования

Методология диссертационной работы основана на системном подходе изучения клинико-патогенетических особенностей формирования профессиональных, производственно-обусловленных заболеваний и их сочетанного течения, факторов риска и разработке прогностических систем. Методологические принципы согласуются с отечественными и зарубежными исследованиями профессиональной респираторной патологии и сердечно-сосудистых заболеваний. Для решения задач исследования было проведено комплексное клинико-гигиеническое и экспериментальное исследование с использованием клинических, гигиенических, лабораторных, инструментальных методов.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Профессиональная пылевая патология легких у работников основных профессий угольных шахт является самостоятельным фактором риска развития атеросклероза с локализацией в экстракраниальных, периферических, коронарных артериях и с мультифокальным поражением 2-х и 3-х сосудистых бассейнов, что связано с развитием окислительного стресса, хронического системного воспаления и различных форм эндотелиальной дисфункции: вазомоторной (снижение синтеза оксида азота, повышение – эндотелина-1), гемостатической (повышение активности фактора Виллебранда), адгезивной (повышение sVCAM-1).

2. При сочетании пылевой патологии легких с артериальной гипертензией, а также с ИБС и артериальной гипертензией, развивается концентрическое ремоделирование обоих желудочков; при сочетании пылевой патологии легких с ИБС без артериальной гипертензии – эксцентрическое ремоделирование левого желудочка и концентрическое – правого желудочка. Предиктором неблагоприятного течения профессиональной пылевой патологии легких в сочетании с ИБС и артериальной гипертензией являются ранние признаки

легочной гипертензии и нарушение диастолической функции правого желудочка, которые можно выявить проведением антиортостатической пробы.

3. В условиях экспериментальной модели антракосиликоза показано, что длительное воздействие аэрогенных частиц угольно-породной пыли на организм является пусковым фактором атерогенеза, что проявляется нарушениями липидного профиля, иммунного статуса, повреждением сосудистого эндотелия, склеротическими изменениями в артериальном русле и миокарде.

4. Разработанная на основе наиболее значимых факторов риска (возраст - 50 лет и старше, стаж работы во вредных условиях труда - 25 и более лет, табакокурение (достоверно с индексом более 20), артериальная гипертензия, абдоминальное ожирение (индекс ОТ/ОБ более 0,9), метаболический синдром, дыхательная недостаточность, гиперхолестеринемия, снижение уровня ХС ЛПВП, повышение уровня ХС ЛПНП, РФМК, СРБ, фибриногена, наличие гипергомоцистеинемии, гиперстенического конституционально-морфологического типа, группы крови NN и MN), оригинальная персонифицированная система прогнозирования вероятности развития атеросклероза позволит усовершенствовать комплекс мероприятий первичной профилактики атеросклероза у шахтеров с пылевой патологией легких.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность результатов исследования подтверждена достаточным объемом выборки (987 работников шахт юга Кузбасса, имеющих пылевую патологию легких; 217 шахтеров без патологии легких; 135 жителей города Новокузнецка без патологии легких, никогда не работавших во вредных условиях труда), использованием современных клинических, гигиенических, инструментальных и лабораторных методов исследования, личным участием автора на всех этапах диссертационной работы, использованием современных, адекватных цели и задачам статистических методов.

Основные положения диссертации доложены на: II Всемирном конгрессе по иммунопатологии и аллергии (Москва, 2004), Всероссийской научно-практической конференции «Критические состояния у шахтеров при заболеваниях и техногенных катастрофах» (Новокузнецк, 2005), на XL -XLII, XLV, XLVI научно-практических конференциях с международным участием «Гигиена, организация здравоохранения и профпатология» (Новокузнецк, 2005-2007, 2009, 2011), Республиканской научно-практической конференции с международным участием «Современные вопросы гигиены труда и

профзаболеваний» (Караганда, Республика Казахстан, 2007), III Всероссийском съезде врачей-профпатологов (Новосибирск, 2008), Российской конференции «Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний в первичном звене здравоохранения» (Новосибирск, 2008), научно-практической конференции «Актуальные вопросы профпатологии в Кузбассе» (Кемерово, 2011), Всероссийской научно-практической конференции «Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в XXI веке: приоритетные направления в диагностике и профилактике» (Новокузнецк, 2014), XIII Всероссийском конгрессе «Профессия и здоровье» (Иркутск-Новосибирск, 2015), 51-й научно-практической конференции с международным участием «Фундаментальные и прикладные исследования по проблемам гигиены, медицины труда, экологии человека» (Новокузнецк, 2016), V Съезде терапевтов Сибири и Дальнего Востока (Новосибирск, 2016), III Всероссийской конференции с международным участием «Здоровье и качество жизни» (Иркутск-Байкальск, 2018), Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Трудовое долголетие: инновационная кристаллизация проблем ранней диагностики, лечения и реабилитации сердечно-сосудистых, респираторных и онкологических заболеваний» (Новосибирск, 2019).

По теме диссертации имеются 62 публикации, в том числе 31 статья в журналах, рекомендованных ВАК, 2 коллективные монографии, 10 методических рекомендаций и пособий; получены 5 патентов РФ и 2 свидетельства о государственной регистрации баз данных.

Личный вклад соискателя

Исследование выполнено в соответствии с планом четырех тем НИР НИИ КППЗ: №№ государственной регистрации 0120.0 602596, 01201353861, АААА-А16-116021510192-9, АААА-А16-116021510192-9, при непосредственном участии автора: во всех перечисленных темах автор был научным руководителем и основным исполнителем. Доли личного участия автора составляют: в получении и накоплении научной информации – 90 %, в обобщении, анализе, интерпретации материалов – 100%.

Структура и объем диссертации

Диссертация состоит из введения, 7 глав, заключения, выводов, списка иллюстративного материала, списка литературы, приложения. Работа изложена на 303 страницах, иллюстрирована 92 таблицами и 20 рисунками. Список литературы содержит 436 работ, в том числе 135 публикаций зарубежных авторов.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

В первой главе представлен анализ отечественной и зарубежной литературы, отражающей методические подходы к исследованию кардиореспираторной патологии у работающего населения, распространенности, этиологии, патогенеза и факторов риска развития атеросклероза, патогенетических и клинико-функциональных особенностей сочетания ИБС с заболеваниями легких у работающих во вредных условиях труда.

Во второй главе представлены дизайн, материал, методы и объем исследований. Проведенные клинические и экспериментальные исследования одобрены биоэтическим комитетом НИИ КППЗ (протокол № 3 от 20 мая 2008 г.). Санитарно-гигиенические условия труда работников основных профессий угольных шахт анализировались и обобщались по данным санитарно-гигиенических характеристик рабочих мест, выданных в территориальных отделах управления Роспотребнадзора по Кемеровской области.

На проходчиков, горнорабочих очистного забоя (ГРОЗ) и машинистов горных выемочных машин (МГВМ) влияют следующие неблагоприятные факторы: угольно-породная пыль, шум, локальная вибрация, значительные физические нагрузки, охлаждающий микроклимат и другие. Несмотря на модернизацию оборудования, у работников этих профессий в течение всей рабочей смены отмечена повышенная запыленность рабочей зоны аэрозолями преимущественно фиброгенного действия, в концентрациях значительно превышающих ПДК (от 2,5 до 35 раз). Суммарная оценка условий труда проходчика, ГРОЗ и МГВМ по степени вредности и опасности производственных факторов позволяет отнести их условия труда к 3-му классу 4-й степени вредности, что связано с высоким риском общей и профессиональной заболеваемости.

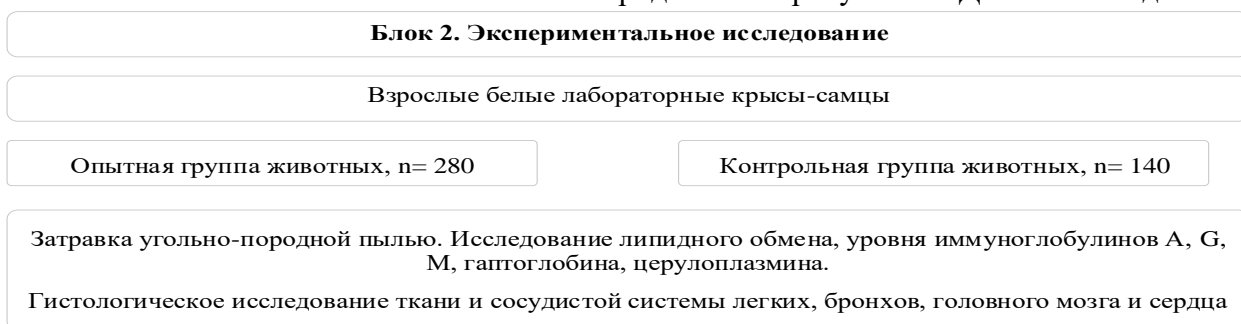
Дизайн диссертационной работы определялся поставленной целью (рисунок 1). Исследования выполнены в виде двух блоков: *1-й блок*: для изучения частоты, клинико-патогенетических особенностей, факторов риска и разработки персонафицированной системы прогнозирования атеросклероза у шахтеров с ППЛ; *2-й блок*: для оценки патогенетических аспектов риска развития атеросклероза на экспериментальной модели антракосиликоза.

Блок 1. Клинические исследования



Рисунок 1 – Дизайн исследования

Продолжение рисунка 1 – Дизайн исследования



В 1-м блоке обследованы 987 работников шахт юга Кузбасса, имеющих ППЛ, из них: 714 человек с хроническим пылевым бронхитом (ХПБ), 187 человек с антракосиликозом (АС), 86 человек с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). Так же были обследованы 217 шахтеров, длительно работающих во вредных условиях труда без патологии легких и без профессиональных заболеваний (контрольная группа) и 135 лиц (жителей города Новокузнецка) без патологии легких, никогда не работавших во вредных условиях труда (неэкспонированная группа).

В работе рассматривается группа профессиональных заболеваний – «пылевая патология легких», в которую вошли 3 нозологические формы: ХПБ, АС и ХОБЛ. Объединение этих заболеваний в одну группу было обосновано общим этиологическим фактором – длительным фиброгенным воздействием угольно-породной кремнийсодержащей пыли в высоких концентрациях. Поступая в организм работающих, она поглощается альвеолярными макрофагами, вызывает их активацию и выброс провоспалительных цитокинов и медиаторов воспаления. У этих профессиональных заболеваний имеются общие звенья патогенеза: персистирующее воспаление системного характера, оксидативный стресс, эндотелиальная дисфункция. Результаты исследования показали близкие значения частоты атеросклероза различной локализации у больных ХПБ, АС и ХОБЛ, в том числе, в разных возрастных группах, – значимо выше, чем в контроле и в неэкспонированной группе, что подтвердило корректность объединения ХПБ, АС и ХОБЛ в группу ППЛ для изучения распространенности атеросклероза, а также его клинико-патогенетических особенностей и разработки системы прогнозирования.

Результаты других исследований также показали более высокий уровень заболеваний сердечно-сосудистой системы у подземных горнорабочих по сравнению с работниками вспомогательных служб и частое развитие сочетанной патологии органов дыхания и заболеваний сердечно-сосудистой системы, что подтверждает актуальность и обоснованность изучения коморбидности пылевой бронхолегочной и сердечно-сосудистой патологии у шахтеров (Измеров Н.Ф. с соавт., 2011, 2015; Филимонов С.Н. с соавт., 2019).

Все обследованные – мужчины в возрасте от 40 до 54 лет. Основная, контрольная и неэкспонированная группы сопоставимы по возрасту: средний возраст у шахтеров с ППЛ – $48,69 \pm 0,34$ года, в контрольной группе – $48,71 \pm 0,38$ года, в неэкспонированной группе – $48,04 \pm 0,43$ года ($p > 0,05$). Основная и контрольная группы были близки по стажу работы во вредных условиях труда: у шахтеров с ППЛ – $25,06 \pm 0,14$ года, в контрольной группе – $24,53 \pm 0,35$ года ($p > 0,05$).

В работе использован комплекс клинических, гигиенических, инструментальных, лабораторных и статистических методов исследований.

Инструментальные методы исследования: дуплексное и триплексное ультразвуковое сканирование (УЗС) экстракраниальных и периферических артерий, ЭКГ, велоэргометрия, суточное мониторирование ЭКГ, эхокардиография, определение сатурации кислорода с использованием пульсоксиметрии, спирография, рентгенологическое обследование органов грудной клетки.

Лабораторные методы исследования: липидный обмен, состояние процессов свободно-радикального окисления липидов и антиоксидантной системы организма, иммунологические исследования, маркеры эндотелиальной дисфункции, уровень цитокинов, маркеров воспаления, гомоцистеина, показателей системы гемостаза.

Диагностику факторов риска атеросклероза (курения, артериальной гипертензии, сахарного диабета, ИМТ, нарушений липидного обмена и др.) проводили по критериям, рекомендованным ВОЗ. Определялся абдоминальный тип ожирения – при отношении окружности талии к окружности бедер (ОТ/ОБ) более 0,9. Определяли конституционально-морфологические типы по Риссу-Айзенку, Тэннеру и антигены групп крови систем ABO, Rh, MN.

Во 2-м блоке для оценки патогенетических особенностей атеросклероза на экспериментальной модели антракосиликоза были проведены

эксперименты на 420 взрослых белых лабораторных крысах-самцах массой 200-220 г.

Затравка животных опытной группы проводилось 5 раз в неделю по 4 часа УПП угля марки газово-жирный с размером пылевых частиц 5 микрон в средней концентрации 50 мг/м³. Исследовали липидный обмен, иммунный статус, белки острой фазы воспаления. Гистологическому исследованию подвергались ткани легких, бронхов, сердца и сосудов.

Статистическая обработка данных проведена с использованием пакетов программ «EXCEL» и «STATISTICA». Использовали методы вариационной статистики с расчетом средних величин ($M \pm m$), t-критерий Стьюдента, непараметрические критерии Манна-Уитни, Вилкоксона и χ^2 , достоверными считали различия при $p < 0,05$. При сравнении более 2-х групп по t-критерию Стьюдента, использовалась поправка Бонферони для множественных рядов. При малом количестве обследованных и определении χ^2 применялась поправка Йейтса. О силе ассоциации между изучаемыми факторами судили по критерию относительного риска Вульфа (OR). Проводили корреляционный и регрессионный анализ. При разработке системы прогнозирования атеросклероза применялся метод Байеса для независимых признаков с последовательным анализом Вальда, заключающийся в определении прогностических коэффициентов (ПК), сводимых в общую прогностическую таблицу. При итоговой сумме (+) 6 баллов и больше прогнозировали предрасположенность к развитию атеросклероза, при сумме меньше (-) 6 баллов – устойчивость к его возникновению.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В третьей главе представлены результаты изучения частоты и клинических особенностей атеросклероза у шахтеров с ППЛ. Анализ частоты атеросклероза показал, что у 160 из 987 шахтеров с ППЛ диагностирована вибрационная болезнь. При этом у больных с сочетанием ППЛ и ВБ атеросклероз встречался чаще (у 91,25%), чем у больных с ППЛ без ВБ – у 79,69% ($\chi^2=11,92$, $p < 0,001$, OR=1,15, 95% ДИ=1,08-1,22, EF=13,04%), поэтому шахтеры с ППЛ в сочетании с ВБ были исключены из исследования и анализ проводился только у шахтеров с ППЛ без ВБ (827 человек). Оказалось, что у шахтеров с ППЛ без ВБ атеросклероз встречался чаще, чем в контрольной и в неэкспонированной группах ($p < 0,001$) (рисунок 2).

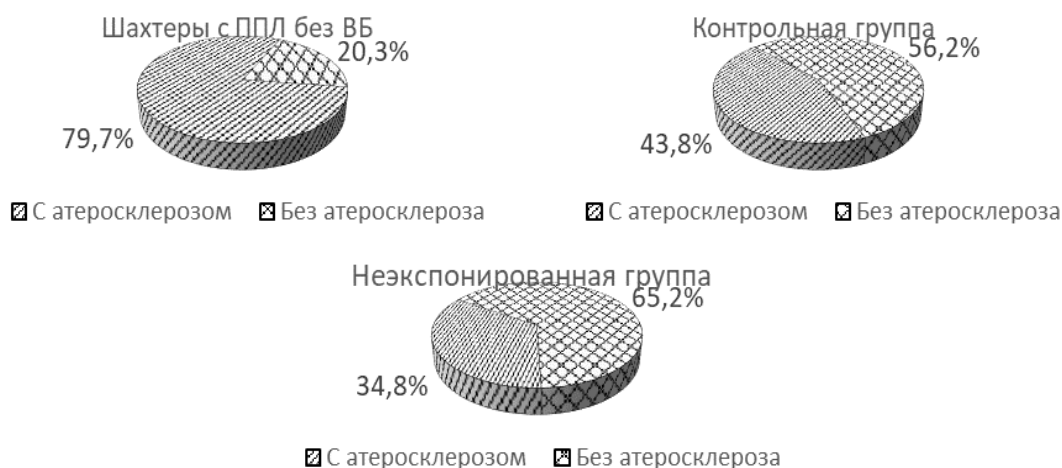


Рисунок 2 – Частота атеросклероза у шахтеров с ППЛ

У шахтеров с разными нозологическими формами ППЛ (ХПБ, АС и ХОБЛ) разница в частоте атеросклероза статистически незначима ($p > 0,05$), в том числе и в разных возрастных группах, в связи с чем, дальнейший анализ распространенности атеросклероза различной локализации проводился в целом в группе шахтеров с ППЛ (таблица 1). Установлено, что у шахтеров с ХПБ, АС и ХОБЛ атеросклероз встречался чаще, чем в контрольной и неэкспонированной группах.

Таблица 1 - Частота атеросклероза в различных возрастных группах у шахтеров с ХПБ, АС и ХОБЛ

| Группы | Количество больных атеросклерозом | | | | | | | |
|--------------------------|-----------------------------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| | 40-44 лет | | 45-49 лет | | 50-54 лет | | Всего | |
| | Абс. | % | Абс. | % | Абс. | % | Абс. | % |
| Шахтеры с ХПБ | 113 n=178 | 63,48 *,^ | 153 n=189 | 80,95 *,^ | 196 n=218 | 89,91 *,^ | 462 n=585 | 78,97 *,^ |
| Шахтеры с АС | 20 n=32 | 62,5 *,^ | 53 n=65 | 81,54 *,^ | 60 n=67 | 89,55 *,^ | 133 n=164 | 81,1 *,^ |
| Шахтеры с ХОБЛ | 12 n=19 | 63,16 *,^ | 25 n=30 | 83,33 *,^ | 27 n=29 | 93,1 *,^ | 64 n=78 | 82,05 *,^ |
| Контрольная группа | 19 n=58 | 32,76 | 25 n=73 | 34,25 | 51 n=86 | 59,3 | 95 n=217 | 43,78 |
| Неэкспонированная группа | 10 n=47 | 21,28 | 10 n=41 | 24,4 | 27 n=47 | 57,4 | 47 n=135 | 34,8 |

Примечания: n – количество обследованных; * – значимые различия частоты атеросклероза ($p < 0,05$) в сравнении с контрольной группой; ^ – значимые различия частоты атеросклероза ($p < 0,05$) в сравнении с неэкспонированной группой

Также отмечено, что у шахтеров с ППЛ чаще, чем в контрольной и неэкспонированной группах, встречался атеросклероз экстракраниальных, периферических артерий и ИБС (в основном стенокардия II функционального класса) (таблица 2). Значимой разницы по распространенности перенесенного инфаркта миокарда, нарушений ритма сердца и безболевого ишемии миокарда не было выявлено ($p>0,05$).

Таблица 2 - Частота различных форм атеросклероза у шахтеров с ППЛ

| Группы | Количество шахтеров с различными формами атеросклероза | | | | | |
|---------------------------------|--|---------------|-------------------------------------|---------------|------|---------------|
| | Атеросклероз экстракраниальных артерий | | Атеросклероз периферических артерий | | ИБС | |
| | Абс. | % | Абс. | % | Абс. | % |
| Шахтеры с ППЛ, n=827 | 345 | 41,72 *, ^ | 524 | 63,36 *, ^ | 208 | 25,15 *, ^ |
| Контрольная группа, n=217 | 40 | 18,43 | 83 | 38,25 | 19 | 8,76 |
| Неэкспонированная группа, n=135 | 19 | 14,07 | 23 | 17,04 | 7 | 5,18 |

Примечания: n – количество обследованных; * – значимые различия частоты атеросклероза ($p<0,05$) в сравнении с контрольной группой; ^ – значимые различия частоты атеросклероза ($p<0,05$) в сравнении с неэкспонированной группой

В последние годы большое значение придается изучению мультифокального атеросклероза, но его распространенность у шахтеров с ППЛ мало изучена. Анализ показал, что у шахтеров с ППЛ частота атеросклероза с поражением 1 сосудистого бассейна и с мультифокальным поражением выше, чем в контрольной и неэкспонированной группах (таблица 3).

Таблица 3 - Частота атеросклероза с поражением одного сосудистого бассейна и с мультифокальным поражением артерий у шахтеров с ППЛ

| Группы | Количество больных атеросклерозом | | | | | |
|---------------------------------|---|---------------|--|---------------|--|--------------|
| | Атеросклероз с поражением 1-го сосудистого бассейна | | Мультифокальный атеросклероз с поражением 2-х сосудистых бассейнов | | Мультифокальный атеросклероз с поражением 3-х сосудистых бассейнов | |
| | Абс. | % | Абс. | % | Абс. | % |
| Шахтеры с ППЛ, n= 827 | 322 | 38,94 *, ^ | 256 | 30,96 *, ^ | 81 | 9,79 *, ^ |
| Контрольная группа, n=217 | 57 | 26,27 | 30 | 13,82 | 8 | 3,69 |
| Неэкспонированная группа, n=135 | 35 | 25,93 | 11 | 8,15 | 1 | 0,74 |

Примечания: n – количество обследованных; * – значимые различия частоты атеросклероза ($p < 0,05$) в сравнении с контрольной группой; ^ – значимые различия частоты атеросклероза ($p < 0,05$) в сравнении с неэкспонированной группой

Обнаружено, что у 633 из 827 обследованных шахтеров с ППЛ (76,54 %) сформировалась дыхательная недостаточность (ДН): у 556 человек – ДН I ст. (67,23 %), у 77 – ДН II ст. (9,31 %). У 194 человек (23,46 %) признаков ДН не выявлено. Анализ показал, что у больных ППЛ с ДН атеросклероз встречался чаще, чем у больных с ППЛ без ДН ($p < 0,001$). То есть формирование дыхательной недостаточности у шахтеров с ППЛ увеличивает риск развития атеросклероза. При этом отмечено, что у больных ППЛ и с ДН и без ДН частота атеросклероза достоверно больше, чем в контрольной и неэкспонированной группах (рисунок 3).

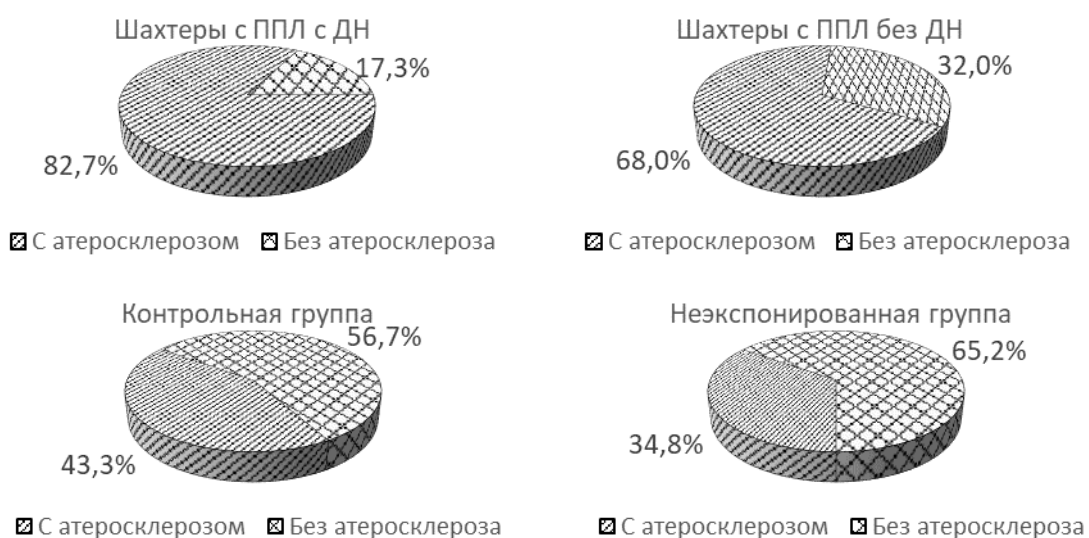


Рисунок 3– Частота атеросклероза у шахтеров с ППЛ с ДН без ДН

Независимо от возраста отмечен рост частоты атеросклероза при увеличении стажа работы в пылевых условиях (рисунок 4). При стаже работы во вредных условиях труда 25 и более лет частота атеросклероза выше, чем в стажевых группах 15-19 лет и 20-24 года. В стажевой группе 20-24 года частота атеросклероза выше, чем при стаже работы 15-19 лет.

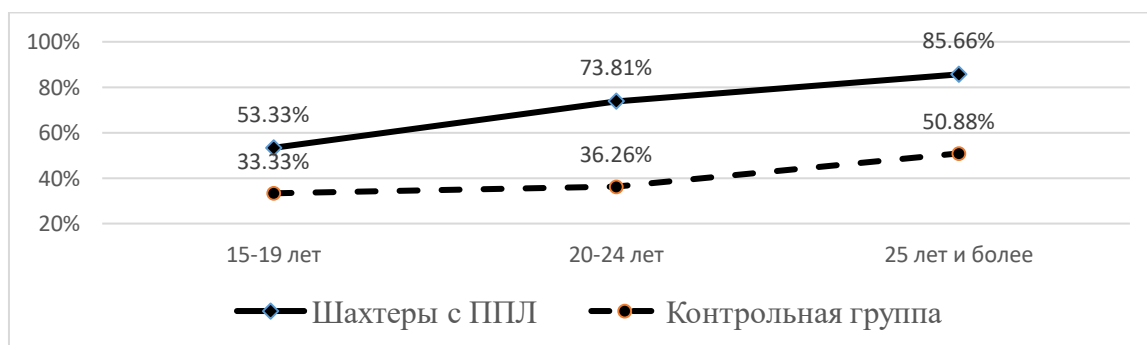


Рисунок 4 – Частота атеросклероза в зависимости от стажа работы во вредных условиях труда у шахтеров с пылевой патологией легких

В четвертой главе представлена оценка структурно-функционального состояния сердца с использованием эхокардиографии у 657 шахтеров с ППЛ и у 92 шахтеров без ППЛ и сердечно-сосудистой патологии (контрольная группа).

Были изучены структурно-функциональные изменения миокарда в зависимости от степени дыхательной недостаточности. У шахтеров с ППЛ с ДН I и II степени были выявлены более выраженные изменения правого желудочка, чем при ДН 0 степени, а при ДН II степени – и левого желудочка

(увеличение массы и толщины миокарда ЛЖ, появление признаков диастолической дисфункции ЛЖ), по сравнению с ДН 0 и I степени, что совпадает с данными литературы (Искакова Г.Ж. с соавт., 2006); в связи с чем в дальнейшее исследование была включена наиболее многочисленная группа шахтеров с ППЛ с ДН 1 степени (464 человека).

Оценка структурно-геометрических показателей ЛЖ показала, что у шахтеров с ППЛ в сочетании с АГ и у пациентов с ППЛ в сочетании с ИБС и АГ отмечается увеличение толщины миокарда ЛЖ (ТЗСЛЖ и ТМЖП) по сравнению с контрольной группой, с шахтерами с ППЛ и с шахтерами с ППЛ в сочетании с ИБС (таблица 4). Самые выраженные изменения отмечены при сочетании трех заболеваний (ППЛ, ИБС и АГ): увеличивается ИММЛЖ и толщина стенок ЛЖ. У шахтеров с сочетанием ППЛ с ИБС без АГ увеличены объемные показатели ЛЖ (ИКДО и ИКСО ЛЖ) по сравнению с контрольной группой и с шахтерами с ППЛ, меньше ТЗСЛЖ и ТМЖП в сравнении с шахтерами с сочетанием ППЛ и АГ, с шахтерами с сочетанием ППЛ с ИБС и АГ, а также значимое увеличение ИС по сравнению с другими группами, т.е. у них развивается эксцентрическое ремоделирование ЛЖ. У шахтеров с сочетанием ППЛ с АГ и у шахтеров с сочетанием ППЛ, ИБС и АГ развивается концентрическое ремоделирование левого желудочка. Выявленное у шахтеров с ППЛ в сочетании с ИБС эксцентрическое ремоделирование, имеет неблагоприятный прогноз. При сочетании трех заболеваний (ППЛ, ИБС и АГ) выявлен значимо высокий индекс массы миокарда ЛЖ ($133,08 \pm 2,87$ г/м²), который также является неблагоприятным прогностическим признаком (Дупляков Д.В. с соавт., 2004). При сочетании ППЛ с АГ и ППЛ с АГ и ИБС выявлено также снижение ФВ ЛЖ по сравнению с контрольной группой и с шахтерами с изолированной ППЛ. Отмечено, что у шахтеров с ППЛ в сочетании с ИБС без АГ сократительная способность ЛЖ (ФВ ЛЖ) достоверно ниже, чем в контрольной группе, а также ниже, чем у шахтеров с ППЛ и с ППЛ в сочетании с АГ.

Анализ структурно-функционального состояния правых отделов сердца показал, что у шахтеров с ППЛ, независимо от наличия сопутствующей сердечно-сосудистой патологии, отмечалось увеличение толщины передней стенки ПЖ в сравнении с контрольной группой, что является признаком хронического легочного сердца. При сочетании ППЛ с АГ и ППЛ с ИБС и АГ толщина передней стенки ПЖ значимо больше, чем у шахтеров с ППЛ без сопутствующих болезней сердечно-сосудистой системы (таблица 4).

Таблица 4 - Структурно-геометрические показатели отделов сердца у шахтеров с сочетанием пылевой патологии легких, ИБС и АГ ($M \pm m$)

| Показатель | Контрольная группа (n= 92) | ППЛ (n= 212) | ППЛ с АГ (n= 108) | ППЛ с ИБС (n= 63) | ППЛ с ИБС и АГ (n= 81) |
|----------------------------|----------------------------|---------------|----------------------|---------------------|---------------------------|
| ТМЖП, см | 0,92±0,009 | 0,97±0,009 ^ | 1,07±0,01 ^, * | 0,98±0,02** | 1,11±0,01 ^, *, *** |
| ТЗСЛЖ, см | 0,92±0,009 | 0,97±0,008 ^ | 1,07±0,01^, * | 0,99±0,01 ^ | 1,10±0,01 ^, *, **, *** |
| ИММЛЖ, г/м ² | 95,25±1,58 | 103,86±1,41 ^ | 124,37±2,42 ^, * | 111,14±2,89 ^, * | 133,08±2,87 ^, *, **, *** |
| ИКДО ЛЖ, мл/м ² | 59,78±0,84 | 60,47±0,69 | 65,74±1,13 ^, * | 66,73±1,55 ^, * | 69,33±1,32 ^, * |
| ИКСО ЛЖ, мл/м ² | 21,06±0,55 | 21,34±0,39 | 25,43±0,95^, * | 27,59±1,33^, * | 26,51±0,66 ^, * |
| ИС ЛЖ | 0,58±0,007 | 0,59±0,004 | 0,60±0,005 ^, * | 0,68±0,006 ^, *, ** | 0,61±0,005 ^, *, *** |
| ИОТС ЛЖ | 37,57±0,41 | 39,71±0,38 ^ | 41,11±0,63 ^, *, *** | 38,86±0,59 | 41,77±0,60 ^, *, *** |
| ФВ ЛЖ, % | 65,16±0,81 | 64,69±0,5 | 61,88±0,70 ^, * | 58,24±1,02 ^, *, ** | 59,80±0,71 ^, * |
| КДО ПЖ, мл | 92,69±3,92 | 114,94±2,93 ^ | 118,76±3,92 ^ | 114,80±2,42 ^ | 119,36±6,2 ^ |
| ИКДО ПЖ, мл/м ² | 56,36±2,66 | 65,43±2,43 ^ | 65,43±2,43 ^ | 64,07±1,51 ^ | 65,45±2,49 ^ |
| КСО ПЖ, мл | 44,87±2,95 | 54,05±2,11 ^ | 61,61±2,49 ^ | 57,40±1,80 ^ | 53,33±4,11 ^ |
| ФВ ПЖ, % | 57,73±0,89 | 58,26±0,76 | 55,73±1,26 | 57,78±1,84 | 57,07±1,26 |
| ТПСПЖ, мм | 4,93±0,05 | 5,74±0,05 ^ | 6,14±0,08 ^, * | 5,59±0,09 ^ | 6,15±0,07 ^, * |
| ИКСО ПП, мл/м ² | 27,92±0,62 | 27,95±0,60 | 28,82±0,92 | 28,37±1,07 | 28,77±0,98 |
| ПИО ПП, % | 53,9±0,93 | 53,42±0,69 | 54,57±1,37 | 54,12±1,21 | 53,59±1,28 |
| СрдЛА, мм. рт. ст. | 13,64±0,40 | 19,07±0,49 ^ | 20,35±0,69 ^ | 18,83±0,96 ^ | 20,81±0,92 ^ |

Примечания: n – количество обследованных; ^ - значимые различия показателя ($p < 0,05$) с контрольной группой; * – значимые различия показателя ($p < 0,05$) с ППЛ; ** – значимые различия показателя ($p < 0,05$) с ППЛ в сочетании с АГ; *** – значимые различия показателя ($p < 0,05$) с ППЛ в сочетании с ИБС

Проба с нагрузкой в виде антиортостатической пробы (АОП) проведена у 136 шахтеров с ППЛ с ДН I степени, без нарушений сократительной функции миокарда обоих желудочков, без нарушения диастолической функции желудочков, либо с диастолической дисфункцией I типа. Контрольную группу составили 30 шахтеров, которые длительно работали во вредных условиях труда, но не имели хронической респираторной и сердечно-сосудистой патологии. Оценивали в динамике до и после АОП

показатели систолической и диастолической функций желудочков, среднее и систолическое давление в легочной артерии. Во всех группах шахтеров с ППЛ и в контрольной группе после АОП выявлено увеличение СрДЛА, но в контрольной группе оно было в пределах допустимой нормы – не превышало 20 мм рт. ст., а у шахтеров с ППЛ показатели СрДЛА до проведения АОП были в пределах нормы, а после АОП превышали 20 мм рт. ст. (рисунок 5). У шахтеров с ППЛ после АОП также значительно увеличивалось систолическое давление в легочной артерии.

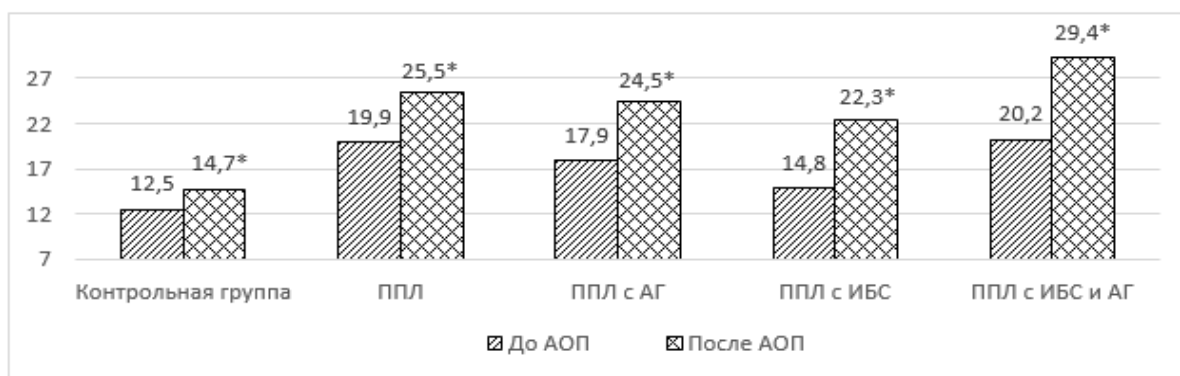


Рисунок 5 – Показатели среднего давления в легочной артерии до и после АОП

Оценка диастолической функции ПЖ выявила, что у шахтеров с ППЛ в сочетании с ИБС и АГ до и после АОП значительно различалось отношение максимальной скорости раннего и позднего транстрикуспидальных диастолических потоков (рисунок 6).

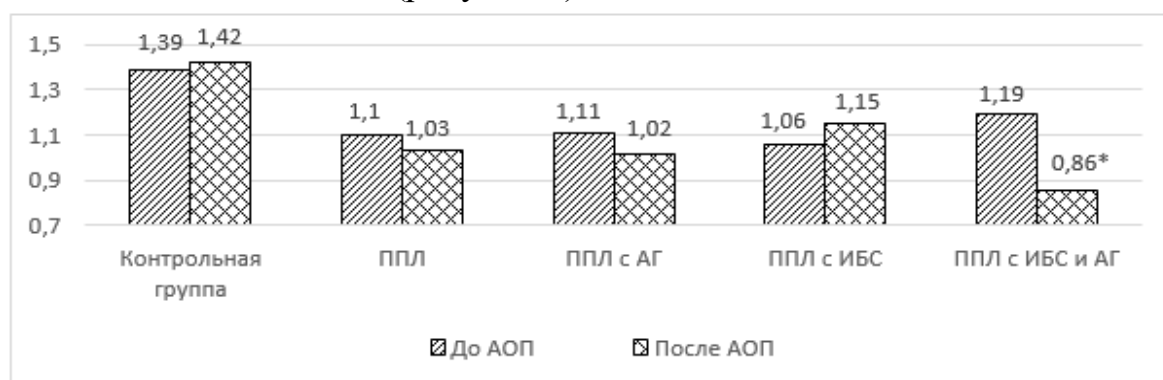


Рисунок 6 – Показатели диастолической функции ПЖ до и после АОП

При этом отношение Е пж/ А пж до АОП превышало единицу, а после АОП оказалось менее единицы, то есть у них развивалась диастолическая дисфункция по типу нарушения релаксации (I тип диастолической дисфункции). Таким образом, повышение давления в легочной артерии после АОП возникает как при ППЛ, так и при её сочетании с заболеваниями сердечно-сосудистой системы (ИБС и артериальной гипертензией).

Проведение АОП у шахтеров с сочетанием ППЛ, ИБС и АГ позволяет выявить ранние признаки диастолической дисфункции правого желудочка, ухудшающей прогноз течения сочетанной патологии.

В пятой главе представлены результаты изучения особенностей отдельных звеньев патогенеза атеросклероза у шахтеров с ППЛ.

Анализ лабораторных исследований показал, что у шахтеров с ППЛ в сочетании с атеросклерозом отмечается достоверное увеличение общего холестерина, ХС ЛПНП и модифицированных ХС ЛПНП по сравнению с шахтерами с ППЛ без атеросклероза, контрольной группой и неэкспонированной группой (таблица 5).

Таблица 5 - Биохимические показатели плазмы крови шахтеров с ППЛ в сочетании с атеросклерозом и без атеросклероза ($M \pm m$)

| Показатель | Группа | | | |
|--|----------------------------------|-----------------------|--------------------|--------------------------|
| | ППЛ в сочетании с атеросклерозом | ППЛ без атеросклероза | Контрольная группа | Неэкспонированная группа |
| Триглицериды, ммоль/л | 1,62±0,05 | 1,61±0,12 | 1,29±0,09 | 1,28±0,07 |
| Общий холестерин, ммоль/л | 5,78±0,04 * ^ # | 5,39±0,08 | 5,13±0,07 | 5,14±0,06 |
| ХС ЛПНП, ммоль/л | 3,85±0,04 * ^ # | 3,59±0,07 | 3,42±0,07 | 3,36±0,06 |
| ХС ЛПВП, ммоль/л | 1,21±0,01^ | 1,26±0,02 | 1,32±0,03 | 1,28±0,04 |
| Коэффициент атерогенности | 3,89±0,06 ^ # | 3,61±0,11 ^ # | 3,12±0,09 | 3,09±0,10 |
| Модифицированные (окисленные) ЛПНП, нг/мл | 956,6±85,4 *^# | 351,2±39,3 ^# | 134,5±21,4 | 104,7±12,8 |
| Общая окислительная способность, ммоль/л | 0,51±0,02 ^# | 0,47±0,03 # | 0,36±0,02# | 0,17±0,01 |
| Эндогенная пероксидазная активность, Ед/л | 8,57±0,31 *^# | 6,91±0,43 ^# | 4,51±0,30 | 4,25±0,36 |
| Общая антиоксидантная способность, ммоль/л | 1,73±0,03 *^# | 1,91±0,04 ^# | 2,06±0,03 | 2,21±0,05 |
| Гомоцистеин, мкмоль/л | 15,14±0,19 *^# | 10,47±0,23 | 10,654±0,41 | 7,42±0,32 |
| Фибриноген, г/л | 3,46±0,02 *^# | 3,28±0,05 | 3,17±0,05 | 3,12±0,06 |
| РФМК, мг % | 1,19±0,09 *^# | 0,56±0,09 ^# | 0,09±0,06 | 0,10±0,08 |

Примечания: * – $p < 0,05$ при ППЛ в сочетании с атеросклерозом по сравнению с ППЛ без атеросклероза; ^ – $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой; # – $p < 0,05$ по сравнению с неэкспонированной группой

Выявлено, что у шахтеров с ППЛ в сочетании с атеросклерозом значительно выше уровень эндогенной пероксидазной активности и ниже уровень общей антиоксидантной способности, чем у шахтеров с ППЛ без атеросклероза, лиц контрольной и неэкспонированной групп. Это свидетельствует об активации окислительного стресса у шахтеров с ППЛ в сочетании с атеросклерозом. У больных ППЛ в сочетании с атеросклерозом уровень гомоцистеина выше, чем в остальных изучаемых группах и имеет у них значение при раннем и более тяжелом течении атеросклероза. Анализ изученных параметров системы гемостаза показал, что у шахтеров с ППЛ в сочетании с атеросклерозом уровень фибриногена и РФМК выше, чем у шахтеров с ППЛ без атеросклероза и лиц контрольной и неэкспонированной групп.

Анализ показателей гуморального звена иммунитета выявил, что у шахтеров с ППЛ в сочетании с атеросклерозом отмечается увеличение концентрации Ig A в сыворотке крови по сравнению с шахтерами с ППЛ без атеросклероза и с лицами контрольной и неэкспонированной групп, что может свидетельствовать о более высоком уровне хронического воспаления у шахтеров с ППЛ в сочетании с атеросклерозом (таблица 6). При этом значимых различий показателей количества лимфоцитов и их субпопуляций (CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, CD20+) в изучаемых группах не было выявлено.

Большое значение в патогенезе атеросклероза в настоящее время придается активации цитокинов. Наши исследования показали, что у шахтеров с ППЛ в сочетании с атеросклерозом повышены уровни фактора некроза опухоли- α и интерлейкина-2 по сравнению с шахтерами с ППЛ без атеросклероза и лицами контрольной и неэкспонированной групп, что отражает более высокую активность воспаления у шахтеров с ППЛ в сочетании с атеросклерозом.

Оценка уровня белков острой фазы воспаления показала, что у шахтеров с ППЛ в сочетании с атеросклерозом повышен уровень СРБ по сравнению с другими группами обследованных. По литературным данным, высокий уровень СРБ может указывать на неблагоприятный прогноз у больных ИБС (Momiya Y., 2010).

Таблица 6 - Показатели иммунного статуса, маркеров воспаления и эндотелиальной дисфункции у шахтеров с ППЛ в сочетании с атеросклерозом и без атеросклероза (M±m)

| Показатель | Группа | | | |
|--|----------------------------------|-----------------------------|--------------------|--------------------------|
| | ППЛ в сочетании с атеросклерозом | ППЛ без атеросклероза | Контрольная группа | Неэкспонированная группа |
| Ig A, г/л | 3,39±0,05* [^] # | 2,98±0,11 | 2,96±0,12 | 2,67±0,1 |
| Ig M, г/л | 1,21±0,02 | 1,26±0,06 | 1,13±0,05 | 1,17±0,06 |
| Ig G, г/л | 12,05±0,14 | 12,16±0,26 | 12,72±0,21 | 12,69±0,21 |
| ЦИК, у. е. | 30,19±0,91 [^] # | 29,50±1,98 [^] # | 22,24±1,49 | 21,29±1,61 |
| ФНО-α, пкг/мл | 180,73±23,48* [^] # | 32,71±6,78 | 33,96±8,99 | 12,87±2,12 |
| Интерлейкин-1β, пкг/мл | 306,99±56,02 | 107,80±58,87 | 45,24±13,10 | 30,35±6,01 |
| Интерлейкин-2, пкг/мл | 324,41±33,48* [^] # | 94,03±17,34 # | 52,93±5,54# | 6,51±0,54 |
| Интерлейкин-4, кг/мл | 120,59±26,11 | 20,87±6,67 | 8,85±3,19 | 8,37±1,68 |
| Интерлейкин-6, пкг/мл | 15,02±2,21 [^] # | 7,38±2,64 | 3,81±0,71 | 5,56±1,52 |
| Гаптоглобин, мг/дл | 116,23±1,93 [^] # | 107,89±3,18 # | 99,60±3,11 # | 84,94±3,88 |
| С –реактивный белок, мг/л | 4,19±0,23* [^] # | 2,70±0,43 [^] # | 0,77±0,09 | 0,64±0,06 |
| Оксид азота, мкмоль/л | 30,08±0,93 [^] # | 42,67±1,06 | 42,29±1,02 | 46,26±1,19 |
| Эндотелин-1, фмоль/мл | 1,71±0,14 * [^] # | 0,53±0,04# | 0,51±0,04# | 0,34±0,02 |
| Молекулы адгезии лейкоцитов (sVCAM-1), нг/мл | 974,93±45,95 * [^] # | 718,57±26,48 [^] # | 571,52±23,57 | 492,4±23,41 |
| Фактор Виллебранда,% | 114,57±1,89* [^] # | 103,5±2,77 [^] # | 88,56±1,59 | 87,4±0,93 |

Примечания: * – p< 0,05 при ППЛ в сочетании с атеросклерозом по сравнению с ППЛ без атеросклероза; ^ – p< 0,05 по сравнению с контрольной группой; # – p< 0,05 по сравнению с неэкспонированной группой

Исследование гуморальных маркеров эндотелиальной функции показало, что у шахтеров с ППЛ в сочетании с атеросклерозом уровень оксида азота значительно ниже, чем у шахтеров с ППЛ без атеросклероза и лиц контрольной и неэкспонированной групп (таблица 6). С другой стороны, у шахтеров с ППЛ в сочетании с атеросклерозом значительно выше уровень эндотелина-1, молекул адгезии лейкоцитов (sVCAM-1) и фактора

Виллебранда, чем у шахтеров с ППЛ без атеросклероза, лиц контрольной и неэкспонированной групп. В последние годы стали выделять несколько вариантов изменения функциональной активности эндотелия и типовые формы дисфункции эндотелия: вазомоторная, гемостатическая, адгезивная, ангиогенная (Петрищев, Н.Н., 2007). Таким образом, у шахтеров с ППЛ в сочетании с атеросклерозом имеются вазомоторная, гемостатическая и адгезивная формы эндотелиальной дисфункции.

Установлено, что у шахтеров с ППЛ и ДН в сочетании с атеросклерозом уровень оксида азота ниже, а уровень эндотелина-1 и эндотелиальных молекул адгезии sVCAM-1 выше, чем у шахтеров без ДН, что указывает на развитие эндотелиальной дисфункции на фоне гипоксии, которая может способствовать атерогенезу (таблица 7).

Таблица 7 - Показатели эндотелиальной функции у шахтеров с ППЛ с наличием и отсутствием ДН при сочетании с атеросклерозом (M±m)

| Показатель | ППЛ с ДН в сочетании с атеросклерозом | ППЛ без ДН в сочетании с атеросклерозом | ППЛ с ДН без атеросклероза | ППЛ без ДН, без атеросклероза |
|--|---------------------------------------|---|----------------------------|-------------------------------|
| Оксид азота, мкмоль/л | 25,77±1,01 * | 35,01±0,69 | 38,37±0,90 * | 47,34±1,45 |
| Эндотелин-1, фмоль/мл | 2,44±0,15 * | 0,86±0,06 | 0,58±0,06 | 0,46±0,04 |
| Молекулы адгезии лейкоцитов (sVCAM-1), нг/мл | 1098,9±66,9* | 833,3±46,8 | 753,60±40,04 | 680,36±33,06 |
| Фактор Виллебранда, % | 116,6±2,29 | 112,5±3,39 | 108,3±3,08 | 97,8±4,36 |

Примечания: * – $p < 0,05$ при ППЛ с ДН по сравнению с ППЛ без ДН

Учитывая, что по современным представлениям эндотелиальная дисфункция является ключевым звеном в патогенезе атеросклероза, были изучены взаимосвязи факторов риска его развития и отдельных патогенетических звеньев с показателями функции эндотелия у шахтеров с ППЛ в сочетании с атеросклерозом (таблица 8).

Таблица 8 - Наиболее значимые корреляционные взаимосвязи производственных и непроизводственных факторов риска с уровнем оксида азота в плазме крови у шахтеров с ППЛ в сочетании с атеросклерозом и без атеросклероза

| Показатель | | ППЛ с атеросклерозом | ППЛ без атеросклероза |
|---|----------------|----------------------|-----------------------|
| Стаж работы во вредных условиях труда | КК | -0,64052 | 0,18418 |
| | Характер связи | Средняя обратная | Слабая прямая |
| | t | -5,46938* | 0,83801 |
| Кратность превышения ПДК угольно-породной пыли на рабочем месте | КК | -0,66448 | - 0,1933 |
| | Характер связи | Средняя обратная | Слабая обратная |
| | t | -5,83066* | - 0,81218 |
| Длительность жизни после развития профессиональной пылевой патологии легких | КК | -0,38052 | 0,1781 |
| | Характер связи | Средняя обратная | Слабая прямая |
| | t | -4,4816* | 0,80947 |
| ЖЕЛ | КК | 0,40866 | 0,0858 |
| | Характер связи | Средняя прямая | Слабая прямая |
| | t | 2,93613* | 0,38517 |
| ОФВ ₁ | КК | 0,44576 | 0,2679 |
| | Характер связи | Средняя прямая | Слабая прямая |
| | t | 3,265414* | 1,24359 |
| ОФВ ₁ / ЖЕЛ | КК | 0,36129 | 0,2017 |
| | Характер связи | Средняя прямая | Слабая прямая |
| | t | 2,54076* | 0,92082 |
| Эндогенная пероксидазная активность | КК | - 0,42368 | -0,03879 |
| | Характер связи | Средняя обратная | Слабая обратная |
| | t | - 2,09117* | -0,13997 |
| Фактор некроза опухоли- α | КК | - 0,34233 | - 0,37754 |
| | Характер связи | Средняя обратная | Средняя обратная |
| | t | -2,38916* | -1,82335* |
| СРБ | КК | -0,49881 | -0,27602 |
| | Характер связи | Средняя обратная | Слабая обратная |
| | t | - 2,99049* | - 3,03543* |
| Модифицированные (окисленные) ХСЛПНП | КК | - 0,59383 | - 0,04945 |
| | Характер связи | Средняя обратная | Слабая обратная |
| | t | - 4,83973* | -0,221418 |
| Гомоцистеин | КК | - 0,39049 | - 0,12055 |
| | Характер связи | Средняя обратная | Слабая обратная |
| | t | - 2,14297* | - 0,34347 |

Примечание: * – статистическая значимость ($p < 0,05$)

Анализ показал, что уровень оксида азота, наиболее мощного из эндогенных вазодилататоров, имеет умеренную обратную корреляционную взаимосвязь со стажем работы в пылевых условиях, с кратностью превышения ПДК УПП на рабочем месте, с длительностью течения профессиональной патологии легких (таблица 8). Таким образом, чем выше запыленность, больше стаж работы и дольше шахтер страдает патологией легких, тем меньше у него становится уровень оксида азота в плазме крови.

С другой стороны, имеется прямая корреляционная взаимосвязь с показателями функции внешнего дыхания (ЖЕЛ, ОФВ₁ и ОФВ₁ / ЖЕЛ), то есть снижение этих показателей, обычно сопровождающееся развитием ДН, вызывает снижение уровня оксида азота в плазме крови шахтеров с ППЛ и способствует атерогенезу. Значение оксидантного стресса в атерогенезе подтверждается тем, что имеется обратная зависимость между уровнем оксида азота с показателями эндогенной пероксидазной активности, т.е. при увеличении эндогенной пероксидазной активности снижается уровень оксида азота. Отмечено также, что имеется обратная корреляционная взаимосвязь между уровнем оксида азота и показателями иммуно-воспалительных процессов (СРБ и фактором некроза опухоли- α), что подтверждает выраженное влияние иммуно-воспалительных механизмов на функцию эндотелия у больных с ППЛ в сочетании с атеросклерозом. При исследовании взаимосвязей с показателями липидного обмена выявлено, что наибольшая обратная зависимость уровня оксида азота имеется с показателем уровня модифицированных (окисленных) ХС ЛПНП. Данная зависимость подтверждается результатами других авторов, о том, что при высоком уровне окисленных ЛПНП увеличивается риск развития атеросклероза, в связи с повреждением эндотелия (Rubbo, H. et al., 2002).

Отмечено также, что имеется прямая корреляционная взаимосвязь уровня эндотелина-1 в плазме крови шахтеров и стажа работы во вредных условиях труда, кратностью превышения ПДК УПП на рабочем месте, а также длительностью жизни после развития профессиональной пылевой патологии легких, что подтверждает влияние профессиональных факторов на функцию эндотелия (таблица 9).

Таблица 9 - Наиболее значимые корреляционные взаимосвязи производственных факторов риска с уровнем эндотелина-1 в плазме крови шахтеров с ППЛ в сочетании с атеросклерозом и без атеросклероза

| Показатель | | ППЛ с АТ | ППЛ без АТ |
|---|----------------|----------------|----------------|
| Стаж работы во вредных условиях труда | КК | 0,519 | 0,07899 |
| | Характер связи | Средняя прямая | Слабая прямая |
| | t | 3,9815* | 0,35436 |
| Кратность превышения ПДК угольно-породной пыли на рабочем месте | КК | 0,56054 | 0,3212 |
| | Характер связи | Средняя прямая | Средняя прямая |
| | t | 4,4386* | 1,39844 |
| Длительность жизни после развития профессиональной пылевой патологии легких | КК | 0,44196 | 0,02098 |
| | Характер связи | Средняя прямая | Слабая прямая |
| | t | 2,5601* | 0,09146 |

Примечание: * – статистическая значимость ($p < 0,05$)

Изучение атерогенеза в клинических исследованиях позволило нам предложить схему патогенеза атеросклероза у работников угольных шахт с профессиональной пылевой патологией легких (рисунок 7), которая показывает, что одним из ведущих пусковых факторов атерогенеза у них является воздействие аэрогенных частиц УПП в высоких концентрациях с развитием в организме окислительного стресса, хронического системного воспаления, гипергомоцистеинемии, дислипидемии, способствующих формированию различных форм эндотелиальной дисфункции: вазомоторной, гемостатической, адгезивной, а также гиперкоагуляции. Другие факторы риска атеросклероза (генетические особенности, возраст, наличие артериальной гипертензии, сахарного диабета, метаболического синдрома, табакокурения) у каждого из рабочих могут иметь большее или меньшее значение в развитии и прогрессировании атеросклероза. Их вклад в процесс атерогенеза у работающих во вредных условиях труда и при развитии профессиональных заболеваний может оказаться неодинаковым, что необходимо учитывать при формировании групп повышенного риска развития атеросклероза и разработке лечебно-профилактических мероприятий.

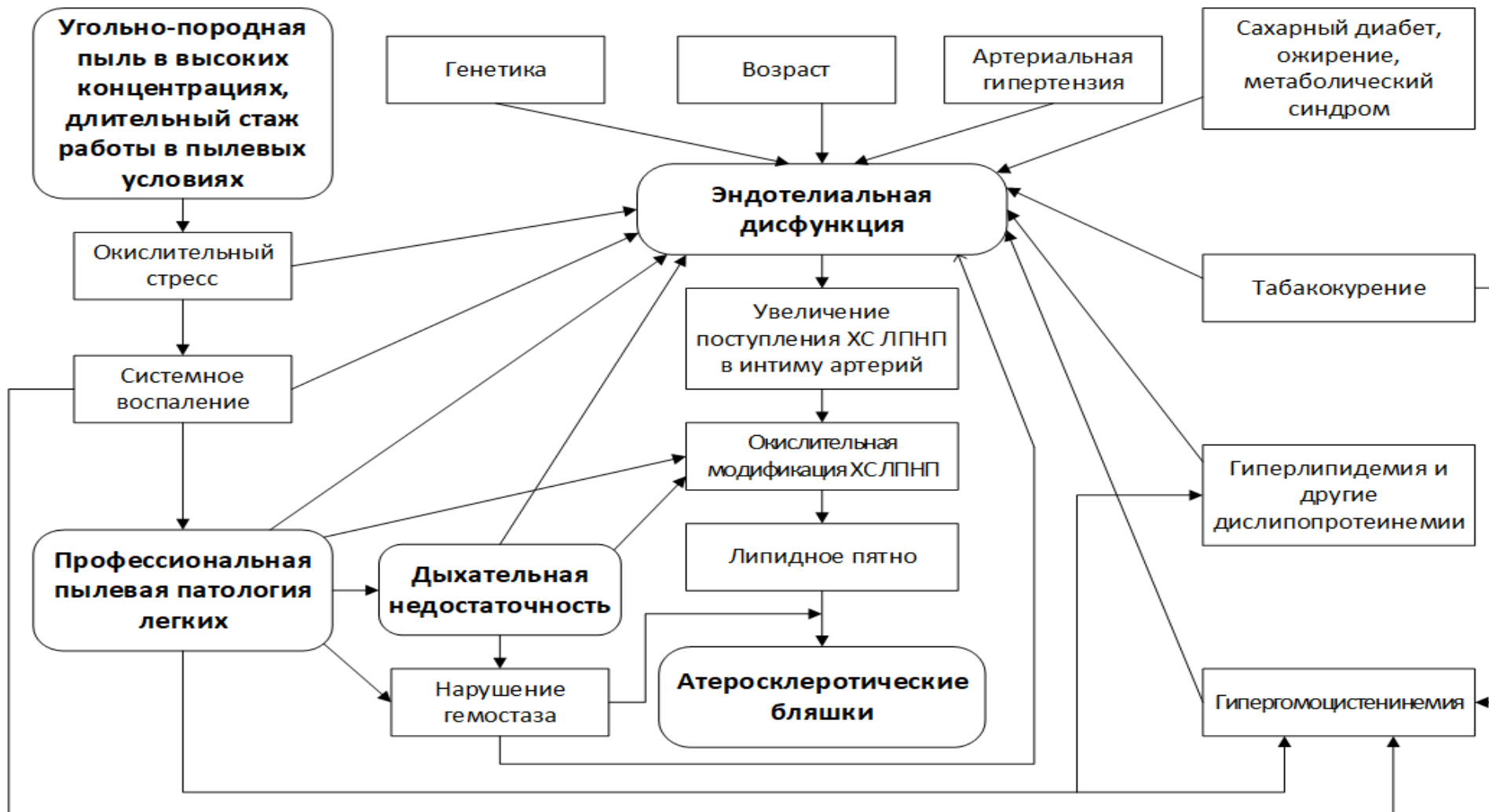


Рисунок 7– Схема патогенеза атеросклероза у шахтеров с профессиональной пылевой патологией легких

В шестой главе проведена оценка некоторых патогенетических аспектов атерогенеза на экспериментальной модели антракосиликоза.

Активизация метаболических процессов в ранние сроки воздействия УПП на организм лабораторных крыс выразилась в изменении липидного профиля крови (таблица 10). На 1-й неделе воздействия УПП было выявлено значимое снижение общего холестерина, ХС ЛПВП. К 3-й неделе отмечалось снижение уровня триглицеридов, сохранялось снижение ХС ЛПВП, концентрация которых была ниже, чем в контрольной группе до конца эксперимента, на фоне достоверного увеличения ХС ЛПНП, что согласуется с результатами наших клинических исследований.

Таблица 10 - Показатели липидного профиля плазмы крови крыс в динамике развития антракосиликоза

| Показатель | Группа животных | Продолжительность затравки УПП | | | | |
|---------------------------|-----------------|--------------------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
| | | 1 неделя | 3 недели | 6 недель | 9 недель | 12 недель |
| Триглицериды, ммоль/л | Опыт | 0,49 ± 0,06 | 0,59 ± 0,03** | 0,63 ± 0,06 | 0,59 ± 0,13 | 0,66 ± 0,06 |
| | Контроль | 0,64 ± 0,12 | 0,75 ± 0,03 | 0,73 ± 0,07 | 0,82 ± 0,04 | 0,86 ± 0,12 |
| Общий ХС, ммоль/л | Опыт | 1,10 ± 0,07* | 1,63 ± 0,14 | 1,28 ± 0,09* | 1,68 ± 0,11 | 1,11 ± 0,11** |
| | Контроль | 1,56 ± 0,11 | 1,70 ± 0,1 | 1,61 ± 0,11 | 1,75 ± 0,15 | 1,72 ± 0,15 |
| ХС ЛПВП, ммоль/л | Опыт | 0,53 ± 0,04** | 0,62 ± 0,02** | 0,55 ± 0,05** | 0,77 ± 0,10** | 0,48 ± 0,05** |
| | Контроль | 0,99 ± 0,08 | 1,09 ± 0,09 | 1,09 ± 0,07 | 1,22 ± 0,07 | 1,18 ± 0,08 |
| ХС ЛПНП, ммоль/л | Опыт | 0,5 ± 0,09 | 1,04 ± 0,17** | 0,59 ± 0,05* | 0,71 ± 0,12* | 0,5 ± 0,08 |
| | Контроль | 0,43 ± 0,05 | 0,49 ± 0,05 | 0,38 ± 0,05 | 0,31 ± 0,07 | 0,37 ± 0,1 |
| Коэффициент атерогенности | Опыт | 1,15 ± 0,21* | 1,64 ± 0,25* | 1,33 ± 0,09* | 1,18 ± 0,29* | 1,34 ± 0,17* |
| | Контроль | 0,56 ± 0,06 | 0,58 ± 0,07 | 0,48 ± 0,02 | 0,43 ± 0,04 | 0,45 ± 0,07 |

Примечания: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$ – статистически значимые различия по отношению к соответствующему показателю в группе контрольных животных

Оценка иммунологических показателей указывает на реакцию иммунной системы уже в начальном периоде эксперимента. С 3-й недели эксперимента отмечалась активация гуморального звена иммунитета с повышением уровня иммуноглобулинов А, М, G (таблица 11). Отмечено двукратное увеличение концентрации IgA, который важен для защиты слизистых оболочек внутренних органов, в частности, дыхательных путей. При продолжении эксперимента до 6-й недели отмечается снижение уровня

сывороточного IgA при достоверном увеличении концентрации IgM, что свидетельствует о нарушении переключения синтеза IgM на синтез иммуноглобулинов других классов. При продолжении ингаляции УПП до 12-ти недель появились признаки иммунной недостаточности: снижение уровня IgA и IgG в 1,5 раза по сравнению с контрольной группой.

Таблица 11 - Иммунологические показатели плазмы крови крыс в динамике развития антракосиликоза

| Показатели | Группы животных | | | |
|------------|--------------------|--------------------------------|---------------|----------------|
| | Контрольная группа | Основная группа | | |
| | | Продолжительность затравки УПП | | |
| | | 3 недели | 6 недель | 12 недель |
| Ig A, г/л | 0,12 ± 0,01 | 0,25 ± 0,01* | 0,07 ± 0,002* | 0,08 ± 0,007** |
| Ig G, г/л | 2,4 ± 0,06 | 3,0 ± 0,09* | 2,7 ± 0,04 | 1,5 ± 0,06* |
| IgM, г/л | 0,36 ± 0,01 | 0,45 ± 0,01* | 0,5 ± 0,01* | 0,3 ± 0,03 |

Примечания: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$ – статистически значимые различия по отношению к соответствующему показателю в группе контрольных животных

Направленность иммунного ответа с преимущественной активацией клеточного или гуморального ответа зависит от преобладания Т-лимфоцитов хелперов первого (Th1) или второго (Th2) типа, с регуляцией процесса цитокинами (Забродский П.Ф., 2007; Александрова Ю.Н., 2007).

В начальный период воздействия УПП (на 1 неделе) отмечено снижение уровня провоспалительного цитокина IL-6 и повышение концентрации противовоспалительного IL-4, подавляющего выработку провоспалительных цитокинов. На 9-й неделе воздействия УПП отмечено снижение синтеза провоспалительного IL-2 и повышение концентрации IL-4. На 12-й неделе эксперимента увеличился уровень провоспалительных цитокинов IFN- γ , IL-2 и IL-6, что свидетельствовало о хронизации воспалительного процесса (таблица 12).

Следует отметить, что результаты наших клинических исследований у шахтеров с ППЛ в сочетании с атеросклерозом также показали повышенную цитокиновую активность с увеличением синтеза провоспалительных цитокинов (TNF- α , IL-2, IL-6), а также значимое повышение уровня окисленных ЛПНП.

Таблица 12 - Уровень цитокинов плазмы крови крыс в динамике развития антракосиликоза

| Показатель | Группа животных | Продолжительность затравки угольно-породной пылью | | | | |
|--------------|-----------------|---|--------------|--------------|-------------|-------------|
| | | 1 неделя | 3 недели | 6 недель | 9 недель | 12 недель |
| IL-2, пг/мл | опытная | 17,5 ± 8,3 | 20,5 ± 4,7 | 49,5 ± 5,6** | 20,4 ± 2,8 | 35,3 ± 4,2* |
| | контрольная | 23,7 ± 7,2 | 23,1 ± 9,0 | 20,6 ± 9,1 | 22,9 ± 6,4 | 22,9 ± 6,4 |
| IL-4, пг/мл | опытная | 4,4 ± 1,6* | 4,4 ± 0,8* | 2,84 ± 0,3 | 3,3 ± 0,2* | 2,8 ± 0,63 |
| | контрольная | 2,0 ± 0,4 | 2,4 ± 0,2 | 2,2 ± 0,2 | 2,0 ± 0,12 | 2,2 ± 0,1 |
| IL-6, пг/мл | опытная | 3,0 ± 0,5* | 2,57 ± 0,6* | 2,91 ± 0,5* | 3,9 ± 1,8 | 9,2 ± 1,0** |
| | контрольная | 5,6 ± 0,75 | 5,2 ± 0,23 | 5,5 ± 0,23 | 4,2 ± 1,2 | 4,3 ± 1,24 |
| IL-10, пг/мл | опытная | 2,4 ± 0,32 | 2,7 ± 0,47 | 1,2 ± 0,15* | 3,1 ± 0,9 | 2,3 ± 0,6 |
| | контрольная | 2,6 ± 0,47 | 2,2 ± 0,42 | 2,24 ± 0,5 | 2,0 ± 0,38 | 2,3 ± 0,4 |
| IFN-γ, пг/мл | опытная | 23,8 ± 8,5 | 39,8 ± 14,1* | 23,4 ± 1,1 | 16,2 ± 4,57 | 29,2 ± 4,6* |
| | контрольная | 20,4 ± 6,7 | 19,6 ± 5,17 | 17,8 ± 5,7 | 20,3 ± 5,24 | 20,3 ± 5,24 |

Примечания: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$ – статистически значимые различия по отношению к соответствующему показателю в группе контрольных животных

Морфологические изменения легких показывают, что к 12-й неделе затравки УПП в бронхолегочной системе сформировалась картина выраженного пневмокониоза, на фоне которого в миокарде выявлялось диффузное разрастание рыхлой волокнистой соединительной ткани (мелкосетчатый диффузный кардиосклероз), дистрофические изменения кардиомиоцитов различной степени выраженности, с фрагментацией и миоцитолизом отдельных фрагментов мышечных волокон. В межмышечных пространствах увеличивалось количество лимфоплазмочитарных элементов. Часть волокон были истончены и атрофичны (рисунок 8).

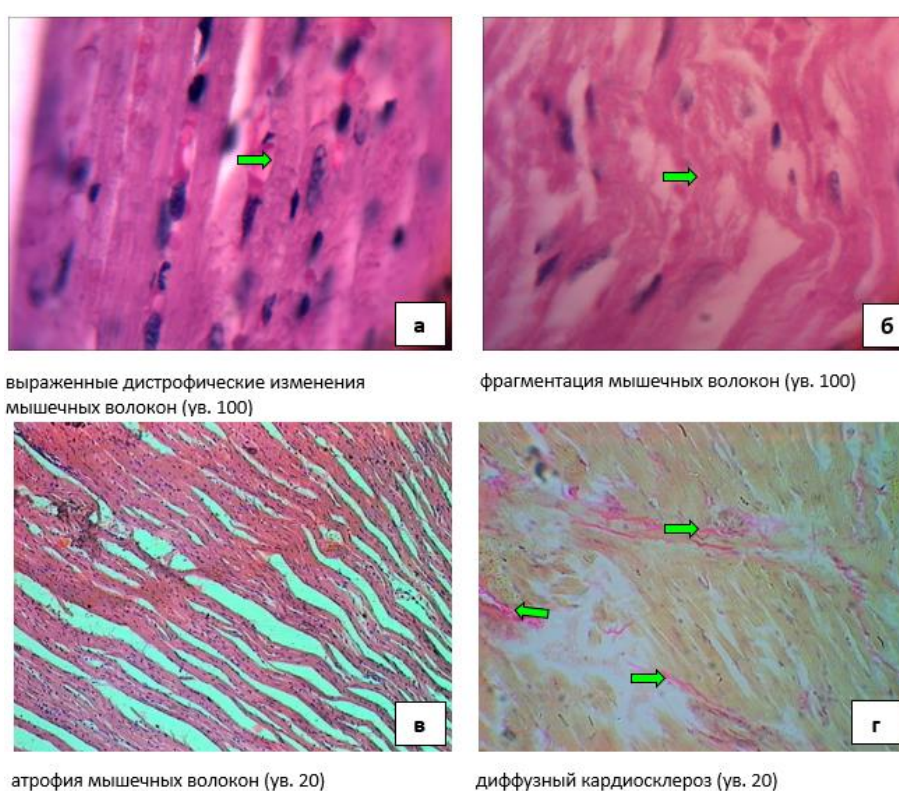


Рисунок 8 – Морфологические изменения в миокарде крыс при затравке УПП (12 недель), окраска гематоксилином-эозином, пикрофуксином по методу Ван Гизона

На 12-й неделе затравки УПП в сосудах сердца отмечалось полнокровие. Артериолы были с утолщенными стенками за счет инфильтрации клетками лимфоидного ряда, развития склеротических изменений, усиления гипертрофии гладкомышечных клеток меди и эндотелиоза (клетки большей частью гиперхромные, уменьшены в размерах, на отдельных участках интимы не просматривались). В периваскулярных зонах имелось разрастание фиброзной ткани и выраженная лимфоцитарная инфильтрация (рисунок 9).

Таким образом, в динамике развития экспериментального антракосиликоза отмечаются признаки эндотелиоза и склеротических изменений в сосудах сердца.

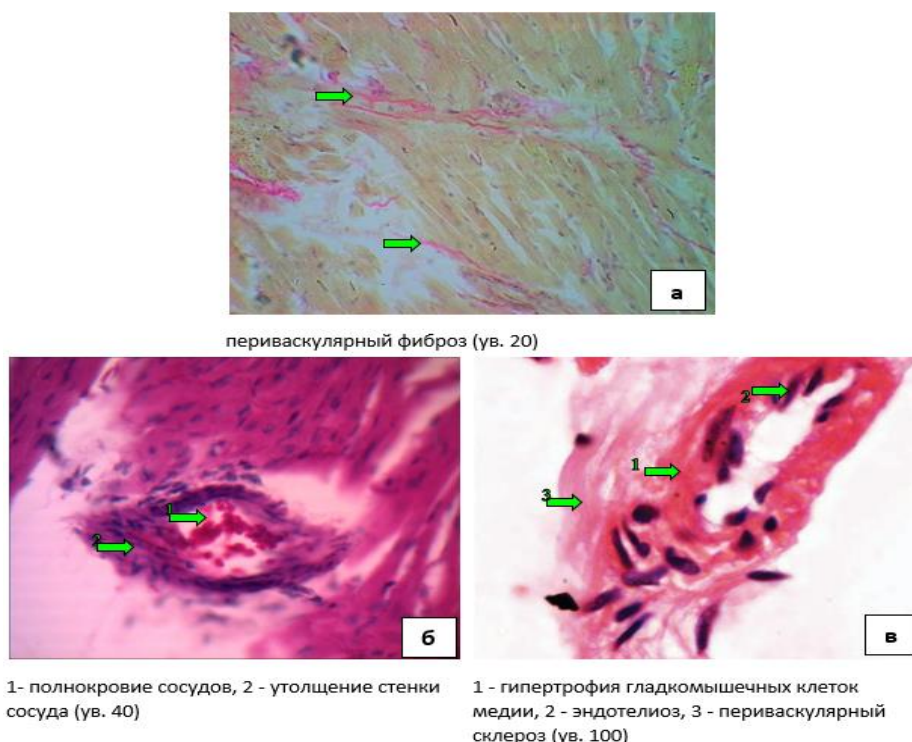


Рисунок 9 – Морфологические изменения сосудов в миокарде крыс при затравке УПП (12 недель), окраска гематоксилином-эозином, пикрофуксином по методу Ван Гизона

В седьмой главе проведена оценка факторов риска и представлена система прогнозирования атеросклероза у шахтеров с ППЛ. Анализ частоты изученных факторов риска, фенотипических признаков, биохимических показателей и групп крови у шахтеров с ППЛ с атеросклерозом и без него, позволил выявить маркеры, информативные для диагностики предрасположенности к развитию атеросклероза у шахтеров-угольщиков: артериальная гипертензия, курение (при индексе курильщика более 20), гиперхолестеринемия, дислипидемия (с повышением уровня ЛПНП и снижением уровня ЛПВП), абдоминальное ожирение (индекс ОТ/ОБ более 0,9), метаболический синдром, гипергомоцистеинемия, повышение уровня СРБ и РФМК, гиперфибриногенемия, наличие гиперстенического КМТ по индексу Риса-Айзенка, группы крови NN и MN, а также возраст 50 лет и старше, стаж работы во вредных условиях труда 25 лет и более, наличие осложнения ППЛ – дыхательной недостаточности.

На основе анализа полученных данных с использованием байесовского подхода были определены прогностические коэффициенты (ПК) маркеров риска развития атеросклероза и разработана **персонафицированная прогностическая система**, включающая в себя: сбор анамнеза (возраст, стаж работы во вредных условиях труда, отсутствие или наличие табакокурения с определением индекса курения), клинико-лабораторное и инструментальное обследование для определения наличия или отсутствия артериальной гипертензии, дыхательной недостаточности, метаболического синдрома, антропометрические замеры для определения индекса ОТ/ОБ, КМТ по Риску-Айзенку, забор крови с определением: уровня липидов крови, гомоцистеина, фибриногена, РФМК, СРБ, группы крови системы MN.

В таблице 13 приведены все информативные факторы, увеличивающие или уменьшающие вероятность развития атеросклероза у шахтеров с ППЛ. При работе с таблицей складываются все ПК с учетом знака. При сумме +6 баллов и больше прогнозируется высокий риск формирования атеросклероза для конкретного шахтера, при сумме меньше (-) 6 баллов – риск низкий. ПК с положительным значением увеличивает риск развития атеросклероза, с отрицательным – уменьшает.

Примеры использования в клинике НИИ КППЗ персонафицированной системы прогнозирования риска развития атеросклероза у шахтеров с профессиональной пылевой патологией легких:

1. *Шахтер Г., 48 лет*, работает машинистом горных выемочных машин 26 лет, хронический пылевой необструктивный бронхит без дыхательной недостаточности, диагностирован 3 года назад. В связи с отсутствием дыхательной недостаточности продолжает работать. Страдает АГ, курит до 10 сигарет в сутки в течении 20 лет (индекс курения 10), абдоминального ожирения нет (ОТ/ОБ – 0,86), метаболического синдрома нет. При обследовании выявлена гиперхолестеринемия, повышен уровень ХС ЛПНП, снижен уровень ХС ЛПВП, гипергомоцистеинемия, уровень фибриногена и РФМК в норме, СРБ повышен, гиперстеник, группа крови MN. Сумма ПК, в соответствии таблицей 92, равна $+0+2+1+2-2-1-2+1+1+3+5-1-1+3+1+3 = +13$ баллов и, так как она значительно больше +6 баллов, у шахтера Г. имеется высокий риск формирования атеросклероза.

Таблица 13 - Таблица прогнозирования вероятности развития атеросклероза у шахтеров с пылевой патологией легких

| № | Фактор | Значение | P ₁ (%) | P ₂ (%) | ПК |
|----|---|--------------------------|--------------------|--------------------|----|
| 1 | Возраст | До 45 лет | 14,83 | 45,10 | -5 |
| | | 45 - 49 лет | 35,55 | 34,31 | +0 |
| | | 50 лет и старше | 49,62 | 20,59 | +4 |
| 2 | Стаж работы во вредных условиях труда | До 25 лет | 35,55 | 54,90 | -2 |
| | | 25 лет и более | 64,45 | 45,10 | +2 |
| 3 | Индекс курения (ИК) | ИК более 20 | 41,43 | 22,55 | +3 |
| | | ИК равен или ниже 20 | 28,90 | 25,49 | +1 |
| | | Не курит | 29,67 | 51,96 | -2 |
| 4 | Артериальная гипертензия | Есть | 45,27 | 30,39 | +2 |
| | | Нет | 54,73 | 69,61 | -1 |
| 5 | Индекс ОТ/ОБ | Более 0,9 | 51,92 | 26,47 | +3 |
| | | Равен или ниже 0,9 | 48,08 | 73,53 | -2 |
| 6 | Метаболический синдром | Есть | 18,16 | 5,88 | +5 |
| | | Нет | 81,84 | 94,12 | -1 |
| 7 | Наличие дыхательной недостаточности | Есть | 75,96 | 57,84 | +1 |
| | | Нет | 24,04 | 42,16 | -2 |
| 8 | Гиперхолестеринемия | Есть | 76,47 | 54,90 | +1 |
| | | Нет | 23,53 | 45,10 | -3 |
| 9 | Гипер-ХС ЛПНП | Есть | 80,56 | 59,80 | +1 |
| | | Нет | 19,44 | 40,20 | -3 |
| 10 | Гипо-ХС ЛПВП | Есть | 29,67 | 16,67 | +3 |
| | | Нет | 70,33 | 83,33 | -1 |
| 11 | Гипергомоцистеинемия | Есть | 15,09 | 4,90 | +5 |
| | | Нет | 84,91 | 95,10 | +0 |
| 12 | Гиперфибриногенемия | Есть | 19,69 | 8,82 | +3 |
| | | Нет | 80,31 | 91,18 | -1 |
| 13 | Уровень РФМК | Выше 4,0 г/дл | 17,14 | 6,86 | +4 |
| | | Равен или ниже 4,0 мг/дл | 82,86 | 93,14 | -1 |
| 14 | СРБ | Выше 2,0 г/л | 40,92 | 20,59 | +3 |
| | | Равно или ниже 2,0 г/л | 59,08 | 79,41 | -1 |
| 15 | Конституционально-морфологический тип по Рису-Айзенку | Гиперстеник | 49,10 | 37,25 | +1 |
| | | Нормостеник | 43,73 | 50,99 | -1 |
| | | Астеник | 7,16 | 11,76 | -2 |
| 16 | Группа крови | MM | 57,29 | 69,61 | -1 |
| | | MN | 26,09 | 21,57 | +1 |
| | | NN | 16,62 | 8,82 | +3 |

Клиники стенокардии нет, проведенные ЭКГ, холтеровское мониторирование ЭКГ, велоэргометрия также не выявили признаков ишемической болезни сердца. По данным УЗС сосудов выявлены атеросклеротические бляшки: на передней стенке правой общей сонной артерии в области бифуркации 2,2 x 6,0 x 6,2 мм (гетероэхогенная, кальцифицированная, стеноз до 10 %, в левой общей сонной артерии в области бифуркации по передней стенке 2,6 x 6,2 x 8,6 мм (гетероэхогенная) и по задней стенке 2,2 x 4,0 x 4,4 мм (гетероэхогенная), с переходом на внутреннюю сонную артерию, стеноз левой общей сонной артерии до 70-80 %, стеноз левой внутренней сонной артерии до 25 % (в устье). Периферические артерии (нижних конечностей) – без патологических изменений. По результатам УЗС (признаки стенозов в экстракраниальных артериях) рекомендована консультация сосудистого хирурга для решения вопроса об оперативном лечении.

2. *Шахтер Р.*, 49 лет, горнорабочий очистных забоев, подземный пылевой стаж 28 лет, антракосиликоз без дыхательной недостаточности диагностирован 2 года назад. В связи с отсутствием дыхательной недостаточности продолжает работать, клиники стенокардии нет, проявлений атеросклероза при обследовании в клинике не обнаружено. Не курит. АГ нет. ОТ/ОБ = 0,84. Метаболического синдрома нет. Липидный обмен, уровень гомоцистеина, фибриногена, РФМК, СРБ в норме, нормостеник, группа крови ММ. Сумма ПК составила +4+2-2-1-2-1-2-3-3-1+0-1-1-1-1-1 = -14 баллов, меньше -6 баллов, значит, шахтер К. является устойчивым к развитию атеросклероза. Проведенное обследование в клинике НИИ КППЗ, с использованием ЭКГ, холтеровского мониторирования ЭКГ, велоэргометрии, эхокардиографии, УЗС экстракраниальных и периферических артерий подтвердило отсутствие у Р. признаков атеросклероза.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты комплексного клинико-гигиенического исследования доказали, что профессиональная пылевая патология легких у работников основных профессий угольных шахт является самостоятельным фактором риска развития атеросклероза, что связано с развитием окислительного стресса, хронического системного воспаления и различных форм эндотелиальной дисфункции: вазомоторной, гемостатической, адгезивной.

Выявлены особенности клинических проявлений и патогенеза атеросклероза у шахтеров с ППЛ. Установлены клинико-функциональные особенности коморбидной патологии: ППЛ в сочетании с ИБС и артериальной гипертензией. Доказано, что использование антиортостатической пробы эффективно для диагностики ранних признаков легочной гипертензии и нарушения диастолической функции правого желудочка при сочетанной патологии.

На экспериментальной модели антракосиликоза показано, что длительное воздействие аэрогенных частиц УПП на организм является одним из пусковых факторов атерогенеза, что проявляется нарушениями липидного профиля, иммунного статуса, повреждением сосудистого эндотелия, склеротическими изменениями в артериальном русле и миокарде.

На основе наиболее значимых факторов риска разработана и апробирована оригинальная персонифицированная система прогнозирования вероятности развития атеросклероза, которая позволяет усовершенствовать комплекс мероприятий первичной профилактики атеросклероза у шахтеров с пылевой патологией легких. В перспективе разработанная прогностическая система может использоваться для работающих во вредных условиях труда в других отраслях промышленности.

ВЫВОДЫ

1. У работников угольных шахт с пылевой патологией легких атеросклероз с локализацией в экстракраниальных, периферических, коронарных артериях и с мультифокальным поражением 2-х и 3-х сосудистых бассейнов встречается в 1,8 раза чаще, чем у шахтеров без профессиональных заболеваний, и в 2,3 раза чаще, чем у жителей города без патологии легких, не работающих во вредных условиях труда.

2. Ишемическая болезнь сердца, морфологической основой которой является атеросклероз коронарных артерий, встречается у 25% шахтеров с пылевой патологией легких, что в 2,9 раза чаще, чем у шахтеров без пылевой патологии легких и в 4,8 раза чаще, чем у мужчин того же возраста, не работающих во вредных условиях труда и не имеющих патологии легких. Атеросклероз экстракраниальных и периферических артерий у шахтеров с пылевой патологией легких не имел значимых клинических проявлений, что подтверждает необходимость включения ультразвукового исследования артерий в периодические медицинские осмотры работников угольных шахт.

3. Формирование дыхательной недостаточности у шахтеров с профессиональной пылевой патологией легких сопровождается увеличением у них частоты атеросклероза, что связано с усугублением на фоне гипоксии дисфункции эндотелия (снижения синтеза оксида азота, повышения уровня эндотелина – 1), активацией процессов свободнорадикального окисления (повышением общей окислительной способности и эндогенной пероксидазной активности), гиперкоагуляцией и усилением нарушений липидного обмена).

4. Сочетание профессиональной пылевой патологии легких с ишемической болезнью сердца и артериальной гипертензией приводит к структурно-геометрическим изменениям желудочков: при сочетании пылевой патологии легких с ишемической болезнью сердца отмечается эксцентрическое ремоделирование левого желудочка и концентрическое ремоделирование правого желудочка; при сочетании пылевой патологии легких с артериальной гипертензией, а также с ишемической болезнью сердца и артериальной гипертензией – концентрическое ремоделирование левого и правого желудочков.

5. Использование антиортостатической пробы позволяет выявить легочную гипертензию и нарушение диастолической функции правого желудочка, являющиеся предикторами неблагоприятного течения сочетанных заболеваний у шахтеров: профессиональной пылевой патологии легких, ИБС и артериальной гипертензии.

6. Выявлена корреляционная взаимосвязь различных форм эндотелиальной дисфункции: вазомоторной (снижение синтеза оксида азота и повышение эндотелина-1), гемостатической (повышение активности фактора Виллебранда), адгезивной (повышение уровня молекул адгезии лейкоцитов sVCAM-1) с воздействием профессиональных факторов (среднесменным уровнем угольно-породной пыли, кратностью превышения ПДК угольно-породной пыли на рабочем месте, стажем работы во вредных условиях труда, длительностью течения пылевой патологии легких), а также с показателями функции внешнего дыхания, маркерами воспаления, окислительного стресса и уровнем окисленных ЛПНП, что отражает ключевые особенности атерогенеза у шахтеров с пылевой патологией легких.

7. Предложена новая схема патогенеза атеросклероза у шахтеров с пылевой патологией легких, показывающая, что одним из ведущих пусковых факторов атерогенеза у них является воздействие аэрогенных частиц

угольно-породной пыли с развитием в организме окислительного стресса, хронического системного воспаления, гипергомоцистеинемии, дислипидемии, способствующих формированию различных форм эндотелиальной дисфункции, а также гиперкоагуляции.

8. Экспериментальное изучение патогенеза антракосиликоза выявило метаболические и морфологические изменения, которые могут способствовать атерогенезу: нарушения липидного профиля, иммунного статуса, повреждение сосудистого эндотелия, склеротические изменения в артериальном русле и миокарде.

9. Наиболее важными факторами риска развития атеросклероза у шахтеров с пылевой патологией легких являются: возраст 50 лет и старше, стаж работы во вредных условиях труда 25 лет и более, табакокурение (особенно с индексом курения более 20), артериальная гипертензия; абдоминальное ожирение (индекс отношения окружности талии к окружности бедер выше 0,9), наличие метаболического синдрома, дыхательной недостаточности, гиперхолестеринемии, снижения уровня ХС ЛПВП, повышения уровня ХС ЛПНП, РФМК, СРБ, фибриногена, наличие гипергомоцистеинемии, гиперстенического конституционально-морфологического типа, групп крови NN и MN.

10. Разработана персонифицированная система прогнозирования вероятности развития атеросклероза с локализацией в экстракраниальных, коронарных, периферических артериях и с мультифокальным поражением у шахтеров с пылевой патологией легких на основе наиболее значимых факторов риска, позволяющая усовершенствовать мероприятия по первичной профилактике атеросклероза у работников угольных шахт.

СПИСОК ОСНОВНЫХ ПУБЛИКАЦИЙ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Ишемическая болезнь сердца, факторы риска ее развития и соматотипы у шахтеров с хронической пылевой патологией легких / Н.Г. Станкевич, Я.А. Горбатовский, С.Н. Филимонов, М.В. Лукьянова, **Н.И. Панев** // **Медицина труда и промышленная экология.** – 2002. – № 10. – С. 30-33.
2. Биохимические показатели сыворотки крови при сочетании атеросклероза с пылевой патологией легких / **Н.И. Панев**, В.В. Захаренков, Н.Н. Епифанцева [и др.] // **Медицина труда и промышленная экология.** – 2006. – № 6. – С. 17-20.

3. Распределение биохимических и молекулярно-генетических маркёров у шахтёров-угольщиков, страдающих хроническим пылевым бронхитом / Н.И. Гафаров, В.П. Пузырёв, М.Б. Фрейдин, **Н.И. Панев** // **Бюллетень СО РАМН.** – 2006. – № 3. – С. 20-23.
4. **Панев, Н.И.** О влиянии различных факторов на ремоделирование правых отделов сердца при прогрессировании хронической сердечной недостаточности / Н.И. Панев, Л.И. Сергеева // **Бюллетень СО РАМН.** – 2006. – № 3. – С. 77-82.
5. **Панев, Н.И.** Структурно-функциональные изменения миокарда при сочетании хронического пылевого бронхита с ишемической болезнью сердца и артериальной гипертензией / Н.И. Панев, Л.И. Сергеева, О.Ю. Коротенко // **Бюллетень СО РАМН.** – 2008. – № 5. – С. 127-133.
6. Сергеева, Л.И. Общие закономерности и патогенетическая значимость постинфарктного ремоделирования в прогрессировании хронической сердечной недостаточности / Л.И. Сергеева, **Н.И. Панев** // **Бюллетень СО РАМН.** – 2008. – № 5. – С. 121-126.
7. Нарушения в системе гемостаза у шахтёров-угольщиков / С.Н. Филимонов, В.В. Захаренков, **Н.И. Панев** [и др.] // **Медицина труда и промышленная экология.** – 2009. – № 9. – С. 22-25.
8. Структурно-функциональные изменения миокарда в покое и после нагрузочной пробы у больных пылевым бронхитом в сочетании с ишемической болезнью сердца и артериальной гипертензией / **Н.И. Панев**, О.Ю. Коротенко, С.Н. Филимонов [и др.] // **Медицина труда и промышленная экология.** – 2009. – № 11. – С. 43-48.
9. Клинико-экспериментальное исследование метаболических изменений организма при длительном вдыхании угольно-породной пыли / Д.В. Фоменко, Е.В. Уланова, П.В. Золоева, В.В. Захаренков, А.В. Бурдейн, **Н.И. Панев** // **Бюллетень СО РАМН.** – 2010.– № 1. – С. 117-122.
10. Коротенко, О.Ю. Изменения миокарда в покое и после антиортостатической пробы при сочетании пылевого бронхита с ишемической болезнью сердца и артериальной гипертензией / О.Ю. Коротенко, **Н.И. Панев**, А.В. Бурдейн, С.Н. Филимонов // **Проблемы управления здравоохранением.** – 2010.– № 4 (53). – С. 84-86.
11. Гафаров, Н.И. Хронический профессиональный бронхит у работников угледобывающих предприятий Кузбасса: роль эндогенных факторов / Н.И.

- Гафаров, В.В. Захаренков, **Н.И. Панев** [и др.] // **Проблемы управления здравоохранением.** – 2010.– № 5 (54). – С. 80-83.
12. Изменения миокарда в покое и после антиортостатической пробы при сочетании хронического профессионального пылевого бронхита с ишемической болезнью сердца и артериальной гипертензией / О.Ю. Коротенко, **Н.И. Панев**, А.В. Бурдейн, С.Н. Филимонов // **Бюллетень СО РАМН.** – 2010. – № 5. – С. 120-124.
13. Клинико-экспериментальные исследования метаболического ответа организма на хроническое воздействие угольно-породной пыли / Д.В. Фоменко, Л.Г. Горохова, **Н.И. Панев** [и др.] // **Медицина труда и промышленная экология.** – 2011. – № 2. – С. 15-21.
14. Способ прогнозирования развития хронического легочного сердца у шахтеров с хроническим профессиональным бронхитом / О.Ю. Коротенко, **Н.И. Панев**, В.В. Захаренков [и др.] // **Сибирский медицинский журнал (Иркутск).** – 2012. – Том 110. – № 3. – С. 62-65.
15. Распределение биохимических и молекулярно-генетических маркёров генов у работников угледобывающих предприятий Кузбасса, больных хроническим пылевым бронхитом / В.В. Захаренков, Н.И. Гафаров, **Н.И. Панев** [и др.] // **Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра СО РАМН,** 2012. – № 1. – С. 93-97.
16. Влияние сопутствующей сердечно-сосудистой патологии (ИБС и артериальной гипертензии) на изменения правых отделов сердца у шахтеров с хронической обструктивной болезнью легких / О.Ю. Коротенко, **Н.И. Панев**, В.В. Захаренков, С.Н. Филимонов // **Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра СО РАМН.** – 2012. – Том 87. – № 5. Часть 2. – С. 31-33.
17. Генетические факторы риска развития антракосиликоза у работников угледобывающих предприятий Кузбасса / В.В. Захаренков, Н.И. Гафаров, **Н.И. Панев** [и др.] // **Медицина в Кузбассе.** – 2012.– Т. XI, № 4. – С. 50-53.
18. Медико-биологические исследования развития профессиональной пылевой патологии легких / В.В. Захаренков, **Н.И. Панев**, Н.Н. Михайлова [и др.] // **Бюллетень физиологии и патологии дыхания.** – 2013. – Выпуск 48. – С. 16-21.
19. Роль генетических факторов в развитии хронического пылевого бронхита у работников угледобывающих предприятий Кузбасса / Н.И.

- Гафаров, В.В. Захаренков, **Н.И. Панев** [и др.] // **Гигиена и санитария.** – 2013.– № 4.– С. 44-47.
20. Коротенко, О.Ю. Методика прогнозирования развития хронического легочного сердца у работников угольной промышленности с хронической обструктивной болезнью легких / О.Ю. Коротенко, **Н.И. Панев**, В.В. Захаренков // **Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра СО РАМН.** – 2013. – № 3 (91). – Часть 1. – С 23-26.
21. Генетические факторы риска развития антракосиликоза у работников угледобывающих предприятий Кузбасса / Н.И. Гафаров, В.В. Захаренков, **Н.И. Панев** [и др.] // **Фундаментальные исследования.** – 2014.– № 10 (2).– С. 270-274.
22. Особенности ремоделирования миокарда при сочетании пылевой патологии легких с ишемической болезнью сердца и артериальной гипертензией / **Н.И. Панев**, О.Ю. Коротенко, В.В. Захаренков [и др.] // **Сибирский медицинский журнал (Иркутск).** – 2014. – Том 127. – № 4. – С. 29-31.
23. Диагностика предрасположенности к формированию хронического легочного сердца при профессиональной пылевой патологии легких / **Н.И. Панев**, О.Ю. Коротенко, В.В. Захаренков [и др.] // **Медицина труда и промышленная экология.** – 2014. – № 10. – С. 35-39.
24. Генотоксические эффекты воздействия производственной среды у шахтеров Кузбасса / В.И. Минина, Ю.Е. Кулемин, Т.А.Толочко, А.В. Мейер, Я.А. Савченко, В.П. Волобаев, Н.И. Гафаров, **Н.И. Панев**, М.В. Семенихина // **Медицина труда и промышленная экология.** – 2015. – № 5. – С. 4-8.
25. Диагностические особенности развития атеросклероза у шахтеров с антракосиликозом / **Н.И. Панев**, В.В. Захаренков, О.Ю. Коротенко [и др.] // **Медицина труда и промышленная экология.** – 2016. – № 5. – С. 16-20.
26. **Панев, Н.И.** Система прогнозирования вероятности развития дыхательной недостаточности при хроническом пылевом бронхите / Н.И. Панев, С.Н. Филимонов, О.Ю. Коротенко // **Медицина в Кузбассе.** – 2017. – № 3. – С. 52-56.
27. Associations of polymorphisms in the cytokine genes IL 1 β (RS16844), IL6 (RS1800795), IL12B (RS3212227) and growth factor VEGFA (RS2010963) with antracosilicosis in coal miners in Russia and related genotoxis effects / V.P. Volobaev, A.V. Larionov, E.E. Kalyuzhnaya, E.S. Serdyukova, S.N. Yakovleva,

- V.G. Druzhinin, O.O. Babich, E.G. Hill, V.A. Semenikhin, **N.I. Panev** [et al.] // **Mutagenesis**. – 2018. – Vol. 33. – № 1. – P. 1-7.
28. Генетические и биохимические аспекты формирования профессионального хронического пылевого бронхита / А.С. Казицкая, **Н.И. Панев**, Т.К. Ядыкина [и др.] // **Медицина труда и промышленная экология**. – 2019. – № 6. – С. 342-347.
29. Коротенко, О.Ю. Система диагностики предрасположенности к формированию диастолической сердечной недостаточности у больных антракосиликозом и артериальной гипертензией / О.Ю. Коротенко, **Н.И. Панев**, С.Н. Филимонов // **Медицина труда и промышленная экология**. – 2019. – № 6. – С. 371-375.
30. Распространенность соматической патологии у работников угольных шахт с профессиональными заболеваниями органов дыхания / С.Н. Филимонов, **Н.И. Панев**, О.Ю. Коротенко [и др.] // **Медицина труда и промышленная экология**. – 2019. – № 6. – С. 381-384.
31. **Панев, Н.И.** Усовершенствование способа прогнозирования риска развития ишемической болезни сердца у работников основных профессий угольной промышленности / Н.И. Панев, С.Н. Филимонов, О.Ю. Коротенко // **Медицина труда и промышленная экология**. – 2019. – Т. 4. – № 9. – С. 712-713.

Коллективные монографии

1. Генетическая предрасположенность к профессиональным заболеваниям органов дыхания у работников угледобывающих предприятий Кузбасса: Монография / Н.И. Гафаров, В.В. Захаренков, **Н.И. Панев**. – Новокузнецк: НИИ КППЗ СО РАМН, 2010. – 96 с.
2. Здоровье и сохранение трудового потенциала населения крупного промышленного региона: Монография / В.В. Захаренков, В.Б. Колядо, В.А. Бурдейн, А.М. Олещенко, И.В. Виблая, **Н.И. Панев** [и др.]. – Новокузнецк: НИИ КППЗ СО РАМН, 2011. – 235 с.

Методические рекомендации и пособия

1. Система прогнозирования риска развития ишемической болезни сердца у шахтеров с антракосиликозом: Методические рекомендации / С.Н. Филимонов, Н.Г. Станкевич, **Н.И. Панев**. – Новокузнецк, 2003. – 19 с.

2. Стандарты реабилитационных мероприятий в санаторных условиях для больных профессиональными заболеваниями органов дыхания пылевой этиологии: Методическое пособие / В.В. Захаренков, **Н.И. Панев**, В.В. Разумов [и др.]. – Новокузнецк, 2005. – 29 с.
3. Оценка структурно-функциональных изменений миокарда у больных хроническим пылевым бронхитом в сочетании с ишемической болезнью сердца и артериальной гипертензией: Методические рекомендации / **Н.И. Панев**, О.Ю. Коротенко, С.Н. Филимонов. – Новокузнецк, 2009. – 34 с.
4. Прогнозирование развития хронического легочного сердца у больных хроническим профессиональным пылевым бронхитом: Методические рекомендации / О.Ю. Коротенко, **Н.И. Панев**, В.В. Захаренков, С.Н. Филимонов. – Новокузнецк, 2012. – 20 с.
5. Использование антиортостатической пробы для ранней диагностики диастолической дисфункции правого желудочка при пылевой патологии легких в сочетании с ИБС и артериальной гипертензией: Методические рекомендации / **Н.И. Панев**, О.Ю. Коротенко, В.В. Захаренков [и др.]. – Новокузнецк, 2014. – 24 с.
6. Использование клинико-генетических маркеров для диагностики предрасположенности к возникновению атеросклероза различной локализации у шахтеров с антракосиликозом: Методические рекомендации по применению новой медицинской технологии / **Н.И. Панев**, О.Ю. Коротенко, В.В. Захаренков [и др.]. – Новокузнецк, 2015. – 21 с.
7. Использование клинико-функциональных и генетических маркеров для диагностики предрасположенности к формированию диастолической сердечной недостаточности у больных хроническим пылевым бронхитом в сочетании с артериальной гипертензией: Методические рекомендации по применению новой медицинской технологии / **Н.И. Панев**, О.Ю. Коротенко О.Ю., В.В. Захаренков [и др.]. – Новокузнецк, 2015. – 19 с.
8. Использование клинико-функциональных и генетических маркеров для диагностики предрасположенности к развитию дыхательной недостаточности и вторичной легочной гипертензии при хроническом пылевом бронхите: Методические рекомендации по применению новой медицинской технологии / **Н.И. Панев**, О.Ю. Коротенко О.Ю., В.В. Захаренков [и др.]. – Новокузнецк, 2016. – 24 с.
9. Использование клинико-функциональных и генетических маркеров для диагностики предрасположенности к развитию вторичной легочной гипертензии у

шахтеров с антракосиликозом: Методические рекомендации по применению новой медицинской технологии / **Н.И. Панев**, О.Ю. Коротенко, С.Н. Филимонов [и др.]. – Новокузнецк, 2017. – 24 с.

10. Использование клинико-генетических маркеров для диагностики риска развития ишемической болезни сердца у работников угольной промышленности: Методические рекомендации по применению новой медицинской технологии / **Н.И. Панев**, О.Ю. Коротенко, С.Н. Филимонов [и др.]. – Новокузнецк, 2017. – 24 с.

Патенты и базы данных

1. Патент РФ на изобретение № 2210304 «Способ прогнозирования риска развития ишемической болезни сердца у рабочих с антракосиликозом» от 20.08.2003 г., авторы: Филимонов С.Н., Станкевич Н.Г., **Панев Н.И.**

2. Патент РФ на изобретение № 2224466 «Способ прогнозирования риска развития ишемической болезни сердца у рабочих с хроническим пылевым бронхитом» от 27.02.2004 г., авторы: Филимонов С.Н., Станкевич Н.Г., Разумов В.В., **Панев Н.И.**

3. Патент РФ на изобретение № 2441579 «Способ прогнозирования развития хронического легочного сердца у больных хроническим профессиональным пылевым бронхитом» от 10.02.2012 г., авторы: Коротенко О.Ю., **Панев Н.И.**, Захаренков В.В., Гафаров Н.И., Лузина Ф.А.

4. Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2014620553 «Антиортостатическая проба как способ прогнозирования течения сочетанных заболеваний (лекция для врачей, ординаторов, интернов)» от 14.04.2014 г., авторы: Коротенко О.Ю., **Панев Н.И.**, Левина И.Л., Захаренков В.В., Панев Р.Н.

5. Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2016620947 «База данных эхокардиографических показателей с нагрузочной пробой у больных хроническим профессиональным пылевым бронхитом» от 14.07.2016 г., авторы: Коротенко О.Ю., **Панев Н.И.**, Захаренков В.В., Панев Р.Н.

6. Патент РФ на изобретение № 2595086 «Способ прогнозирования вероятности развития атеросклероза у шахтеров с антракосиликозом» от 01.08.2016 г., авторы: **Панев Н.И.**, Коротенко О.Ю., Захаренков В.В., Филимонов С.Н., Гафаров Н.И., Лузина Ф.А., Панев Р.Н., Попова Е.В., Гуляева О.Н., Казицкая А.С.

7. Патент РФ на изобретение № 2690393 «Способ прогнозирования вероятности развития атеросклероза у шахтеров с хроническим пылевым бронхитом» от 04.06.2019 г., авторы: **Панев Н.И.**, Филимонов С.Н., Коротенко О.Ю., Панев Р.Н., Панева Н.Я., Евсеева Н.А., Лузина Ф.А., Логунова Т.Д.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АГ – артериальная гипертензия
 АОП – антиортостатическая проба
 АС – антракосиликоз
 БИМ – безболевого ишемия миокарда
 ВБ – вибрационная болезнь
 ГРОЗ – горнорабочий очистного забоя
 ДН – дыхательная недостаточность
 ДИ – доверительный интервал
 Е пж / А пж – отношение скоростей транстрикуспидального потока в раннюю и позднюю диастолу
 ЖЕЛ – жизненная емкость легких
 ИБС – ишемическая болезнь сердца
 ИКДО – индекс конечно-диастолического объема
 ИКСО – индекс конечно-систолического объема
 ИЛ – интерлейкин
 ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка
 ИОТС, отн – индекс относительной толщины стенок
 ИС, отн – индекс сферичности
 КМТ – конституционально-морфологический тип
 ЛЖ – левый желудочек
 МГВМ – машинист горных выемочных машин
 ОР – относительный риск
 ОТ/ОБ – отношение окружности талии к окружности бедер
 ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за первую секунду
 ПДК – предельно допустимая концентрация
 ПЖ – правый желудочек
 ПИО – показатель изменения объема
 ПК – прогностический коэффициент
 ППЛ – пылевая патология легких

ПОЛ – перекисное окисление липидов
ПП – правое предсердие
РФМК – растворимые фибрин-мономерные комплексы
СРБ – С-реактивный белок
СрДЛА – среднее давление в легочной артерии
ТЗСЛЖ – толщина задней стенки левого желудочка
ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки
ТПСПЖ – толщина передней стенки правого желудочка
УПП – угольно-породная пыль
УЗС – ультразвуковое сканирование
ФВД – функция внешнего дыхания
ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка
ФВ ПЖ – фракция выброса правого желудочка
ФНО- α – фактор некроза опухоли-альфа
ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких
ХПБ – хронический пылевой бронхит
ХС – холестерин
ХС ЛПВП – холестерин липопротеины высокой плотности
ХС ЛПНП – холестерин липопротеины низкой плотности
ЭКГ – электрокардиограмма
ЕF – etiological fraction (этиологическая доля)
Ig – иммуноглобулин
IL – интерлейкин
IFN- γ – интерферон - гамма
NO – оксид азота
TNF- α – фактор некроза опухоли - α

Подписано в печать _____ 2020 г. Бумага ксероксная. Печать на ризографе RZ-300
ЕР. Тираж 100. Заказ № _____ Отпечатано в типографии Новокузнецкого
государственного института усовершенствования врачей – филиал ФГБОУ ДПО
РМАНПО Министерство здравоохранения РФ
654005, г. Новокузнецк, пр. Строителей, 5.
