

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ НАУЧНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ «НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ
КОМПЛЕКСНЫХ ПРОБЛЕМ ГИГИЕНЫ
И ПРОФЕССИОНАЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ»

На правах рукописи



ПАНЕВ Николай Иванович

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

14.02.04 – медицина труда

Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук

Научный консультант:
доктор медицинских наук,
профессор
Филимонов Сергей Николаевич

Новокузнецк – 2020

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1 ЭТИОЛОГИЯ, ПАТОГЕНЕЗ АТЕРОСКЛЕРОЗА И РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ МИОКАРДА У БОЛЬНЫХ ПРОФЕССИОНАЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ЛЕГКИХ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	<u>18</u>
I.1 ЗАБОЛЕВАНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ И РЕСПИРАТОРНОЙ СИСТЕМ У РАБОТАЮЩИХ В ПЫЛЕВЫХ УСЛОВИЯХ.....	<u>18</u>
I.2 СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИХ МЕХАНИЗМАХ И ФАКТОРАХ РИСКА РАЗВИТИЯ АТЕРОСКЛЕРОЗА У РАБОТАЮЩИХ ВО ВРЕДНЫХ УСЛОВИЯХ ТРУДА	<u>23</u>
I.3 ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ И КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ СОЧЕТАНИЯ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ЛЕГКИХ У РАБОТАЮЩИХ ВО ВРЕДНЫХ УСЛОВИЯХ ТРУДА	<u>33</u>
ГЛАВА 2 ПРОГРАММА, ОБЪЕКТЫ, МЕТОДЫ И ОБЪЕМ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	<u>42</u>
2.1 САНИТАРНО-ГИГИЕНИЧЕСКИЕ УСЛОВИЯ ТРУДА РАБОТНИКОВ ОСНОВНЫХ ПРОФЕССИЙ УГОЛЬНЫХ ШАХТ.....	<u>42</u>
2.2 ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ	<u>46</u>
2.3 МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ ПЫЛЕВОЙ ПАТОЛОГИИ ЛЕГКИХ, АТЕРОСКЛЕРОЗА РАЗЛИЧНОЙ ЛОКАЛИЗАЦИИ И ИЗУЧАЕМЫХ ФАКТОРОВ РИСКА.....	<u>52</u>
2.4 МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ФУНКЦИИ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ И СТРУКТУРНО- ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ СЕРДЦА	<u>54</u>
2.5 МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ОСНОВНЫХ ЗВЕНЬЕВ ПАТОГЕНЕЗА АТЕРОСКЛЕРОЗА	<u>55</u>
2.6 ОПРЕДЕЛЕНИЕ КОНСТИТУЦИОНАЛЬНО-МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ПРИЗНАКОВ И АНТИГЕНОВ ГРУПП КРОВИ	<u>58</u>
2.7 МЕТОДИКА ПРОГНОЗИРОВАНИЯ РИСКА РАЗВИТИЯ АТЕРОСКЛЕРОЗА У ШАХТЕРОВ	<u>60</u>
2.8 МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ ОТДЕЛЬНЫХ ЗВЕНЬЕВ ПАТОГЕНЕЗА ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО АНТРАКОСИЛИКОЗА	<u>61</u>
2.9 МЕТОДЫ СТАТИСТИЧЕСКОЙ ОБРАБОТКИ	<u>63</u>
ГЛАВА 3 ЧАСТОТА И КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ АТЕРОСКЛЕРОЗА У ШАХТЕРОВ С ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ ПЫЛЕВОЙ ПАТОЛОГИЕЙ ЛЕГКИХ.....	<u>67</u>
3.1 ЧАСТОТА И КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ АТЕРОСКЛЕРОЗА У ШАХТЕРОВ С ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ ПЫЛЕВОЙ ПАТОЛОГИЕЙ ЛЕГКИХ	<u>67</u>
3.2 ЧАСТОТА И КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ АТЕРОСКЛЕРОЗА У ШАХТЕРОВ С ПЫЛЕВОЙ ПАТОЛОГИЕЙ ЛЕГКИХ, ОСЛОЖНЕННОЙ ДЫХАТЕЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ	<u>87</u>

3.3 Оценка влияния производственных факторов на распространённость атеросклероза различной локализации у шахтеров с пылевой патологией легких.....	94
ГЛАВА 4 ОСОБЕННОСТИ СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ СЕРДЦА У ШАХТЕРОВ С ПЫЛЕВОЙ ПАТОЛОГИЕЙ ЛЕГКИХ В СОЧЕТАНИИ С ИБС И АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ.....	98
4.1 Структурно-функциональные изменения сердца и системной гемодинамики у шахтеров с пылевой патологией легких в зависимости от наличия и степени дыхательной недостаточности	98
4.2 Структурно-функциональные изменения сердца у шахтеров с пылевой патологией легких в сочетании с ИБС и артериальной гипертензией.....	102
4.3 Диастолическая дисфункция желудочков, ее типы у шахтеров с пылевой патологией легких в сочетании с ИБС и артериальной гипертензией.....	112
4.4 Систолическая, диастолическая функции сердца и гемодинамика малого круга кровообращения после проведения антиортостатической пробы у шахтеров с пылевой патологией легких в сочетании с ИБС и артериальной гипертензией	119
ГЛАВА 5 ОСОБЕННОСТИ ОТДЕЛЬНЫХ ЗВЕНЬЕВ ПАТОГЕНЕЗА АТЕРОСКЛЕРОЗА У ШАХТЕРОВ С ПЫЛЕВОЙ ПАТОЛОГИЕЙ ЛЕГКИХ.....	128
5.1 Липидный обмен и перекисное окисление липидов при сочетании пылевой патологии легких и атеросклероза	128
5.2 Иммуно-воспалительные и цитокиновые механизмы развития атеросклероза у шахтеров с пылевой патологией легких	138
5.3 Уровень гомоцистеина и его роль в развитии атеросклероза у шахтеров с пылевой патологией легких	144
5.4 Параметры системы гемостаза при сочетании профессиональной пылевой патологии легких и атеросклероза у шахтеров.....	145
5.5 Взаимосвязи функции эндотелия с факторами риска развития атеросклероза у шахтеров с пылевой патологией легких	148
ГЛАВА 6 ОЦЕНКА НЕКОТОРЫХ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИХ АСПЕКТОВ АТЕРОГЕНЕЗА НА ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ МОДЕЛИ АНТРАКОСИЛИКОЗА	169
ГЛАВА 7 ФАКТОРЫ РИСКА И ПРОГНОЗИРОВАНИЕ АТЕРОСКЛЕРОЗА У ШАХТЕРОВ С ПЫЛЕВОЙ ПАТОЛОГИЕЙ ЛЕГКИХ.....	187
7.1 Факторы риска развития атеросклероза у шахтеров с пылевой патологией легких	187

7.2 Особенности распределения конституционально-морфологических признаков и групп крови среди шахтеров с пылевой патологией легких в сочетании с атеросклерозом	198
7.3 Персонафицированная система прогнозирования атеросклероза у шахтеров с пылевой патологией легких	<u>204</u>
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	<u>211</u>
ВЫВОДЫ	<u>225</u>
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	<u>228</u>
ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ	<u>230</u>
СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА	<u>234</u>
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ.....	<u>244</u>
ПРИЛОЖЕНИЯ	<u>295</u>

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы 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 инвалидности и смертности, что делает проблему своевременной диагностики, лечения и профилактики данной патологии важной медицинской, социальной и экономической задачей [174, 95, 248, 78, 188, 99].

Наиболее высокий уровень профессиональной заболеваемости регистрируется в угольной промышленности [170, 38], а среди субъектов нашей страны – в течение многих лет в Кемеровской области – в 4-6 раз превышающий общероссийский уровень, что связано с большим количеством промышленных предприятий [225, 194, 86, 25].

В структуре профессиональных заболеваний болезни органов дыхания (пневмокониозы, хронический профессиональный бронхит, хроническая обструктивная болезнь легких) занимают одно из ведущих мест [94, 52, 72, 117, 278, 255, 202], а среди производственно обусловленных заболеваний – сердечно-сосудистая патология, в том числе ИБС и артериальная гипертензия [249, 84, 37].

Атеросклероз и связанные с ним поражения различных органов (ИБС, нарушения кровообращения мозга, нижних конечностей, органов брюшной полости и т.п.) является наиболее частой причиной инвалидизации и смертности в индустриализированном обществе, в том числе и в России [29, 139, 374, 338].

Клинико-эпидемиологические исследования более 3000 работников угольных шахт различных регионов РФ выявили значительную распространенность сердечно-сосудистой патологии (ИБС и АГ) – более 60 %. Уровень заболеваемости и число смертельных осложнений от заболеваний

сердечно-сосудистой системы у подземных горнорабочих достоверно выше по сравнению с работниками вспомогательных служб [201, 145].

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 [277, 260, 274, 252].

В то же время, наряду с поражением коронарных сосудов, часто развивается поражение сосудов головного мозга, периферических и других артерий, мультифокальный атеросклероз [251, 247, 23]. Исследованы системные механизмы ремоделирования сосудов при сочетании хронической обструктивной болезни легких, ИБС и АГ [293, 58, 114, 240, 378].

В настоящее время важным звеном в патогенезе атеросклероза, АГ, сердечной недостаточности считается развитие дисфункции эндотелия [12, 55, 59, 330, 396]. Отмечено развитие дисфункции эндотелия, способствующего атерогенезу при бронхолегочных заболеваниях и вибрационной болезни [228, 135], но у работников угольных шахт с пылевой патологией легких в сочетании с атеросклерозом функция эндотелия мало изучена. В целом, клиничко-патогенетические особенности атеросклероза различной локализации у больных профессиональными заболеваниями изучены крайне недостаточно.

Выявлено участие в атерогенезе воспалительных механизмов, которые являются важным фактором повреждения эндотелия [290, 219, 3]. Однако у больных с профессиональной пылевой патологией легких иммуно-воспалительные механизмы атеросклероза также недостаточно изучены.

Большое значение в настоящее время придается изучению патогенеза и клиничко-функциональных особенностей коморбидной патологии, в том числе в профпатологии. Выявлено, что патология легких наиболее часто сочетается с АГ, ИБС, сахарным диабетом, сердечной недостаточностью [75, 123, 109, 26, 149, 291, 326, 434].

Хроническая бронхолегочная патология (ХОБЛ, хронический бронхит) и сердечно-сосудистые заболевания при сочетании влияют на клинико-функциональные особенности и прогноз каждого из них [166, 172, 122, 288, 184, 415, 305, 34]. Вместе с тем, не выявлены закономерности развития клинико-функциональных проявлений одновременного сочетания профессиональной пылевой патологии легких, ИБС и АГ.

В основе профилактики атеросклероза лежит концепция коррекции факторов риска (ФР), изучению и возможностям воздействия на которые уделяется во всем мире первостепенное внимание. Устранение модифицируемых ФР способно замедлить прогрессирование атеросклероза. Основными устранимыми факторами являются курение, АГ, абдоминальное ожирение и дислипидемия [213, 112]. Вместе с тем принятые в настоящее время подходы к индивидуальному прогнозированию сердечно-сосудистых заболеваний, основанные на анализе традиционных ФР и расчете «суммарного риска» по шкалам, не всегда эффективны [197, 46].

Большое значение имеет генетическая предрасположенность к развитию сердечно-сосудистых заболеваний (ИБС, цереброваскулярной болезни, АГ) и сочетанной патологии, которая реализуется под влиянием различных ФР [289, 11, 292]. Однако молекулярно-генетические исследования указанного аспекта в настоящее время являются ещё малодоступными и недостаточными. Кроме того, генетические факторы мультифакториальных заболеваний, в том числе атеросклероза, являются лишь предрасполагающими и могут приводить к развитию заболевания в сочетании с другими наследственными и средовыми факторами риска.

Последние годы большое внимание уделяется моделированию патологических процессов в эксперименте, что позволяет лучше изучить различные звенья патогенеза, особенно их ранних проявлений [375]. В условиях длительного воздействия угольно-породной пыли на организм экспериментальных животных отмечались системные изменения, с поражением прежде всего бронхолегочной системы и сердца, проявляющиеся

в гипертрофии медиального слоя, утолщения стенки и периваскулярного фиброза в сосудах сердца и легких [160]. Разрабатываются также математические модели, позволяющие прогнозировать риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе атеросклероза [111, 223, 195, 234]. При этом персонифицированное прогнозирование риска развития атеросклероза различной локализации (коронарных, экстракраниальных, периферических артерий, мультифокального атеросклероза) у работников основных профессий угольных шахт практически отсутствует.

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

Степень разработанности темы диссертации.

Анализ литературных данных показал высокую распространенность болезней системы кровообращения (ИБС, артериальной гипертензии) у работников угольной промышленности, особенно у лиц, страдающих профессиональными заболеваниями [201, 145, 277, 260]. Однако, частота атеросклероза различной локализации и мультифокального поражения артерий у шахтеров с пылевой патологией легких изучена недостаточно.

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

Выявлено, что сочетание ХОБЛ, пылевого бронхита и ИБС влияет на клинико-функциональные характеристики каждого из них [166, 172, 122, 288, 184, 415, 305], но особенности одновременного сочетания ППЛ, ИБС и артериальной гипертензии менее изучены.

Широко используемые шкалы риска развития сердечно-сосудистой патологии, основанные на анализе традиционных факторов риска, не всегда эффективны у работающих во вредных условиях труда, потому что

воздействие вредных условий труда и развитие профессиональных заболеваний может модифицировать факторы риска [295], что требует разработки персонифицированного способа прогнозирования риска развития атеросклероза у шахтеров, страдающих 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 работы.

Впервые выявлено, что у больных профессиональными заболеваниями органов дыхания (антракосиликозом, хроническим профессиональным 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 жителей города, не работающих во вредных условиях труда без патологии легких. Прослежена взаимосвязь частоты атеросклероза со стажем работы во вредных условиях труда.

Впервые выявлено, что длительное воздействие угольно-породной пыли 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 профессиональной пылевой патологией легких и дыхательной недостаточностью более выражены атеросклеротические изменения артерий и сердца, что позволяет считать развитие дыхательной недостаточности одним из факторов риска формирования атеросклероза в этой группе работников угольных шахт. У них выявлены более выраженные нарушения функция эндотелия (снижение синтеза оксида азота и повышение уровня эндотелина – 1), более высокие показатели свободнорадикального окисления (повышена общая окислительная способность и эндогенная активность), более выраженные нарушения липидного обмена), что может способствовать большей частоте атеросклероза различной локализации.

Экспериментальное исследование антракосиликоза выявило связь длительного воздействия угольно-породной пыли 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, которая позволит усовершенствовать комплекс мероприятий по его первичной профилактике.

Теоретическая значимость работы заключается:

- в дальнейшем развитии методологических основ медицины труда, разработке модели и научно-обоснованной персонифицированной системы прогнозирования вероятности возникновения атеросклероза различной локализации на основе байесовского подхода с использованием наиболее информативных факторов риска и фенотипических маркеров у работников угольных шахт для усовершенствования программ первичной профилактики атеросклероза.

- в обосновании патогенетической роли окислительного стресса, иммуно-воспалительных реакций и различных форм эндотелиальной дисфункции – вазомоторной, гемостатической, адгезивной в формировании атеросклероза у работников угольных шахт с пылевой патологией легких.

Практическая значимость работы и внедрение в практику.

Выявление наиболее значимых маркеров риска позволило обосновать формирование групп шахтеров с повышенным риском возникновения атеросклероза для проведения у них мероприятий по его первичной профилактике (коррекция модифицируемых факторов, подбор препаратов для лечения нарушений липидного обмена, гемостаза и др.), что позволит снизить уровень заболеваемости и смертности от болезней системы кровообращения. Внедрение разработанной персонифицированной системы прогнозирования атеросклероза в Кузбассе повысит эффективность работы врачей, обслуживающих шахтеров, и рекомендуется для использования в других регионах России.

Выявлены особенности ремоделирования и нарушения функции сердца у шахтеров с пылевой патологией легких в зависимости от наличия коморбидных состояний (ишемическая болезнь сердца или артериальная гипертензия).

Показана значимость эхокардиографического исследования в покое и с нагрузкой для лечения и реабилитации шахтеров, страдающих профессиональными бронхолегочными заболеваниями. Проведение антиортостатической пробы при сочетании ППЛ с ИБС и АГ позволяет диагностировать ранние признаки диастолической дисфункции правого желудочка, ухудшающей прогноз течения сочетанной патологией.

Получены и внедрены в практику 5 патентов на изобретения РФ: № 2210304 «Способ прогнозирования риска развития ишемической болезни сердца у рабочих с антракосиликозом» от 20.08.2003 г., № 2224466 «Способ прогнозирования риска развития ишемической болезни сердца у рабочих с хроническим пылевым бронхитом» от 27.02.2004 г., № 2441579 «Способ прогнозирования развития хронического легочного сердца у больных хроническим профессиональным пылевым бронхитом» от 10.02.2012 г., № 2595086 «Способ прогнозирования вероятности развития атеросклероза у шахтеров с антракосиликозом» от 01.08.2016 г., № 2690393 «Способ прогнозирования вероятности развития атеросклероза у шахтеров с хроническим пылевым бронхитом» от 04.06.2019 г.

В практической работе используются 2 базы данных, на которые получены свидетельства о государственной регистрации: № 2014620553 «Антиортостатическая проба как способ прогнозирования течения сочетанных заболеваний (лекция для врачей, ординаторов, интернов)» от 14.04.2014 г., № 2016620947 «База данных эхокардиографических показателей с нагрузочной пробой у больных хроническим профессиональным пылевым бронхитом» от 14.07.2016 г.

Результаты исследования использованы при подготовке и внедрении 7 новых медицинских технологий: «Ранняя диагностика диастолической дисфункции правого желудочка с использованием антиортостатической пробы у шахтеров с пылевой патологией легких в сочетании с ИБС и артериальной гипертензией», утверждена решением Проблемной комиссии № 55.01 «Гигиена, профпатология, общественное здоровье и здравоохранение»

Научного совета № 55 РАМН по медицинским проблемам Сибири, Дальнего Востока и Крайнего Севера 27 февраля 2014 г., «Клинико-генетическая диагностика предрасположенности к развитию атеросклероза различной локализации у шахтеров с антракосиликозом», утверждена решением Ученого совета НИИ КППЗ 28 мая 2015 г., «Диагностика предрасположенности к формированию диастолической сердечной недостаточности у больных хроническим пылевым бронхитом в сочетании с артериальной гипертензией на основе клинико-функциональных и генетических маркеров», утверждена решением Ученого совета НИИ КППЗ 28 мая 2015 г., «Клинико-генетическая диагностика предрасположенности к развитию дыхательной недостаточности и вторичной легочной гипертензии при хроническом пылевом бронхите», утверждена решением Ученого совета НИИ КППЗ 27 октября 2016 г., «Диагностика предрасположенности к формированию диастолической сердечной недостаточности у больных антракосиликозом в сочетании с артериальной гипертензией на основе клинико-функциональных и генетических маркеров», утверждена решением Ученого совета НИИ КППЗ 27 октября 2016 г., «Клинико-функциональная и генетическая диагностика предрасположенности к развитию вторичной легочной гипертензии у шахтеров с антракосиликозом», утверждена решением Ученого совета НИИ КППЗ 27 октября 2017 г., «Клинико-генетическая диагностика риска развития ишемической болезни сердца у работников угольной промышленности», утверждена решением Ученого совета НИИ КППЗ 27 октября 2017 г.) 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 (19.12.2018 г., 17.01.2019 г.), профпатологического центра ГАУЗ КО «Городская клиническая больница № 1» г. Новокузнецка (21.02.2019 г.), МБЛПУ «Городская клиническая больница № 2» г. Новокузнецка (28.10.2016

г.), профпатологического отделения поликлиники ГБУЗ КО «Прокопьевская городская больница № 4» (19.03.2019 г.), Консультативно-диагностического центра ГБУЗ КО «Междуреченская городская больница» г. Междуреченска (27.10.2017 г., 22.01.2019 г.). Полученные данные используются при обучении врачей на кафедре терапии НГИУВ – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (14.02.2019 г.).

Апробация работы. Основные положения диссертации доложены на научно-практической конференции с международным участием «Здоровье работающего населения» (Новокузнецк, 2004), на II Всемирном конгрессе по иммунопатологии и аллергии (Москва, 2004), на Всероссийской научно-практической конференции «Критические состояния у шахтеров при заболеваниях и техногенных катастрофах» (Новокузнецк, 2005), на XL, XLI, XLII, XLV, XLVI научно-практических конференциях с международным участием «Гигиена, организация здравоохранения и профпатология» (Новокузнецк, 2005, 2006, 2007, 2009, 2011), на Республиканской научно-практической конференции с международным участием «Современные вопросы гигиены труда и профзаболеваний» (Караганда, Республика Казахстан, 2007), на III Всероссийском съезде врачей-профпатологов (Новосибирск, 2008), на Российской конференции «Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний в первичном звене здравоохранения» (Новосибирск, 2008), на заседаниях Кузбасского научного центра (Кемерово, Новокузнецк, 2009, 2012), на научно-практической конференции «Актуальные вопросы профпатологии в Кузбассе» (Кемерово, 2011), на Всероссийской научно-практической конференции «Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в XXI веке: приоритетные направления в диагностике и профилактике. Актуальные проблемы организации здравоохранения» (Новокузнецк, 2014), на XIII Всероссийском конгрессе «Профессия и здоровье» (Иркутск-Новосибирск, 2015), на 51-й научно-практической конференции с международным участием «Фундаментальные и прикладные исследования по проблемам гигиены, медицины труда, экологии человека»

(Новокузнецк, 2016), на V Съезде терапевтов Сибири и Дальнего Востока (Новосибирск, 2016), на III Всероссийской конференции с международным участием «Здоровье и качество жизни» (Иркутск-Байкальск, 2018), на 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).

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.

Личный вклад автора. Исследование выполнено в соответствии с планом 4 тем НИР НИИ КППЗ: «Факторы риска и особенности патогенеза атеросклероза при профессиональной пылевой патологии бронхолегочной системы» (№ государственной регистрации 0120.0 602596), «Медико-биологические исследования патогенеза, прогнозирования и профилактики сердечно-сосудистой патологии у работников угольной и алюминиевой промышленности» (№ государственной регистрации 01201353861), «Научное обоснование, разработка и внедрение автоматизированной информационной системы персонализированного прогнозирования риска развития и особенностей клинического течения заболеваний сердечно-сосудистой системы у больных с профессиональной патологией» (№ государственной регистрации АААА-А16-116021510192-9), «Комплексное исследование системных проявлений профессиональных заболеваний у работников угольной и алюминиевой промышленности, разработка профилактических и реабилитационных мероприятий» (№ государственной регистрации АААА-А16-116021510192-9), при непосредственном участии автора: во всех

перечисленных темах автор был научным руководителем и основным исполнителем. Автор сформулировал идею выполнения комплексных научных исследований по проблеме производственно обусловленных сердечно-сосудистых заболеваний у работников угольной промышленности Кузбасса. Автором определены цель и задачи работы, проведена информационная проработка темы исследования, выполнен сбор, анализ и обобщение материалов, сделаны выводы. Доли личного участия автора составляют: в получении и накоплении научной информации – 90 %, в обобщении, анализе, интерпретации материалов – 100%.

Публикации. По теме диссертации имеется 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.

Структура и объем диссертационной работы. 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.

Автор выражает благодарность научному консультанту д.м.н., профессору Филимонову С.Н., сотрудникам НИИ КППЗ: д.б.н., профессору Михайловой Н.Н., к.м.н. Коротенко О.Ю., к.б.н. Казицкой А.С., к.м.н. Румпель О.А., Герасимовой Г.А., Ягнюковой Н.В., сотрудникам НГИУВ-филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России: к.м.н., доценту Суржиковой Г.С., к.м.н., доценту Епифанцевой Н.Н. за помощь в организации и проведении исследования.

ГЛАВА 1 ЭТИОЛОГИЯ, ПАТОГЕНЕЗ АТЕРОСКЛЕРОЗА И РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ МИОКАРДА У БОЛЬНЫХ ПРОФЕССИОНАЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ЛЕГКИХ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1 Заболевания сердечно-сосудистой и респираторной систем у работающих в пылевых условиях

Высокая распространенность болезней системы кровообращения, особенно АГ и ИБС в трудоспособном возрасте, рост инвалидности и смертности обуславливает необходимость изучения влияния неблагоприятных производственных факторов на риск развития этих заболеваний [284, 126, 210, 63, 18, 301, 220, 324].

Установлена связь между повышенным содержанием загрязняющих веществ в воздухе при работе в угольной промышленности и увеличением распространенности сердечно-сосудистых заболеваний и смертности [140]. Возможными механизмами влияния загрязненного воздуха на сердечно-сосудистую систему являются активация провоспалительных механизмов, образование активных форм кислорода и проникновение ультрамелких частиц в кровеносное русло, что может приводить к нарушениям ритма и снижению коронарного кровотока [325, 417].

Эпидемиологические исследования влияния ксенобиотиков на развитие ИБС показали сложность выявления ведущего химического загрязнителя и патогенетических механизмов, что осложняет оценку патологических состояний, связанных с экологическими факторами в Кузбассе – области с большим количеством промышленных предприятий [177].

Болезни органов дыхания являются одной из ведущих нозологических форм профессиональных заболеваний. У работников угольных шахт чаще встречаются антракосиликоз, хронический профессиональный бронхит, хроническая обструктивная болезнь легких, которые развиваются при

длительном вдыхании угольно-породной пыли в высоких концентрациях [203, 255, 202].

Установлено, что важным звеном развития пылевой патологии легких, в частности пневмокониоза является хронический окислительный стресс. Длительное воздействие мелкодисперсной, практически нерастворимой фиброгенной пыли оказывает негативное воздействие на организм, особенно на фагоцитирующие её альвеолярные макрофаги и нейтрофилы, что вызывает избыточное образование активных форм кислорода и азота, приводящих к разрушению сурфактанта и кониофагов, нарушению структуры и функции биологических мембран, стимуляции синтеза коллагена, развитию пневмофиброза [186, 159, 45, 296, 386, 44].

Среди профессиональных заболеваний органов дыхания одно из ведущих мест занимают пневмокониозы. Пневмокониозы – это профессиональные интерстициальные заболевания легких, вызванные длительным вдыханием неорганической пыли. Пневмокониозы характеризуются хроническим диффузным асептическим воспалительным процессом в легочной ткани с развитием пневмофиброза. Наиболее высокие уровни профессионального риска формирования пневмокониоза наблюдаются у работников предприятий горнодобывающей, горноперерабатывающей промышленности, металлургического производства. Отмечено, что промышленные аэрозоли преимущественно фиброгенного действия (АПФД) являются веществами кумулятивного действия [255].

Доказано участие иммунных механизмов в развитии пневмокониоза и другой пылевой патологии органов дыхания [93, 10, 323, 359, 395, 389, 321, 21].

В эксперименте показано, что при воздействии угольно-породной пыли иммунный ответ развивается стадийно. В начальной стадии увеличивается концентрация белков острой фазы воспаления и активируется гуморальный иммунитет. В поздних стадиях, при хронизации процесса повышается уровень

нейтрофилов, провоспалительных цитокинов, угнетается гуморальное звено иммунитета [103].

При анализе структуры многолетней динамики первичной профессиональной заболеваемости отмечено, что около 13 % случаев дают хронические пылевые бронхиты [130].

Хронический пылевой бронхит – это воспаление бронхов под воздействием угольно-породной пыли с последующим развитием атрофических и склеротических изменений, нарушением секреторной функции и моторики бронхов. Формирование обструкции при хроническом пылевом бронхите обусловлено как морфологическими изменениями бронхов, так и наличием бронхоспастического синдрома, который диагностируется у многих больных с использованием пробы с бронхолитиками [127].

Согласно данным ВОЗ, в настоящее время хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является одной из ведущих причин заболеваемости и смертности в мире [203].

ХОБЛ – заболевание, характеризующееся персистирующим ограничением воздушного потока; развивающееся вследствие хронического воспалительного ответа дыхательных путей и легочной ткани в ответ на воздействие ингалируемых повреждающих частиц или газов, обычно прогрессирующее. Обострения и коморбидные состояния вносят значительный вклад в клиническую картину и прогноз ХОБЛ [344].

В развитии пылевой патологии легких наряду с профессиональными факторами определенную роль могут играть табакокурение и наследственная предрасположенность. Генетические маркеры крови, наряду с другими факторами риска и резистентности, могут использоваться для индивидуального прогнозирования вероятности развития патологии легких у работающих в условиях воздействия промышленной пыли [261, 294, 230, 132]. При наличии дефицита α 1-антитрипсина рабочие нередко заболевают хроническим пылевым бронхитом при более коротком трудовом стаже [136].

При пылевой патологии легких часто снижается уровень кортизола, тестостерона, увеличивается уровень адреналина, что приводит к нарушению метаболизма в стенках капилляров и может способствовать формированию хронического легочного сердца [1].

В ряде исследований у лиц с хроническим обструктивным бронхитом отмечена высокая распространенность ИБС, часто астматический и безболевого варианты [30, 134, 280].

Отмечено увеличение риска ИБС у больных с патологией органов дыхания при формировании дыхательной недостаточности. При этом, снижение показателя ОФВ₁ на 10% в течение 5 лет у 5887 больных ХОБЛ увеличило риск ИБС на 20%, а летальность от болезней системы кровообращения – на 28% (с учетом возраста, курения и лечения) [377].

Частое сочетание ХОБЛ и ИБС может быть связано с общими факторами риска (курением, дисфункцией эндотелия), гипоксемией, а также с приемом лекарственных средств, повышающих симпатическую активность. Отмечено, что у больных ХОБЛ в развитии атеросклероза определенную роль играет персистирующее воспаление [306, 418], чем объясняется снижение частоты инфаркта миокарда у больных ХОБЛ на 18% на фоне противовоспалительной терапии [376]. Нередко у больных ХОБЛ развиваются нарушения гемостаза (гиперагрегация тромбоцитов, снижение фибринолиза, повышение РФМК), что способствует развитию ИБС [181].

Некоторые авторы отмечают низкую распространенность факторов риска ИБС и АГ у рабочих промышленных предприятий по сравнению с общей популяцией, что объясняют профессиональным отбором (прекращением работы в связи с ухудшением здоровья и продолжением работы наиболее здоровыми работниками) [212, 279]. В других работах влияние вредных производственных факторов рассматривается как фактор риска развития ИБС [201, 253].

Раньше считалось, что воздействие кремния может снижать инфильтрацию липидами интимы артерий за счет увеличения синтеза

апопротеинов А, содержащихся в составе ЛПВП и уменьшения проницаемости сосудистой стенки, что снижает риск атеросклероза [158]. Это обосновывали диагностикой ИБС только у 9,2% обследованных шахтеров с хроническим профессиональным бронхитом [64].

Вместе с тем, в других исследованиях показано, что ИБС у рабочих с профессиональными заболеваниями органов дыхания развивается чаще, чем у лиц, длительно работающих во вредных условиях труда без патологии легких [39, 98, 259, 241].

Отмечено, что при длительной работе во вредных условиях труда у работников наблюдалось снижение функциональных резервов, что проявлялось нарушением вегетативной регуляции, снижением уровня парасимпатических влияний на ритм сердца [182].

На ЭКГ у 33,0% работников шахт были выявлены нарушения внутрижелудочковой проводимости, у 10,2% – нарушения сердечного ритма (мерцательная аритмия, желудочковая экстрасистолия), у 12,5% – фиксировалась ишемия миокарда [221].

Отмечено, что в структуре профессиональной заболеваемости работников угольных шахт Украины первое место принадлежит болезням органов дыхания, течение которых часто сопровождается и осложняется патологией сердечно-сосудистой системы [138].

Таким образом, сведения о частоте атеросклероза и его клинических форм среди шахтеров с профессиональными заболеваниями легких противоречивы, но в большинстве исследований отмечается более частое развитие ИБС на фоне патологии бронхолегочной системы. Однако распространенность атеросклероза и его клинико-патогенетические особенности у работников угольных шахт недостаточно изучены.

1.2 Современные представления о патогенетических механизмах и факторах риска развития атеросклероза у работающих во вредных условиях труда

По современным представлениям принято считать, что есть главные факторы риска развития атеросклероза (возраст, пол, курение, отягощенная наследственность, наличие артериальной гипертензии, сахарного диабета), но их вклад в процесс атерогенеза у работающих во вредных условиях труда может оказаться неодинаковым. Это требует оценки значимости этих факторов с позиций доказательной медицины [224, 12, 239, 146, 74, 320, 428, 353, 409].

Важным является также степень выраженности и длительность воздействия факторов риска атеросклероза на организм [49, 237].

В настоящее время наиболее признанной в патогенезе атеросклероза является теория воспаления, в соответствии с которой начальным звеном атерогенеза является повреждение эндотелия у лиц с наследственной предрасположенностью к развитию атеросклероза. К генетическим дефектам относят особенности артерий (большая толщина интимы, особые фенотипы гладкомышечных клеток, способные к быстрой пролиферации), а также некоторые фенотипы аполипопротеинов [276].

Изучены молекулярно-генетические полиморфизмы генов кандидатов предрасположенности к развитию атеросклероза. Выявлены генетические маркеры, являющиеся факторами риска развития атеросклероза и его клинических проявлений (ИБС, инсульта, поражения периферических и брахиоцефальных артерий) [133, 157, 233].

Морфологическим субстратом ИБС обычно является атеросклероз, связанный со структурными полиморфизмами генов eNOS и AGTR2. Гомозиготный аллельный вариант AA гена AGTR2 у пациентов с инфарктом миокарда встречается чаще, чем в группе сравнения. Отмечена ассоциация полиморфного варианта AA гена AGTR2 с ранним возникновением ИБС. Обнаружено также, что у носителей полиморфного варианта GA гена AGTR2

дебютировала ИБС позднее, чем у носителей аллелей GG и AA. У носителей аллелей TT гена eNOS – более раннее развитие клинических признаков заболевания [125, 190].

Проведена оценка уровня экспрессии генов, участвующих в активации антиоксидантной системы (АОС) эндотелиальных клеток – SOD 1, SOD 2 и GPX 1 в периферической крови и в атеросклеротических бляшках (АБ) у 127 пациентов с атеросклерозом разной степени выраженности [298].

Выявлено, что риск формирования ИБС значимо выше у носителей гомозигот по аллелю А полиморфизма VNTR гена NOS3. Носительство аллеля -786С полиморфизма T786C и аллеля 894Т полиморфизма G894T генов NOS3 сопряжено не только с риском развития ИБС, но и прогрессированием стенокардии среди жителей Западно-Сибирского региона [17].

Отмечена эффективность оценки предрасположенности к сердечно-сосудистым заболеваниям, в том числе ИБС на основе анализа мутаций митохондриального генома [16, 420, 436].

Наряду с отягощенной по атеросклерозу наследственности одними из наиболее значимых считаются нарушения липидного обмена [70, 13].

Отмечено, что иммунизация крыс нативными ЛПНП человека приводит к развитию аутоиммунных реакций против нативных ЛПНП, сопровождающихся дислипидемией и атеросклеротическим повреждением стенки аорты, что в пользу гипотезы аутоиммунных механизмов атерогенеза [297].

При этом, наиболее атерогенными считаются модифицированные ЛПНП и липопротеид-а (ЛПа) [206, 286]. Эпидемиологические исследования показали, что повышение уровня ЛПа в плазме крови больше 25-30 мг/дл коррелирует с формированием и прогрессированием атеросклероза, в частности с поражением периферических артерий, а также с цереброваскулярными и кардиоваскулярными болезнями [299, 367].

Выявлено, что модифицированные в результате перекисного окисления ЛПНП обладают выраженными атерогенными свойствами [392]. Они

приводят к повышению выработки кавеолина-1 и снижению продукции NO эндотелием [342]. Окисленные ЛПНП влияют также на трансформацию моноцитов в макрофаги, фагоцитирующие ЛПНП и превращающиеся в пенистые клетки. Из пенистых клеток высвобождаются биологически активные вещества – провоспалительные цитокины, факторы роста, молекулы адгезии. Это способствует формированию атеросклероза [330]. Также модифицированные ЛПНП увеличивают пролиферацию гладкомышечных клеток артерий [392, 407].

С другой стороны, ЛПВП оказывают протекторное действие при атеросклерозе. Они участвуют в транспортировке переработанного клетками холестерина и избыточного количества холестерина ЛПНП в печень, с последующим выведением в виде желчных кислот [73].

В ряде исследований отмечено, что артериальная гипертензия является одним из главных факторов риска формирования атеросклероза, а также его осложнений (инсульта, инфаркта миокарда) [13, 4, 322, 357].

Высокое артериальное давление снижает устойчивость интимы артерий, увеличивая напряжение сдвига, способствует развитию эндотелиальной дисфункции (снижению уровня оксида азота, увеличению – эндотелина-1) [116, 397, 421, 347, 414].

Показано, что фактором риска развития атеросклероза являются табакокурение и злоупотребление алкоголем [92, 152, 151, 15, 366, 419].

Важное значение в атерогенезе имеют нарушения углеводного обмена [232, 400, 333, 360, 368]. Выявлено, что нарушение метаболизма глюкозы приводит к гликозилированию белков, способствует усилению свободнорадикальных процессов [352], что способствует формированию и прогрессированию атеросклероза [413]. Также гипергликемия приводит к снижению синтеза оксида азота, активизирует выработку эндотелина-1 и факторов роста, которые участвуют в ремоделировании артерий [342].

В настоящее время большое значение придают метаболическому синдрому: сочетанию артериальной гипертензии, абдоминального типа

ожирения, гипергликемии, гипертриглицеридемии и снижения уровня ЛПВП. Патогенетической основой метаболического синдрома является резистентность тканей к инсулину и гиперинсулинемия [144, 433, 410]. Развитие метаболического синдрома значительно увеличивает риск формирования атеросклероза, повышает смертность [348, 349].

К факторам риска развития атеросклероза относят избыточную массу тела [36, 139]. Отмечено, что ожирение является самостоятельным фактором риска развития болезней системы кровообращения. Оно предрасполагает к развитию сахарного диабета 2 типа, артериальной гипертензии, дислипидемии. При ожирении часто развивается инсулинорезистентность, что увеличивает риск развития сердечно-сосудистой патологии [346]. Часто при ожирении увеличивается уровень провоспалительных факторов: цитокинов, СРБ, фибриногена, а также формируется эндотелиальная дисфункция, что увеличивает риск атеросклероза [342].

В формировании и прогрессировании атеросклероза играет роль также низкая физическая активность. Отмечено, что у лиц с умеренной физической активностью распространенность ИБС в 2–3 раза ниже, чем у склонных к гиподинамии [315]. При регулярной физической активности снижается артериальное давление и избыточная масса тела, а также повышается уровень ХСЛПВП, улучшаются показатели гемостаза [331].

Важное значение в развитии коронарного атеросклероза придается психологическим факторам и особенностям личности. Склонностью к развитию ИБС отмечен «коронарный» тип «А», который характеризуется внутренней напряженностью, склонностью к лидерству [205]. Причиной развития ИБС у лиц с типом «А» может быть гиперактивация симпатикоадреналовой системы, повышение в крови катехоламинов и кортикостероидов [205, 351]. Лица типа «В», противоположные типу «А» по складу характера, значительно реже болеют ИБС [175].

Отмечено, что у больных с артериальной гипертензией и профессиональным стрессом дисфункция эндотелия по результатам манжеточной пробы выявлена на 17 % чаще, чем у лиц низкострессовой профессии. В большинстве случаев (82 %) у этих пациентов имеются признаки субклинического атеросклероза [268, 365].

Выявлено, что психоэмоциональный стресс приводит к увеличению риска развития фибрилляции предсердий (относительный риск 1,23 при 95% доверительном интервале от 0,84 до 1,82) [429].

В настоящее время наиболее значимой причиной развития атеросклероза считается нарушение состояния эндотелия сосудов [54, 129, 390]. Клетки эндотелия сосудов синтезируют большое количество биологически активных веществ, являющихся мощными вазоконстрикторами и вазодилататорами, а также участвуют в процессах воспаления, тромбообразования, ремоделирования стенки сосудов. Соответственно, это влияет на развитие и прогрессирование болезней системы кровообращения [35, 385, 432, 364].

Эндотелий является модулятором функции сосудов, синтезируя вазоактивные вещества, часть которых являются вазодилататорами и антиагрегантами (оксид азота, адренomedуллин, простаглицлин), а другая группа способствует вазоконстрикции и тромбообразованию (эндотелин-1, ангиотензин-II, тромбоксан). Оксид азота (NO) – самый мощный из эндогенных вазодилататоров. При патологических процессах он вырабатывается в количествах, превышающих в тысячи раз нормальный уровень. Оксид азота диффундирует в гладкомышечные клетки сосудов, активирует там гуанилатциклазу с образованием цГМФ, что вызывает вазодилатацию [309].

NO также тормозит пролиферацию гладкомышечных клеток, модификацию ЛПНП, агрегацию и адгезию тромбоцитов, подавляет адгезию лейкоцитов на клетках эндотелия [56, 330].

Вазоконстрикторные факторы, синтезирующиеся в эндотелии уравновешивают воздействие NO и простаглицлина на тонус сосудов.

Факторы, инактивирующие NO – свободные радикалы, наиболее активным из которых является супероксидный радикал (O_2) [413]. Взаимодействие его с оксидом азота приводит к образованию пероксинитрита – окислителя, обладающего высокой степенью цитотоксичности. Высокий уровень активных форм кислорода способствует окислению H4B и снижению образования NO [371]. Основные ферменты синтеза O_2 в клетках сосудов – NADPH-оксидаза и ксантиноксидаза. Супероксиддисмутаза (СОД) является антиоксидантным ферментом. Ангиотензин II (АТ II), тромбин, тромбоцитарный фактор роста и ФНО- α стимулируют активность NADPH-оксидазы, повышая уровень O_2 . Следовательно, окислительный (оксидативный) стресс способствует формированию и прогрессированию атеросклероза [371].

Молекулы клеточной адгезии ICAM-1 (intercellular adhesion molecule-1), VCAM-1 (vascular cellular adhesion molecule-1) и селектины играют важную роль в атерогенезе: способствуют адгезии и миграции макрофагов в эндотелий сосудов [403, 392]. В ряде исследований показано, что высокий уровень ICAM-1 – самостоятельный фактор риска сердечно-сосудистой патологии [380].

Эндотелин-1 является важнейшим вазоконстриктором. Он способствует развитию атеросклероза, легочной и системной гипертензии, инсульта, диабету, считается маркером тяжести этих заболеваний [426, 329].

Эндотелиальная дисфункция (снижение NO, повышение вазоактивных веществ, факторов роста, протеинов и протеиназ матрикса) приводит к ремоделированию сосудов и повреждению их структуры, что способствует формированию и прогрессированию атеросклероза [193, 407].

В настоящее время эндотелиальной дисфункции придается ключевая роль в атерогенезе. Практически все факторы риска развития атеросклероза осуществляют свое вредное воздействие через дисфункцию эндотелия. В связи с чем показатели дисфункции эндотелия используются в качестве маркеров ранних атеросклеротических признаков изменений сосудов при наличии факторов риска формирования атеросклероза [217].

Имеются данные, что традиционные факторы риска развития атеросклероза предрасполагают к возникновению эндотелиальной дисфункции. Например, если у больных сахарным диабетом вследствие инсулинорезистентности снижена биодоступность оксида азота (NO), а также увеличен уровень эндотелина-1, это приводит к дисфункции эндотелия [384, 431].

Эндотелиальная дисфункция считается ранним маркером атеросклероза, предшествующим ультразвуковым и ангиографическим признакам наличия атеросклеротических бляшек [316, 412, 330].

Показано, что у шахтеров имеются биохимические признаки дисфункции эндотелия. С увеличением стажа подземных работ, помимо функциональной перестройки эндотелия, появляются признаки его структурного повреждения [88, 76]. У работников длительно (более 5 лет) работающих в подземных условиях отмечается снижение функции эндотелия, а также повышение уровня гомоцистеина [204].

Гистологические и морфологические исследования при проведении судебно-медицинских экспертиз погибших шахтеров показали, что вредные условия труда уже при 5-9-летнем стаже работы приводят к развитию в стенке сосуда сердца морфологических изменений в виде гипертрофии клеток эндотелия, утолщения мышечных волокон меди, а при увеличении продолжительности работы до 20-30 лет – к формированию выраженного эндотелиоза, гипертрофии меди и периваскулярного фиброза [32].

В последние годы в литературе широко обсуждается вопрос о роли воспаления в развитии атеросклероза и его клинических проявлений. Это подтверждается частым выявлением у больных ИБС высокого уровня белков острой фазы воспаления: СРБ и других [165, 263, 358]. Показано, что высокий уровень СРБ в сыворотке крови больных ИБС и брахиоцефальным атеросклерозом указывает на неблагоприятный прогноз [265, 196]. Выявлено, что статины, которые обладают противовоспалительным действием, могут снижать уровень СРБ и улучшать прогноз течения ИБС [43, 401]. Кроме того,

воспаление влияет на показатели системы гемостаза – увеличивается уровень фибриногена [216, 183].

Выявлено, что в развитии атеросклероза участвуют клетки Т-клеточного иммунитета, которые мигрируют из кровотока в стенку артерии, определяя степень выраженности воспалительного процесса. При этом, Т-хелперы 1 типа способствуют прогрессированию атеросклероза. Регуляторные Т-лимфоциты, напротив, обладают противовоспалительной и антиатерогенной активностью. Показано, что дисбаланс проатерогенных и антиатерогенных субпопуляций Т-лимфоцитов крови может быть одним из факторов, способствующих формированию атеросклероза в дистальных сегментах сонных артерий [179].

Известно, что воспалительная реакция запускается цитокинами – ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- α и др., которые выделяются лейкоцитами [243, 85]. ФНО- α , наряду с провоспалительным действием, вызывает также нарушение эндотелий-зависимой дилатации артерий [164]. Кроме того, ФНО- α индуцирует апоптоз (запрограммированную гибель клеток), что имеет большое значение в прогрессировании атеросклероза. Высокая концентрация ФНО- α у больных ИБС является предиктором неблагоприятного прогноза [69].

Воспаление активно участвует в реализации иммунного ответа при развитии атеросклероза. Выявлена гиперпродукция провоспалительных интерлейкинов (IL) IL-1, IL-6, IL-8, IL-12, TNF α) у пациентов с атеросклерозом и его клиническими проявлениями (ИБС, инсульт) [218, 283, 131, 266, 362, 317, 399, 394].

Выявлено, что имеются взаимосвязи уровня биомаркеров воспаления и эндотелиальной дисфункции (высокочувствительный С-реактивный белок, молекулы адгезии sVCAM-1, матриксная металлопротеиназа 3 типа и других) у пациентов с атеросклерозом и различными формами ИБС и наличием или отсутствием традиционных факторов риска. Структурное и функциональное повреждение эндотелия, а также признаки системного воспаления,

наблюдаемые при атеротромбозе можно рассматривать в рамках единого патогенетического процесса [19, 47].

Уровень сывороточного неоптерина был достоверно выше при многососудистом поражении коронарных артерий. У пациентов с острым инфарктом миокарда в анамнезе отмечались достоверно более высокие уровни неоптерина и sICAM-1 [97].

Показано, что у больных с сочетанием артериальной гипертензии и ИБС максимально высокие концентрации ИЛ-6, ИЛ-8 и ФНО- α в крови по сравнению с показателями у здоровых и больных с АГ без ИБС [238].

Изучается роль возможного участия инфекции в развитии и формировании клинических форм атеросклероза (цитомегаловируса, *Chlamydia pneumoniae*, *helicobacter pylori* и других). Есть данные о влиянии факторов системного и локального воспаления при указанной инфекции на прогрессирование атеросклероза [191, 120, 302, 406, 318].

В качестве самостоятельного фактора риска атеросклероза в настоящее время признается гипергомоцистеинемия (15 и более мкг/л). Причиной гипергомоцистеинемии могут быть генетические дефекты, недостаток в пище витаминов В₁₂, В₆, фолиевой кислоты, а также курение, почечная недостаточность и др. [107]. Имеются данные, что гипергомоцистеинемия вызывает эндотелиальную дисфункцию, а также нарушения в системе гемостаза, что способствует возникновению и росту атеросклеротических бляшек [156].

Гипергомоцистеинемия может рассматриваться как важный независимый модифицируемый фактор риска развития болезней системы кровообращения, наряду с другими факторами риска (курением, сахарным диабетом, артериальной гипертензией, ожирением, гиперхолестеринемией), и как фактор, увеличивающий риск развития сердечно-сосудистой патологии при наличии у пациента выше перечисленных факторов [383, 334, 314].

Установлена взаимосвязь гипергомоцистеинемии и уровня ХСЛПНП у больных ИБС. Поскольку прогрессирование метаболического синдрома и ИБС

связано с развитием эндотелиоза, то не исключено, что повышение факторов системного воспаления провоцирует и развитие гипергомоцистеинемии. Возможно, влияние на воспалительный процесс может оказать корректирующее воздействие и на гипергомоцистеинемия [79, 153, 51, 425].

Отмечена значимость гиперурикемии, как важного фактора риска развития сердечно-сосудистой патологии, в том числе ИБС [227].

Важное значение в патогенезе атеросклероза имеют изменения в системе гемостаза: развивается гиперкоагуляция, способствующая формированию тромботических осложнений атеросклероза [9, 275, 77, 369, 382].

Большое значение в настоящее время уделяется субклиническому атеросклерозу. Было установлено, что совокупность традиционных факторов риска ССЗ объясняет только 21% вариабельности толщины слоя интим-медиа общих сонных артерий – маркера генерализованного атеросклероза [244].

Экспериментальные исследования расширяют фундаментальные представления о патогенезе заболеваний. В эксперименте на животных получены данные, свидетельствующие о возможном влиянии пылевого фактора на развитие патологии сердечно-сосудистой системы. Изучены изменения липидного профиля и иммунного статуса в условиях воздействия на организм угольно-породной пыли при моделировании экспериментального антракосиликоза. Показано, что длительное воздействие пылевого фактора приводит к дислипидемии и иммунодефициту, а также развитию морфологических изменений, которые свидетельствуют о хронизации воспалительного процесса и нарушении компенсаторных механизмов [102].

Получены данные, указывающие на системное воздействие угольно-породной пыли: при длительном вдыхании угольно-породной пыли развиваются морфологические изменения бронхолегочной системы, сердца, печени и почек. Развитие пневмокониотического процесса сопровождается микроциркуляторными расстройствами и однотипными патологическими изменениями в стенке сосудов исследуемых органов. Степень изменений

ассоциируется с длительностью воздействия угольно-породной пыли на организм [161].

Таким образом, атеросклероз развивается у лиц с наследственной предрасположенностью, при воздействии факторов риска, приводящих к нарушению функции эндотелия сосудов, накоплению модифицированных ЛПНП и привлечению макрофагов, поглощающих избыточное количество холестерина и превращающихся в «пенистые» клетки, а также росту гладкомышечных клеток, пролиферации фибробластов, стимулирующих синтез коллагена и развитие атеросклеротической бляшки.

Воздействие производственных вредностей может модифицировать факторы риска, что необходимо учитывать при первичной профилактике атеросклероза. Однако факторы риска, особенности патогенеза, клинических проявлений и возможности прогнозирования атеросклероза у шахтеров изучены недостаточно.

1.3 Патогенетические и клинико-функциональные особенности сочетания ишемической болезни сердца с заболеваниями легких у работающих во вредных условиях труда

Для проведения лечебных, профилактических и реабилитационных мероприятий у работающих во вредных условиях труда важным является изучение особенностей сочетания патологии органов дыхания и сердечно-сосудистой системы.

Отмечено, что у пациентов с патологией бронхолегочной системы (ХОБЛ, хроническом бронхите) атеросклероз и ИБС встречается чаще, чем у пациентов без патологии органов дыхания. Возможно, это связано с тем, что воспаление при ХОБЛ потенцирует развитие атеросклероза и ИБС [198, 229, 124, 381, 339, 427].

Фенотип ХОБЛ с частыми обострениями связан с более тяжелым поражением коронарного русла, в основе чего может лежать хроническое персистирующее воспаление [171].

В ряде исследований показано, что у больных ХОБЛ если само заболевание не является причиной смерти, то летальность чаще связана с болезнями системы кровообращения (инфарктом миокарда, другими формами ишемической болезни сердца) или раком легкого [303, 336, 350].

Одной из значимых причин временной и стойкой утраты трудоспособности, а также преждевременной смерти больных хроническими заболеваниями органов дыхания является развитие декомпенсированного хронического легочного сердца [2, 82, 142].

При пылевых заболеваниях бронхолегочной системы ещё на начальных стадиях может развиваться легочная гипертензия и нарушения функциональной способности миокарда. Отмечено одновременное развитие изменений в миокарде обоих желудочков за счет токсического действия пыли силикатов [148]. При длительном стаже работы у практически здоровых шахтеров обнаруживается повышение скоростных показателей кровотока в легочной артерии, а также умеренное утолщение передней стенки ПЖ [8].

У 25,1% больных пневмокониозом течение заболевания осложнялось развитием хронического легочного сердца, а у 12,6% была выявлена легочная гипертензия 1 и 2 степени [1].

Одновременное развитие однопипных патологических изменений в бронхах, сосудах малого круга кровообращения и респираторной ткани указывает на патогенетическую общность изменений при пневмокониозе [31].

Одной из важных причин ремоделирования легочных сосудов, является альвеолярная гипоксия, способствующая вазоконстрикции и перераспределению кровотока. Негипоксический компонент вазоконстрикции обусловлен также компенсаторной активацией ренин-ангиотензиновой, альдостероновой, калликреин-кининовой систем, вызывающих нарушения метаболизма в стенках капилляров и способствующих формированию хронического легочного сердца [7]. Компенсаторное повышение уровня оксида азота при хронической гипоксии малоэффективно вследствие потери

сосудами легких способности реагировать вазодилатацией на эндотелий-зависимые факторы [33].

Под влиянием вышеуказанных факторов и хронического воспалительного процесса развивается ремоделирование в легочных сосудах, выражающееся в пролиферации гладкомышечных клеток, утолщении средней оболочки артерий, и в эксцентричном утолщении внутренней оболочки (интимы), что приводит к повышению сопротивления в сосудах малого круга. По мере прогрессирования обструктивных и рестриктивных нарушений присоединяется гипертензионный механизм альвеолярной гипоксии [143, 285].

Важной причиной легочной гипертензии, является снижение эндотелий-зависимой вазодилатации из-за снижения синтеза NO в эндотелиальных клетках. Выявлено, что снижение синтеза NO увеличивает эффект вазоактивных веществ (эндотелина – 1 и тромбксана А 2), которые вызывают легочную вазоконстрикцию, гиперкоагуляцию, пролиферацию гладкомышечных клеток легочных артерий [96].

У больных хроническими бронхолегочными заболеваниями ранними гемодинамическими признаками являются гипертрофия миокарда межжелудочковой перегородки и снижение скорости кровотока в фазу быстрого наполнения левого и правого желудочков. Проведение нагрузочного теста (пробы Вальсальвы) выявило повышение среднего давления в легочной артерии [7, 180]. В дальнейшем, при легочной гипертензии отмечается повышение общего легочного сопротивления, гипертрофия и дилатация правого желудочка, со снижением фракции выброса [335], нарастает диастолическая дисфункция обоих желудочков. В более поздних стадиях у больных хроническим профессиональным бронхитом выявляются нарушения и правого и левого желудочка [7]. На фоне прогрессирования систолической дисфункции ПЖ наблюдается значительная дилатация правого предсердия [180].

Миокардиодистрофия, осложняющая хроническую обструктивную болезнь легких, даже без коронарной патологии, может сопровождаться кардиалгиями и нарушениями сердечного ритма [343].

Уже на ранних стадиях пылевой патологии легких развивается диастолическая дисфункция обоих желудочков, связанная с воздействием на миокард медиаторов воспаления [169]. При увеличении легочной гипертензии отмечается ухудшение диастолической функции правого желудочка [14].

Отмечено, что при утяжелении вентиляционных обструктивных нарушений усиливается зависимость размеров правого и левого предсердий и структурно-функциональных показателей правого и левого желудочков с параметрами спирографии [66]. Тогда как при увеличении рестриктивных нарушений уменьшается зависимость между структурно-функциональными и гемодинамическими показателями сердца, а также нарушениями функции внешнего дыхания [209, 231].

Выявлены особенности ремоделирования сердца в зависимости от наличия и степени артериальной гипертензии, сочетающейся с хроническим обструктивным пылевым бронхитом. При наличии дыхательной недостаточности 1 степени и артериальной гипертензии 3 степени выявлена эксцентрическая гипертрофия ЛЖ. При дыхательной недостаточности 2 степени отмечена зависимость от степени артериальной гипертензии: при артериальной гипертензии 1 степени – эксцентрическая гипертрофия ЛЖ; при артериальной гипертензии 2 степени – концентрическая гипертрофия ЛЖ и при артериальной гипертензии 3 степени – концентрическое ремоделирование ЛЖ, дилатация его полости и снижение сократительной способности. Развивается также диастолическая дисфункция ЛЖ первого типа, и ПЖ – второго типа. То есть увеличение степени дыхательной недостаточности и артериальной гипертензии приводит к более выраженным изменениям левого желудочка [50].

При сочетании хронических заболеваний легких и ИБС взаимноеотягощение и прогрессирование связано с объединением патогенетических

звеньев: развитием гипервязкости крови, приводящей к нарушению легочной и миокардиальной микроциркуляции, наличием гипоксии; развитием легочной гипертензии, усиливающей нагрузку на правые отделы сердца. Это приводит к повышению потребности миокарда в кислороде, ограничению коронарной фракции сердечного выброса и усугублению ишемии миокарда обоих желудочков, что может приводить к прогрессированию и коронарной и легочной недостаточности [68, 345].

При бифункциональном мониторинговании (параллельном проведении ЭКГ-мониторирования по Холтеру и пикфлоуметрии) отмечено, что у больных с бронхолегочной патологией в сочетании с ИБС выше эктопическая активность и выраженные ишемические изменения в миокарде [28].

При сочетании ИБС и ХОБЛ ухудшение коронарного кровотока может приводить к нарастанию тканевой гипоксии, возникновению дисфункции и снижению инотропизма миокарда [68, 272].

Отмечено, что у больных с левожелудочковой сердечной недостаточностью имеется эндотелиальная дисфункция, способствующая развитию легочной вазоконстрикции и легочной гипертензии [40, 424, 430, 310].

При сочетании ИБС с АГ признаки легочной гипертензии умеренной степени регистрировались чаще (у 58,77%), чем у больных изолированной ИБС (у 36,36%) [300]. Артериальная гипертензия стимулирует рецепторы юкстагломерулярной зоны почек, что повышает выработку ренина, превращающего ангиотензин I в ангиотензин II [110, 115], повышающего тонус коронарных артерий и приводящего к развитию эндотелиальной дисфункции [13, 214].

У здоровых шахтеров со сниженной эндотелий-зависимой вазодилатацией выявлено достоверное повышение ММЛЖ, что указывает на взаимосвязь эндотелиальной дисфункции сосудов со структурно-функциональными изменениями сердца, без выраженных клинических проявлений болезней системы кровообращения [5].

Имеются данные, что у больных с преимущественным поражением левых отделов сердца в патогенезе правожелудочковой недостаточности наряду с повышенным давлением в легочной артерии имеют значение межжелудочковое взаимодействие и ишемия миокарда правого желудочка, которые связаны с прогрессированием стенозирующего атеросклероза и артериальной гипоксемией при сочетании с ХОБЛ. При наличии систолической и диастолической дисфункции левого желудочка повышенное конечное диастолическое давление через межжелудочковую перегородку передается на ПЖ, соответственно уменьшается диастолический объем ПЖ и его функция [319, 379, 411]. Отмечено, что систолическое влияние правого желудочка на левый может быть сильнее, чем левого желудочка на правый [48, 327, 340, 423]. При гипертрофии левого желудочка в процесс вовлекается межжелудочковая перегородка, увеличивающая работу ПЖ. Стенка ПЖ в последующем тоже гипертрофируется [80, 142]. Перегрузка давлением ПЖ нарушает диастолические свойства ЛЖ. Выявлена корреляция между давлением заклинивания и скоростью наполнения ЛЖ. Состояние ЛЖ в диастоле оказывает влияние на функцию ПЖ [337, 398].

В результате вышеуказанных механизмов происходит ремоделирование миокарда. Имеется различные определения ремоделирования миокарда. Ремоделирование желудочков – динамический, обратимый процесс, который влияет на толщину стенки, форму и размеры камер, систолическую и диастолическую функцию желудочков [100]. Ремоделирование миокарда – адаптивный ответ на длительное действие патогенных факторов, изменяющий структуру кардиомиоцитов и внеклеточного матрикса с формированием новой структуры камер сердца [105]. Ремоделирование – это структурно-геометрические изменения желудочков, в которые входят гипертрофия и дилатация миокарда, приводящие к изменению геометрии, развитию систолической и диастолической дисфункции [398].

Ремоделирование сердца после инфаркта миокарда – это дилатация полостей, гипертрофия миокарда, изменение геометрии отделов сердца, на

первоначальном этапе компенсаторного характера, в последующем влияющие на функцию ЛЖ и прогноз заболевания [312]. Пока гипертрофия миокарда проявляется увеличением мышечного, сосудистого и интерстициального компонентов (концентрическая гипертрофия), она носит адаптивный характер. Когда рост немиоцитарного компонента принимает избыточный характер, гипертрофия становится патологической (эксцентрической), нарушается систолическая и диастолическая функции сердца [27].

Диастолическая дисфункция – это невозможность желудочков принимать кровь при низком давлении и наполняться без компенсаторного повышения давления в предсердиях. Наполнение желудочков может быть замедлено или происходит не полностью. Формируется легочный и системный застой [328, 355, 416]. Диастолическая функция зависит от активного расслабления, пассивных диастолических свойств желудочков и жесткости миокарда [307, 354, 361, 370]. Жесткость миокарда – способность его к растяжению во время заполнения [372]. Этот процесс в основном определяется степенью гипертрофии и фиброза. По современным представлениям, в основе повышения жесткости в большей степени лежит не гипертрофия кардиомиоцитов, а избыточное отложение фиброзной ткани в миокарде, вследствие активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [311].

При развитии структурно-геометрических изменений левого желудочка с нарушением релаксации миокарда без повышения давления в легочной артерии и правом предсердии отмечается увеличение объема правого желудочка и правого предсердия без нарушения функции. Такая перестройка обычно связана с ишемической дисфункцией и нейрогуморальными воздействиями. При рестриктивном типе диастолической дисфункции нарастает дилатация полостей правых камер и значимое снижение сократительной способности правого предсердия и правого желудочка, увеличивается давление в легочной артерии и правом предсердии вследствие вазоконстрикции, задержки натрия и воды [48, 173, 341].

При хронической сердечной недостаточности у больных ИБС среднее давление в легочной артерии в большей степени зависит от диастолической функции левого желудочка [48].

У больных артериальной гипертензией основным механизмом поражения ПЖ является гипертрофия ЛЖ [308, 393]. При нелеченной артериальной гипертензии отмечается увеличение индекса массы миокарда и толщины задней стенки ЛЖ, межжелудочковой перегородки и стенки ПЖ, диастолическая дисфункция ЛЖ и ПЖ [405, 404]. Кроме диастолической дисфункции ЛЖ и ПЖ первого типа, у части пациентов диагностируется диастолическая дисфункция ПЖ по второму (псевдонормальному) типу [41, 155].

Отмечено, что наличие ХОБЛ у больных АГ, ИБС с развитием ХСН было взаимосвязано с развитием более выраженной диастолической дисфункции ЛЖ ($p=0,027$ по E/A) при сохраненной фракции выброса, сопровождающейся более высоким уровнем N-терминального фрагмента натрийуретического пептида [118].

Таким образом, профессиональные пылевые заболевания легких являются одной из наиболее распространенных среди профессиональной патологии. Среди общесоматических болезней шахтеров наиболее часто встречаются сердечно-сосудистые заболевания, ведущее место среди которых занимают ИБС и АГ. Формирование хронической сердечной недостаточности при сердечно-сосудистой патологии часто приводит к потере профессиональной трудоспособности и инвалидизации.

Утяжеление течения коморбидной патологии (сочетание заболеваний легких с ИБС и АГ) связано с общностью звеньев их патогенеза: развитие легочной гипертензии увеличивает нагрузку на правые отделы сердца и левое предсердие, ухудшая состояние коронарного резерва. Это вызывает или усиливает ишемию миокарда обоих желудочков, что ведет к нарастанию коронарной и легочно-сердечной недостаточности.

В настоящее время широко обсуждаются особенности патогенеза, клиники и лечения ХОБЛ в сочетании с ИБС. Вместе с тем, клинико-патогенетические особенности сочетания пылевой патологии легких, ИБС и артериальной гипертензии, а также структурно-функциональное состояние сердца при сочетанной патологии у работников угольной промышленности мало изучены.

ГЛАВА 2 ПРОГРАММА, ОБЪЕКТЫ, МЕТОДЫ И ОБЪЕМ ИССЛЕДОВАНИЙ

2.1 Санитарно-гигиенические условия труда работников основных профессий угольных шахт

В проводимое нами исследование включены работники основных профессий угольных шахт юга Кемеровской области: горнорабочие очистного забоя (ГРОЗ), проходчики, машинисты горных выемочных машин (МГВМ).

По данным санитарно-гигиенических характеристик рабочих мест, выданных в территориальных отделах управления Роспотребнадзора по Кемеровской области, работа ГРОЗ и проходчиков заключается в бурении (до 15–25% рабочего времени), погрузочных работах (20–35%), креплении (15–35%), а также вспомогательных работах (5–20%). На работников этих профессий влияют следующие неблагоприятные факторы: угольно-породная пыль, шум, локальная вибрация, значительные физические нагрузки, охлаждающий микроклимат и другие. В течение всей рабочей смены отмечена повышенная запыленность рабочей зоны аэрозолями преимущественно фиброгенного действия (ПДК от 4 мг/м³ до 10 мг/м³ в зависимости от концентрации свободной двуокиси кремния).

Самые высокие концентрации угольно-породной пыли фиксируются при бурении ручными электроинструментами. Данные из санитарно-гигиенических характеристик рабочих мест ГРОЗ и проходчиков свидетельствуют, что концентрации угольно-породной пыли превышают ПДК при бурении в 12,3–32 раза. По литературным данным, при бурении и транспортировке угля концентрация пыли на многих угольных предприятиях превышала ПДК в воздухе рабочей зоны от 2 до 80 раз [65]. Последние годы в связи модернизацией оборудования отмечается улучшение санитарно-гигиенических условий на рабочем месте ГРОЗ и проходчиков (по данным санитарно-гигиенических характеристик рабочих мест, при бурении концентрация угольно-породной пыли превышает ПДК в 2,5 – 6 раз).

Фиброгенность и токсичность угольно-породной пыли связана с составом угля и вмещающих пород: кварц, полевые шпаты, оксидные соединения железа, кальцит и другие. В некоторых месторождениях присутствует литий, бериллий, хром, никель, кобальт и ряд других элементов.

Содержание свободного диоксида кремния в угольно-породной пыли при работе в очистных забоях составляет до 8–17%, а при проходческих работах – ещё больше. Наиболее патогенной считается угольная пыль высокой стадии метаморфизма. Однако кузнецкие угли – преимущественно средних стадий метаморфизма (коксовые, отощенные, спекающиеся) являются очень опасными в фиброгенном отношении, потому что имеют высокий показатель выхода летучих веществ [163].

Работа машиниста горных выемочных машин заключается в управлении выемочными машинами: добычными и проходческими комбайнами, выемочными агрегатами. На рубку угля МГВМ затрачивает до 70 % времени смены. 30 % времени смены занимают подготовительно-заключительные производственные операции и работы по техническому обслуживанию комбайна непосредственно в лаве. Периодически при выполнении концевых операций на сопряжении лавы со штреками МГВМ использует отбойный молоток для дробления негабаритов. При работе в ремонтную смену производит ремонт и техническое обслуживание комбайна: зачистку, смазку узлов и деталей.

В период демонтажных работ совместно со звеном ГРОЗ производит работы по бурению шпуров (бурильными установками, ручными электросверлами, пневмосверлами) и креплению кровли и борта забоя спецпрофилем.

Работа проводится в условиях повышенной запыленности аэрозолями преимущественно фиброгенного действия (ПДК от 4 мг/м³ до 10 в зависимости от концентрации свободной двуокиси кремния) в течение большей части рабочей смены.

Особенно высокая концентрация угольно-породной пыли возникает при рубке угля. Данные санитарно-гигиенических характеристик рабочих мест МГВМ указывают, что при бурении концентрация угольно-породной пыли превышает ПДК в 5,4–35 раз.

Последние годы при модернизации оборудования отмечается улучшение санитарно-гигиенических условий на рабочем месте МГВМ (концентрация угольно-породной пыли при бурении превышает ПДК в 1,7–5,6 раза).

До 2008-2010 гг. МГВМ управлял выемочной машиной с помощью переносных пультов весом 1 кг, который постоянно во время рубки угля удерживался в руках. В настоящее время управляет при помощи кнопочного пульта, расположенного непосредственно на корпусе комбайна. МГВМ регулирует при помощи тумблеров скорость продвижения комбайна, высоту и скорость вращения шнеков. Постоянно находится возле комбайна, следит за работой комбайна, за расположением силовых кабелей, соблюдением мероприятий по технике безопасности.

Осуществляет проверку уровня и доливку масла в турбомуфты и маслостанции (с доставкой масла весом до 20 кг на расстояние до 50 метров), проверку и смену зубков на шнеках, протяжку болтов крепления, проверку состояния кровли, кабелей, труб, шлангов, погрузочных механизмов, устранение неисправностей. В том числе, при необходимости с заменой деталей, узлов механизмов, опробованием машин под нагрузкой. Применяет гаечные и торцевые ключи весом до 4 кг, пневматические гайковерты ударновращательного механизма действия весом от 6,5 до 12 кг. При замене узлов и деталей разовый подъем тяжести на одного человека составляет до 50 кг.

В течение большей части смены ГРОЗ, проходчики и МГВМ подвергаются воздействию широкополосного, средне- и высокочастотного (максимально на частотах 125–8000 Гц) шума, возникающего при работе оборудования: электросверл, отбойных молотков, перфораторов, комбайнов.

Уровни шума превышают ПДК на рабочем месте проходчиков, ГРОЗ и МГВМ на 8–12 дБА.

Источниками локальной низко- и среднечастотной вибрации на угольных предприятиях Кузбасса у работников, занятых добычей угля являются: ручные электросверла ЭР-14Д, ЭР-16Д, ЭР-18Д, отбойные молотки ОМ-5, ОМС-10 и перфораторы ПР-30. У шахтеров, страдающих вибрационной болезнью, отмечено воздействие локальной вибрации на рукоятках этих инструментов с превышением ПДУ на 5–10 дБ.

Масса перфораторов колеблется в пределах 30–32 кг, электросверл – от 16 до 23 кг, отбойных молотков – до 10 кг, поэтому для их удержания в течение 4-х и более часов за смену требуются значительные физические усилия.

При бурении отмечено вынужденное положение тела, согнувшись вперед, вправо или влево, с углом наклона 30–90°, с поворотом вокруг оси позвоночника, с упором на колено, сидя, полусидя. Физическое усилие на буровой инструмент достигает 400–1200 Н.

Основная нагрузка отмечена на мышцы плечевого пояса, предплечья и поясничной области. При работе на крутых пластах имеется дополнительное перенапряжение опорно-двигательного аппарата из-за необходимости удерживать тело на стойках крепи или в выработке.

Также шахтеры выполняют работы по креплению выработки и настилу путей, с вынужденным положением тела, наклоном туловища и корпуса более 30° до 300 раз за смену. Кроме того, поднимается и переносится крепежный материал весом до 90 кг, с суммарной массой до тонны.

Показатели микроклимата в подземных условиях: температура в забоях колеблется в разное время года от +3°С до +16,8°С (норматив от +14,6°С до +16,8°С), скорость движения воздуха в пределах 0,2–6,3 м/с (норматив – не более 0,2 м/с); максимальные показатели выявлены в зоне входящей струи, минимальные – в очистных забоях. Относительная влажность воздуха колеблется от 67% до 96%.

У ГРОЗ, проходчиков и МГВМ имеется переохлаждение из-за микроклиматических условий и локальное переохлаждение при контакте с холодным инструментом и холодной водой, которая используется для гидроорошения.

Таким образом, в соответствии с санитарно-гигиеническими характеристиками рабочих мест, суммарная оценка условий труда проходчика, ГРОЗ и МГВМ на угольных шахтах по степени вредности и опасности производственных факторов позволяет отнести их условия труда к 3-му классу 4-й степени вредности, свидетельствующие о высоком риске общей и профессиональной заболеваемости.

2.2 Дизайн исследования

Исследования были выполнены в виде двух блоков, связанных единой целью (рисунок 1).

1-й блок: для изучения частоты, клинико-патогенетических особенностей, факторов риска и разработки персонифицированной системы прогнозирования атеросклероза у шахтеров с профессиональной пылевой патологией легких.

2-й блок: для оценки патогенетических аспектов риска развития атеросклероза на экспериментальной модели антракосиликоза.

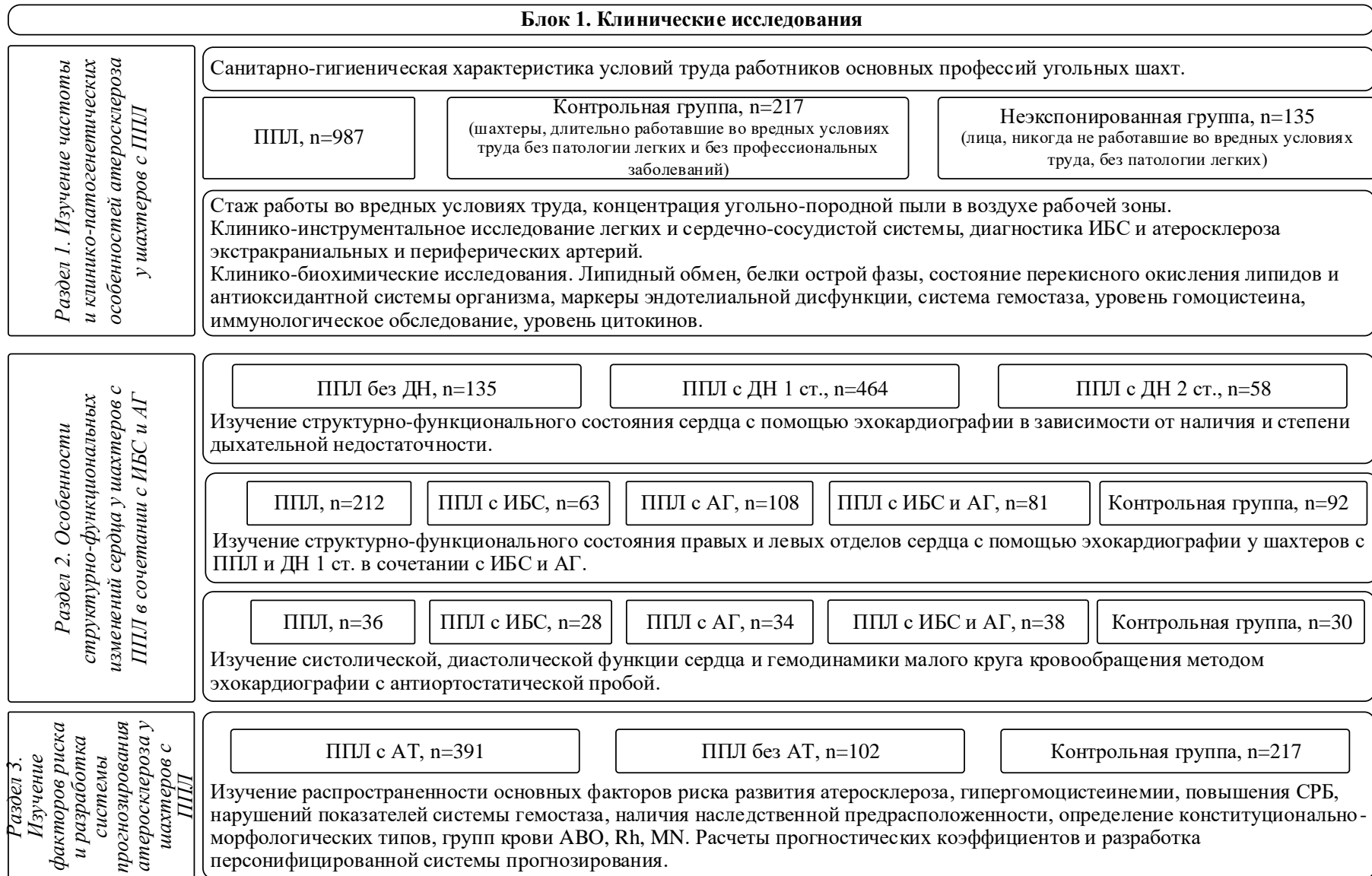


Рисунок 1 – Дизайн исследования

Продолжение рисунка 1 – Дизайн исследования

Блок 2. Экспериментальное исследование

Взрослые белые лабораторные крысы-самцы

Опытная группа животных, n= 280

Контрольная группа животных, n= 140

Затравка угольно-породной пылью. Исследование липидного обмена, уровня иммуноглобулинов А, G, М, гаптоглобина, церулоплазмينا.
Гистологическое исследование ткани и сосудистой системы легких, бронхов, головного мозга и сердца.

В 1-й 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), никогда не работавших во вредных условиях труда и без патологии легких (неэкспонированная группа).

В нашем исследовании 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 воздействием угольно-породной пыли в высоких концентрациях. Угольно-породная, кремнийсодержащая пыль относится к аэрозолям преимущественно фиброгенного действия. 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. Наши исследования (глава 3) 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 клинко-патогенетических особенностей и разработки системы прогнозирования.

Результаты других исследований [201, 203, 260] также показали более высокий уровень заболеваний сердечно-сосудистой системы у подземных горнорабочих по сравнению с работниками вспомогательных служб и частое развитие сочетанной пылевой патологии органов дыхания и заболеваний

сердечно-сосудистой системы, что подтверждает актуальность и обоснованность изучения коморбидности пылевой бронхолегочной и сердечно-сосудистой патологии у шахтеров.

Все обследованные – мужчины в возрасте от 40 до 54 лет. Основная и контрольная 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, разница в возрастных группах статистически незначима ($p > 0,05$) (таблица 1).

Таблица 1

Распределение обследованных групп по возрасту

Группы	Возраст					
	40-44 лет		45-49 лет		50-54 лет	
	Абс	%	Абс	%	Абс	%
Шахтеры с ППЛ, n=987	276	27,96	337	34,14	374	37,89
Контрольная группа, n= 217	58	26,73	73	33,64	86	39,63
Неэкспонированная группа, n=135	47	34,81	41	30,37	47	34,81

Примечания: n – количество обследованных.

Обследованные нами шахтеры – ГРОЗ, проходчики, МГВМ, длительно (более 15 лет) работавшие в условиях воздействия вредных производственных факторов: высоких концентраций угольно-породной пыли, вибрации, тяжелого физического труда, шума, охлаждающего микроклимата. Распределение шахтеров по профессиональным группам представлено в таблице 2.

Таблица 2

Распределение по профессиям шахтеров с ППЛ и контрольной группы

Группы	Профессиональные группы					
	Горнорабочие очистных забоев		Проходчики		Машинисты горных выемочных машин	
	Абс	%	Абс	%	Абс	%
Шахтеры с ППЛ n=987	458	46,40	421	42,66	108	10,94
Шахтеры без ППЛ (контрольная группа) n=217	103	47,47	95	43,78	19	8,75

Примечания: n – количество обследованных.

Основная и контрольная группы были близки по стажу работы во вредных условиях труда (таблица 3): у шахтеров с ППЛ – $25,06 \pm 0,14$ года, в контрольной группе – $24,53 \pm 0,35$ года, разница статистически незначима ($p > 0,05$) (таблица 3).

Таблица 3

Распределение групп шахтеров по стажу работы во вредных условиях труда

Группы	Стаж работы					
	15-19 лет		20-24 лет		25 и более лет	
	Абс	%	Абс	%	Абс	%
Шахтеры с ППЛ, n=987	404	40,93	242	24,52	341	34,55
Шахтеры без ППЛ (контрольная группа), n=217	84	38,7	60	27,65	73	33,64

Примечания: n – количество обследованных.

Во 2-м блоке для оценки патогенетических аспектов атерогенеза на экспериментальной модели антракосиликоза были проведены эксперименты на 420 взрослых белых лабораторных крысах-самцах массой 200-220 г.

2.3 Методы диагностики профессиональной пылевой патологии легких, атеросклероза различной локализации и изучаемых факторов риска

В работе использован комплекс клинических, функциональных, лабораторных и математико-статистических методов исследований. Методической основой исследования являлись утвержденные методические рекомендации и руководства, которые соответствовали решаемым задачам.

У всех рабочих проведено триплексное сканирование экстракраниальных и периферических артерий нижних конечностей на аппарате ALOKA SSD – 5500 (Япония) с использованием линейного датчика 5,0-13,0 МГц и цветового доплеровского картирования. При ультразвуковой доплерографии измеряли толщину комплекса «интима-медиа» и диаметр просвета сосуда в двух плоскостях, выявляли атеросклеротические бляшки, их локализацию, устанавливали степень стеноза.

Для выявления ИБС в виде стенокардии использовали опросник Роуза, для подтверждения диагноза и оценки толерантности к физической нагрузке – велоэргометрию, а также результаты суточного мониторирования ЭКГ. Наличие перенесенного инфаркта миокарда диагностировали по анамнестическим данным, ЭКГ-результатам и выпискам из историй болезни. Нарушения ритма сердца определялись по ЭКГ по общепринятым критериям [175]. Всем пациентам с нарушением ритма проводили суточное мониторирование ЭКГ на аппарате холтеровского мониторирования Поли-Спектр-СМ.

Изучено структурно-функциональное состояние правых и левых отделов сердца с помощью эхокардиографии.

Артериальная гипертензия диагностировалась по результатам трехкратного измерения АД и анамнестическим данным (критериями АГ считались рекомендованные Национальными рекомендациями ОССН, РКО и РНМОТ в 2013 году цифры – выше 140/90 мм. рт. ст.).

Для оценки наличия и определения степени дыхательной недостаточности определена сатурация кислорода с использованием пульсоксиметрии. Для исследования функции внешнего дыхания проведена спирография, для более точного определения объемов и емкости легких – бодиплетизмография. Сделаны рентгенологические исследования органов дыхания, по специальным показаниям, например, при подозрении на онкопатологию – фибробронхоскопия.

Диагностику факторов риска атеросклероза (курения, артериальной гипертензии, сахарного диабета, ИМТ, нарушений липидного обмена и др.) проводили по критериям, рекомендованным ВОЗ).

Клиническое обследование пациентов основывалось на классификационных критериях болезней и болезненных состояний согласно Международной классификации X пересмотра и критериях, принятых в отечественной медицине.

Профессиональная пылевая патология легких диагностировалась после обследования в клинике НИИ КППЗ клинико-экспертной комиссией с использованием Федеральных рекомендаций и руководств [203, 254, 255].

Сахарный диабет диагностировался после консультации эндокринолога.

Курящим считали человека, выкуривающего хотя бы одну сигарету в сутки. Определялся расчетный индекс курящего человека (ИК) [273].

$$ИК = \frac{(\text{количество выкуренных сигарет в день} \times \text{стаж курения})}{20}$$

Оценку особенностей питания и количества употребляемой поваренной соли проводили по критериям, рекомендованным ВОЗ [62].

«Коронарный» тип личности определяли по Фридману и Роземану [304].

Отягощенной по атеросклерозу наследственностью считали наличие у кровных родственников ИБС, острого нарушения мозгового кровообращения, внезапной смерти от острой коронарной недостаточности до 55 лет [147].

Определение частоты употребления алкоголя и наличие алкоголизма проводилось с использованием опросника CAGE.

В соответствии с рекомендациями ВОЗ определяли индекс Кетле = масса тела (в кг): длина тела (в м²), значения равные и превышающие 29 единиц, расценивались как показатель избыточного веса. Определялся абдоминальный тип ожирения – при отношении окружности талии к окружности бедер (ОТ/ОБ) более 0,9 [36, 101].

2.4 Методы исследования функции органов дыхания и структурно-функционального состояния сердца

Для оценки наличия и степени дыхательной недостаточности определялось насыщение артериальной крови кислородом (сатурация кислорода методом отраженной пульсоксиметрии с использованием пульсоксиметра медицинского ARMED YX300): I степень ДН – сатурация (SpO₂) – 90-94%, II степень ДН – сатурация (SpO₂) – 75-89%, III степень ДН – сатурация (SpO₂) – менее 75%.

Проводилась спирография. Функция внешнего дыхания оценивалась на спирометре «Валента», выполнялась проба с бронхолитиком (2 ингаляции «Сальбутамола»). Отклонения показателей внешнего дыхания оценивались по Л.Л. Шикю и Н.Н. Канаеву (1980). Проводилась бодиплетизмография для измерения легочных объемов: функциональной остаточной емкости (ФОЕ), остаточного объема легких (ООЛ), общей емкости легких (ОЕЛ) и соотношения ООЛ/ОЕЛ. Определение степени дыхательной недостаточности и исследование функции внешнего дыхания у шахтеров с пылевой патологией легких проводилось согласно следующим руководствам [254, 245, 235, 215].

Структурно-функциональное состояние сердца оценивали методом эхокардиографии на системе “ALOKA SSD 5500” (Япония). Учитывали индекс конечно-систолического (ИКСО, мл) и индекс конечно-диастолического (ИКДО, мл) объемов левого желудочка (ЛЖ), показатель глобальной сократимости ЛЖ - фракцию выброса (ФВ, %), а также ИКДО, ИКСО и ФВ правого желудочка (ПЖ) по методу R.A. Levine et al. [332]. Диастолическая функция желудочков оценивалась в импульсном режиме, определялись скорости трансмитрального и транстрикуспидального потоков в раннюю и позднюю диастолу (Е, А, м/сек) и их соотношение (Е/А). Массу миокарда ЛЖ (ММЛЖ, г) рассчитывали по формуле R. Devereux [402] и индексировали ее к площади поверхности тела (ИММЛЖ г/м²). Индекс сферичности (ИС, отн.) ЛЖ определялся как отношение короткой оси ЛЖ к длинной в диастолу, индекс относительной толщины стенки ЛЖ (ИОТС, отн.) – отношение суммы толщины межжелудочковой перегородки (МЖП) и задней стенки (ЗСЛЖ) к поперечному размеру ЛЖ. Определяли КСО и КДО предсердий и рассчитывали показатель, косвенно характеризующий их сократительную функцию – показатель изменения объема (ПИО). Среднее давление в легочной артерии (СрДЛА, мм рт. ст.) рассчитывали по методу A. Kitabatake et al. [391]. Систолическое давление в легочной артерии рассчитывали как сумму градиента трикуспидальной регургитации и давления в правом предсердии (ПП), которое определяли по диаметру нижней полой вены и ее коллабированию на вдохе [287]. Толщину передней стенки ПЖ оценивали из субкостального доступа.

2.5 Методы исследования основных звеньев патогенеза атеросклероза

Проведены клинико-биохимические и иммунологические исследования в клинико-диагностической лаборатории клиники НИИ КППЗ и на кафедре клинической лабораторной диагностики НГИУВ – Филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России. Липидный спектр исследован на анализаторе

Сапфир 400 (Япония) с помощью наборов производства ЗАО «Вектор-Бест», г. Новосибирска. Для определения уровня общего холестерина сыворотки крови (ОХС) применяли ферментативный метод. Холестерин липопротеины высокой плотности (ХСЛПВП) и холестерин липопротеиды низкой плотности (ХСЛПНП) определялись прямым ферментативным колориметрическим методом. На основе этих показателей рассчитывался коэффициент атерогенности (КА) по формуле: $КА = ОХС - ХСЛПВП : ХСЛПВП$ [113]. Уровень триглицеридов (ТГ) определялся энзиматическим колориметрическим методом с помощью наборов производства ЗАО «Вектор-Бест», (Новосибирск).

Гиперхолестеринемией (ГХС) считали при уровне общего холестерина сыворотки выше 5,0 ммоль/л, гиперХСЛПНП – при уровне ХСЛПНП выше 3,0 ммоль/л, гипоХСЛПВП – ХСЛПВП ниже 1,0 ммоль/л, повышение коэффициента атерогенности – при уровне коэффициента атерогенности выше 3,0, гипертриглицеридемию – при уровне триглицеридов выше 1,7 ммоль/л [113, 108].

Методом иммуноферментного анализа определен уровень апопротеинов А1 и В. Определены концентрации гомоцистеина в сыворотке крови методом твердофазного конкурентного иммуноферментного анализа.

Исследованы уровни маркеров эндотелиальной дисфункции: оксида азота – методом иммуноферментного анализа, эндотелина-1 – методом иммуноферментного анализа, с использованием диагностических наборов фирмы Biomedica (Австрия), эндотелиальных молекул адгезии лейкоцитов (sVCAM-1) – методом иммуноферментного анализа с использованием диагностических наборов фирмы Bender Medsystems (Австрия), активность фактора Виллебранда – определяли с использованием формализированных донорских тромбоцитов [256, 24], набор фирмы «Технология-Стандарт» (г. Барнаул).

Проведена оценка перекисного окисления липидов и антиоксидантной активности сыворотки крови: общая окислительная способность, эндогенная

пероксидантная активность, общая антиоксидантная способность (фотометрическим методом), наборы фирмы LDN Labor Diagnostika Nord GmbH & Co. KG (Германия). Исследован уровень модифицированных (окисленных) ЛПНП (методом иммуноферментного анализа), наборы фирмы Biomedica (Австрия), уровень церулоплазмينا (иммунотурбидиметрическим методом), наборы фирмы «Sprinreact», Испания. Содержание белков острой фазы воспаления – гаптоглобина, α 1-антитрипсина, определяли иммунотурбидиметрическим методом на фотометре 5010 (Германия), наборы производства «Sprinreact», Испания; уровень высокочувствительного С-реактивного белка определяли иммунотурбидиметрическим методом, набор фирмы Human (Германия).

На проточном цитометре FC500 (Beckman Coulter, США) с помощью моноклональных антител (производитель конъюгатов антител Beckman Coulter) было изучено относительное и абсолютное количество CD_3^+ , CD_4^+ , CD_8^+ , CD_{20}^+ , CD_{16}^+ , рассчитан иммунорегуляторный индекс – соотношение CD_4^+ / CD_8^+ . Определена концентрация сывороточных иммуноглобулинов (Ig) А, М, G - иммунотурбидиметрическим методом на анализаторе Сапфир 400 (Япония), наборы фирмы Randox (Англия). Определялась фагоцитарная активность нейтрофилов с частицами латекса. Уровень циркулирующих иммунных комплексов определялся иммунотурбидиметрическим методом, набор фирмы ООО «Хема» (Россия).

Изучен уровень цитокинов (интерлейкинов – 1 β ; 2, 4, 6 и фактора некроза опухолей- α) методом твердофазного иммуноферментного анализа на анализаторе Multiskan EX с использованием наборов «Вектор Бест» (Новосибирск).

Забор крови проводился утром, натощак, а для определения уровня цитокинов, иммунного статуса и белков острой фазы только при исключении острых и хронических очагов инфекции.

Методы исследования гемостаза.

Исследование показателей гемостаза проводили после получения согласия на забор крови, отмены за трое суток лекарственной терапии и физиопроцедур [104].

Кровь брали утром натощак из локтевой вены силиконированными иглами в силиконированные пробирки с антикоагулянтом (3,8% раствором цитрата натрия) в соотношении 1 : 9 и сразу доставляли в лабораторию гемостаза НИИ КППЗ.

Определяли концентрацию фибриногена в г/л (по Клауссу), протромбиновое время – по А.Л. Quick с расчетом протромбинового отношения [22, 91], XII-калликреин-зависимый фибринолиз (XII-КЗФ, мин) изучали по Г.Ф. Еремину, А.П. Архипову, индексу резерва плазминогена (ИРП, %) [24, 162], наборы фирм «Технология-Стандарт», г. Барнаул и «Ренам», г. Москва. Концентрацию в плазме растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК, мг%) определяли турбидиметрическим методом [150], (наборы фирмы Siemens, Германия).

2.6 Определение конституционально-морфологических признаков и антигенов групп крови

Для изучения возможной связи конституционально-морфологических признаков и антигенов групп крови с предрасположенностью к атеросклерозу у больных с пылевой патологией органов дыхания было обследовано 493 человека с ранее диагностированной патологией легких (296 больных хроническим пылевым бронхитом, 152 больных антракосиликозом, 45 – больных ХОБЛ) и 217 шахтеров без ППЛ (контрольная группа). Эти группы горнорабочих статистически не различались между собой по возрасту и стажу работы в пылевых условиях.

Использовались антропометрические измерительные инструменты: стандартный ростомер и большой толстотный циркуль (производства г. Красноярска).

Определяли рост в положении стоя, поперечный диаметр грудной клетки на уровне среднегрудинной точки, находящейся в плоскости края IV грудинно-реберного сочленения по средней сагиттальной линии, в месте наибольшего выступания боковых частей ребер в промежуточной фазе между вдохом и выдохом, а также плечевой (между двумя верхними плечевыми точками в области середины внешнего края акромиального отростка) и тазовый (между двумя подвздошно-гребешковыми точками на наиболее выступающей в сторону части гребней подвздошной кости) диаметры.

По полученным данным оценивали конституционально-морфологический тип по Рису-Айзенку, определяющийся по формуле (индекс Риса-Айзенка) = длина тела \times 100 : поперечный диаметр грудной клетки \times 6.

Для точной оценки соматотипа рассчитывали границы данного КМТ с помощью формулы $M \pm 0,6\sigma$, где M – среднее арифметическое значение индекса Риса-Айзенка, σ – среднее квадратичное отклонение индекса [167].

Определяли эти границы вначале по контрольной группе: установлено, что гиперстенический КМТ должен диагностироваться при индексе менее 91,9, астенический – более 102,3, нормостенический – при промежуточных значениях индекса.

Индекс Тэннера (степень соматической половой дифференциации) рассчитывался по формуле: плечевой диаметр \times 3 – тазовый диаметр [246, 178]. Границы этого КМТ для каждого из шахтеров определялись также по контрольной группе, аналогично определению границ для индекса Риса-Айзенка. Гинекоморфный КМТ определяли при индексе Тэннера менее 85,1, андроморфный – более 91,2, мезоморфный – при промежуточных значениях индекса.

Определение антигенов групп крови систем АВО, Rh, MN проводилось методом агглютинации на плоскости поликлональными цоликлонами [200].

2.7 Методика прогнозирования риска развития атеросклероза у шахтеров

Для разработки системы прогнозирования риска развития атеросклероза мы провели оценку известных факторов риска, профессиональных вредностей, типов конституции, групп крови у рабочих с профессиональной пылевой патологией легких, затем провели анализ их частоты у лиц с выявленным атеросклерозом и без атеросклероза; на основе наиболее информативных маркеров создали систему прогнозирования.

При разработке системы атеросклероза мы применяли метод Байеса для независимых признаков с последовательным анализом Вальда, который заключается в определении прогностических коэффициентов (ПК) по формуле $ПК = 10 \lg (P_1/P_2)$, где P_1 – частота (в процентах) изучаемого признака у рабочих, имеющих атеросклероз, P_2 – его частота у рабочих без атеросклероза, с последующей коррекцией с помощью поправочного коэффициента [67, 141].

ПК с положительным значением увеличивает вероятность возникновения атеросклероза у обследуемого, с отрицательным – уменьшает. Информативность ПК возрастает с увеличением его абсолютного значения. Значимые признаки сводятся в общую прогностическую таблицу.

При работе с таблицей складываются все ПК с учетом знака. При итоговой сумме (+) 6 баллов и более прогнозируется предрасположенность к развитию атеросклероза для конкретного рабочего, при сумме менее (-) 6 баллов – устойчивость к его возникновению. Результаты тестирования позволяют из работающих в неблагоприятных производственных условиях труда сформировать группы повышенного риска возникновения атеросклероза для последующей его первичной профилактики.

2.8 Методика исследования отдельных звеньев патогенеза экспериментального антракосиликоза

Для решения поставленных задач нами проведено экспериментальное исследование на 420 взрослых белых нелинейных крысах-самцах массой 200-220 г. (280 животных опытной группы и 140 – контрольной группы).

Затравка животных угольно-породной пылью (УПП) проводилась в пылевых камерах цилиндрической формы объемом 130 литров, имеющих отверстия для подачи пыли, отбора проб и отсоса воздуха. В камере есть вентилятор, скорость вращения которого регулируется для равномерного распределения пыли. В качестве воздуходувок использовались стационарно закрепленные компрессоры. Отсос воздуха из камеры проводился со скоростью 50 л/мин. «Патроны-домики» с крысами устанавливались в стенки камер так, чтобы внутри камеры находилась только морда животного. Контрольные животные находились в равной по объему камере, в ней поддерживали такой же режим температуры и воздухообмена, но без запыления угольно-породной пылью.

Затравливание животных опытной группы проводилось 5 раз в неделю по 4 часа угольно-породной пылью угля марки газово-жирный с размером пылевых частиц 5 микрон в средней концентрации 50 мг/м³. Запыление проводили в прерывистом режиме: чередовали шесть 20-минутных периодов подачи воздуха с УПП и шесть 20-минутных перерывов с подачей чистого воздуха. Это позволяло максимально приблизить условия эксперимента к реальным производственным условиям в угольных шахтах, для которых характерны прерывистость процесса и наличие в воздухе рабочей зоны угольно-породной пыли в концентрациях, значительно превышающих ПДК (Захаренков В.В. с соавт., патент РФ № 2534872 от 07.10.2014 г. «Способ моделирования антракосиликоза; Горохова Л.Г. с соавт., патент РФ № № 2546096 от 27.02.2015 г. «Способ затравки лабораторных животных пылью промышленного происхождения для моделирования силикоза»).

Основные показатели, характеризующие поступление пылевых частиц в организм и их задержку в органах дыхания – это концентрация её в ингалируемом воздухе, время её воздействия, размеры частиц, их плотность, растворимость, объем запыления в зависимости от тяжести труда, а также индивидуальная чувствительность организма [90].

По данным исследования воздуха рабочей зоны основных рабочих мест в шахтах г. Новокузнецка, концентрация УПП в воздухе не соответствует ГН 2.2.5.1313-03 «Предельно-допустимые концентрации вредных веществ в воздухе рабочей зоны» и наблюдается превышение ПДК от 10 до 86 раз, при ПДК от 2,0 до 10,0 мг/м³ [89].

В связи с этим для проведения экспериментальных исследований использованы концентрации пыли, варьировавшиеся от 20 до 90 мг/м³ в зависимости от периода запыления, в среднем – около 50 мг/м³.

По данным литературы наиболее агрессивными являются пылевые частицы размером 0,5 - 5 мкм, проникающие в глубокие отделы бронхолегочной системы [168, 57]. Изучение дисперсного состава пыли выявило, что в шахтах, добывающих газовые и жирные угли, содержание частиц пыли размером до 5 микрон составляет около 80 процентов от общей массы. А.Г. Кутихин и соавт. [140] отмечают, что исследования о влиянии экспозиции с малым аэродинамическим диаметром пыли (менее 1,0 мкм) важны для оценки риска развития не только профессиональных заболеваний легких, но и сердечно-сосудистой патологии, так как частицы с настолько малым аэродинамическим диаметром способны проникать в системный кровоток. В связи с выше изложенным, мы использовали угольную пыль, состоящую из частиц 5 и менее микрон.

Лабораторные исследования. Определяли содержание в крови гаптоглобина иммунотурбидиметрическим методом на фотометре 5010 (Германия), с помощью наборов «Haptoglobin» производства «Sprinreact», (Испания), концентрацию церулоплазмينا (ЦП, наборы «Ceruloplasmin» производства «Sprinreact», Испания), уровень сывороточных

иммуноглобулинов А, G, М с использованием наборов фирмы PLIVA – Lachema (Чехия). Уровень сывороточных цитокинов: TNF- α , IFN- γ , IL-1 β , 2, 4, 6, 8, 10 определяли на анализаторе Multiskan EX методом иммуноферментного анализа с использованием наборов «Вектор Бест» (Новосибирск). Энзиматическим колориметрическим методом на фотометре 5010 (Германия) определяли содержание общего холестерина (ХС), липопротеинов низкой плотности (ХСЛПНП), липопротеинов высокой плотности (ХСЛПВП) и триглицеридов с помощью соответствующих наборов фирмы «Ольвекс – Диагностикум» (Россия).

Гистологическому исследованию подвергались ткани легких, бронхов, головного мозга и сердца. Для фиксации тканей применялся нейтральный 10 % формалин, проводка в аппарате автогистолог АТ – 4 М.

При гистологическом исследовании применялись базовые окраски гематоксилин - эозин, Ван – Гизон (пикрофуксин), а также специфическая окраска на эластику, для выявления начальных фибропластических изменений в тканях, сосудистых изменений и завершающих пневмосклеротических проявлений. Микроскопирование гистологических препаратов проводилось с помощью микроскопа «микрос-МС-200» (Австрия) при увеличении окуляра 10 + 18 и объектива 25, 40 и 100 с водной и масляной иммерсией.

2.9 Методы статистической обработки

Статистическая обработка данных проведена с использованием пакетов программ «EXCEL» и «STATISTICA». Использовали методы вариационной статистики с расчетом средних величин ($M \pm m$), критерий Стьюдента, непараметрические критерии Манна-Уитни, Вилкоксона и χ^2 , достоверными считали различия при $p < 0,05$ [67, 226, 61, 81]. При сравнении более 2-х групп по t-критерию Стьюдента, использовалась поправка Бонферони для множественных рядов. При малом количестве обследованных и определении χ^2 использовалась поправка Йейтса.

О силе ассоциации между изучаемыми факторами судили по критерию относительного риска Вульфа (ОР) [282, 128]. Относительный риск показывает, во сколько раз чаще прогнозируемое заболевание развивается у лиц с наличием определенного признака по сравнению с лицами без данного признака. Величина ОР (RR) вычисляется по формуле:

$$ОР (RR) = \frac{f_n(1-f_k)}{f_k(1-f_n)}, \text{ где}$$

f_n – фракция обладателей определенного признака среди рабочих основной группы, f_k – фракция обладателей этого же признака среди лиц контрольной группы.

ОР более единицы свидетельствует о положительной ассоциативной связи признаков, при величине более двух – считается значимым (при условии $\chi^2 \geq 3,841$). Показатели $\chi^2 \geq 3,841$ и ОР <1 указывают на резистентность обладателя данного фактора к изучаемой патологии.

Рассчитывалась этиологическая доля (etiological fraction) – EF, или снижение относительного риска (COP) по формуле, предложенной комитетом экспертов ВОЗ:

$$EF (COP) = \frac{RR-1}{RR} \times 100\%.$$

EF (COP) – отражает удельный вес (долю) тех случаев болезни в группе риска, которые могли бы быть предотвращены при отсутствии влияния фактора риска.

Согласно руководства Р 2.2.1766-03 «Руководство по оценке профессионального риска для здоровья работников. Организационно-методические основы, принципы и критерии оценки» (2004) можно оценить степень причинно-следственной связи нарушений здоровья с работой (таблица 4).

Таблица 4

Оценка степени причинно-следственной связи нарушений здоровья с работой (по данным эпидемиологических исследований)

$0 < RR \leq 1$	$1 < RR \leq 1,5$	$1,5 < RR \leq 2$	$2 < RR \leq 3,2$	$3,2 < RR \leq 5$	$RR > 5$
EF = 0	EF < 33 %	EF = 33 - 50 %	EF = 51 - 66 %	EF = 67 - 80 %	EF = 81 - 100 %
Нулевая	Малая	Средняя	Высокая	Очень высокая	Почти полная
Общие заболевания		Профессионально обусловленные заболевания			Профессиональные заболевания

Для определения степени взаимосвязи изучаемых параметров проводился корреляционный анализ. В своем исследовании для выявления взаимосвязи между основными факторами риска и отдельными звеньями патогенеза атеросклероза, мы использовали коэффициент корреляции (КК) Пирсона, который отражает силу и выраженность линейной связи между двумя случайными величинами. Для оценки статистической значимости корреляционной связи рассчитывали t-критерий, определяющий достоверность взаимосвязи между показателями с учетом выборки.

На проведение клинических и экспериментальных исследований было получено разрешение биоэтического комитета НИИ КППЗ (протокол № 3 от 20 мая 2008 г.).

Обследование пациентов соответствовало этическим стандартам биоэтического комитета НИИ КППЗ, разработанным в соответствии с Хельсинской декларацией Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2013 г. и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом Минздрава РФ № 266 от 19.06.2003. Все обследованные лица дали информированное согласие на участие в исследовании.

Экспериментальное исследование выполнено на экспериментальных крысах в соответствии с международными правилами Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и иных целей «Guide for the Care and Use animals» (Страсбург, 1986), «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных» (приложение к приказу МЗ N 755 от 12.08.1977; приказ N 1179 от 10.10.83) и «Правилами лабораторной практики» (Приказ Минздравсоцразвития России от 23.08.2010 г. N 708н).

ГЛАВА 3 ЧАСТОТА И КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ АТЕРОСКЛЕРОЗА У ШАХТЕРОВ С ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ ПЫЛЕВОЙ ПАТОЛОГИЕЙ ЛЕГКИХ

3.1 Частота и клинические проявления атеросклероза у шахтеров с профессиональной пылевой патологией легких

Для изучения частоты и клинических проявлений атеросклероза был сделан анализ заболеваемости у 987 работников шахт юга Кузбасса, имеющих ППЛ (714 человек с ХПБ, 187 – с АС, 86 человек с ХОБЛ), 217 шахтеров, длительно работающих во вредных условиях труда без патологии легких и без профессиональных заболеваний (контрольная группа); 135 лиц, никогда не работавших во вредных условиях труда и без патологии легких (неэкспонированная группа).

При обследовании выявлено, что у шахтеров с пылевой патологией легких (ППЛ) атеросклероз встречался у 805 из 987 человек (81,56 %), чаще чем в контрольной группе – у 95 из 217 человек (43,78 %) ($\chi^2=134,54$, $p<0,001$, $OR=1,86$, 95% ДИ=1,6-2,17, $EF=46,24\%$) и чем в неэкспонированной группе – у 47 из 135 человек (34,81 %) ($\chi^2=142,01$, $p<0,001$, $OR=2,34$, 95% ДИ=1,85-2,95, $EF=57,26\%$) (рисунок 2).



Рисунок 2 – Частота атеросклероза у шахтеров с пылевой патологией легких

Более детальный анализ показал, что у 160 больных ППЛ есть сопутствующее профессиональное заболевание – вибрационная болезнь (ВБ), которая по данным ряда авторов может способствовать развитию атеросклероза [258, 60].

Оценка распространенности атеросклероза показала (рисунок 3), что у больных с сочетанием ППЛ и ВБ атеросклероз встречался чаще – у 146 из 160 человек (91,25 %), чем у больных с ППЛ без ВБ – у 659 из 827 человек (79,69 %) ($\chi^2=11,92$, $p<0,001$, $OR=1,15$, $95\% \text{ ДИ}=1,08-1,22$, $EF=13,04\%$). В дальнейшем больные ППЛ с сопутствующей вибрационной болезнью были исключены из исследования и анализ частоты атеросклероза проводился только у шахтеров с ППЛ без ВБ (827 человек).

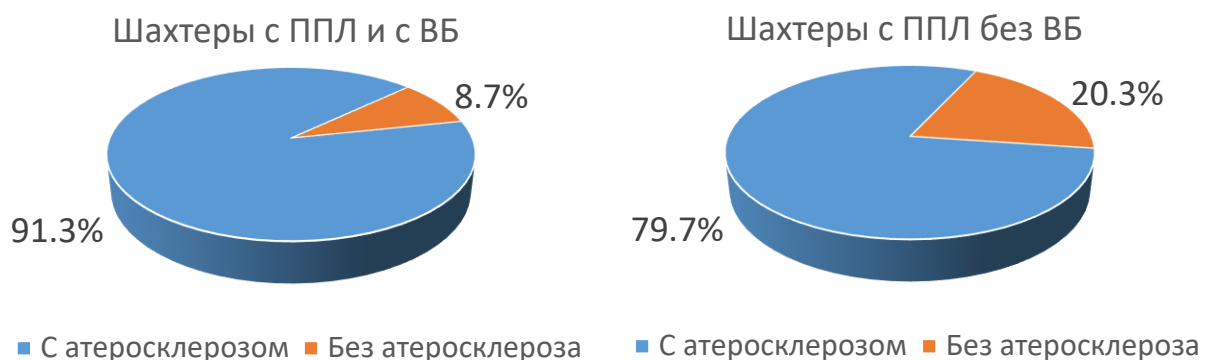


Рисунок 3 – Частота атеросклероза у больных с пылевой патологией легких в сочетании с ВБ и без ВБ

Оказалось, что у шахтеров с ППЛ без ВБ атеросклероз встречался также чаще – у 659 из 827 человек (79,69 %), чем в контрольной группе – у 95 из 217 человек (43,78 %) ($\chi^2=110,47$, $p<0,001$, $OR=1,82$, 95% ДИ=1,56-2,12, $EF=45,05\%$) и в неэкспонированная группе – у 47 из 135 человек (34,81 %) ($\chi^2=119,65$, $p<0,001$, $OR=2,29$, 95% ДИ=1,81-2,89, $EF=56,33\%$), (рисунок 4).

Был проведен анализ частоты атеросклероза при отдельных нозологических формах у больных ППЛ (без ВБ): хроническом профессиональном бронхите – 585 человек, антракосиликозе – 164 человека и хронической обструктивной болезни легких – 78 человек.

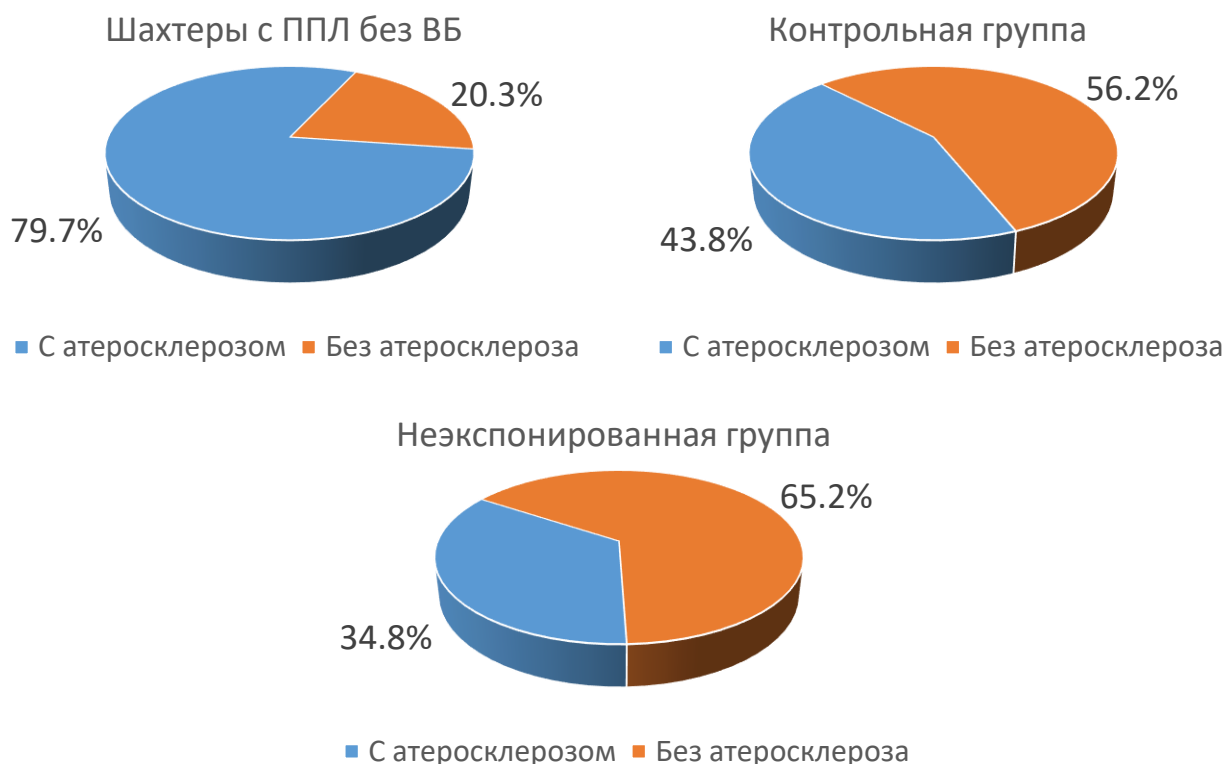


Рисунок 4 – Частота атеросклероза у шахтеров с пылевой патологией легких без ВБ

Выявлено, что как у шахтеров с ХПБ, так и у шахтеров с АС и у шахтеров с ХОБЛ атеросклероз встречался чаще, чем в контрольной группе (таблица 5), соответственно: при ХПБ ($\chi^2=92,42$, $p<0,001$, ОР=1,8, 95% ДИ=1,54-2,1, EF=44,44%), при АС ($\chi^2=54,13$, $p<0,001$, ОР=1,85, 95% ДИ=1,56-2,19, EF=45,95%) при ХОБЛ ($\chi^2=33,82$, $p<0,001$, ОР=1,87, 95% ДИ=1,56-2,25, EF=46,52).

Отмечено, что у шахтеров с ХПБ, с АС и с ХОБЛ атеросклероз встречался также чаще, чем в неэкспонированной группе (таблица 5), соответственно: при ХПБ ($\chi^2=103,25$, $p<0,001$, ОР=2,27, 95% ДИ=1,8-2,87, EF=55,95%), при АС ($\chi^2=66,20$, $p<0,001$, ОР=2,33, 95% ДИ=1,83-2,97, EF=57,08%), при ХОБЛ ($\chi^2=44,20$, $p<0,001$, ОР=2,36, 95% ДИ=1,83-3,04, EF=57,63%).

У шахтеров с разными нозологическими формами ППЛ (ХБ, АС и ХОБЛ) разница в частоте атеросклероза статистически незначима ($p > 0,05$), (таблица 5).

Таблица 5

Частота атеросклероза у шахтеров с ХПБ, АС и ХОБЛ

Группы	Количество больных атеросклерозом	
	Абс.	%
Шахтеры с ХПБ n=585	462	78,97***,^^^
Шахтеры с АС n=164	133	81,1***,^^^
Шахтеры с ХОБЛ n=78	64	82,05***,^^^
Контрольная группа, n=217	95	43,78
Неэкспонированная группа, n= 135	47	34,81

Примечания: n – количество обследованных;

*, **, *** – значимые различия частоты атеросклероза ($p < 0,05$, $p < 0,01$, $p < 0,001$) в сравнении с контрольной группой;

^, ^^, ^^^ – значимые различия частоты атеросклероза ($p < 0,05$, $p < 0,01$, $p < 0,001$) в сравнении с неэкспонированной группой.

Учитывая, что одним из важнейших факторов риска атеросклероза является увеличение возраста, был проведен анализ заболеваемости в разных возрастных группах (рисунок 5). Оказалось, что в возрастной группе 40 – 44 лет у шахтеров больных ППЛ атеросклероз встречался у 145 из 229 человек (63,32 %), чаще чем в контрольной группе – у 19 из 58 человек (32,76 %) ($\chi^2=17,65$, $p < 0,001$, $OR=1,93$, $95\% \text{ ДИ}=1,32-2,83$, $EF=48,19\%$) и в

неэкспонированной группе – у 10 человек (21,28 %) ($\chi^2=28,01$, $p<0,001$, $OR=2,98$, 95% ДИ=1,7-5,21, EF=66,44%), (рисунок 5). Разница частоты атеросклероза в контрольной группе и в неэкспонированной группе статистически незначима ($\chi^2=1,71$, $p>0,1$, $OR=1,54$, ДИ=0,79-2,99, EF=35,06%).

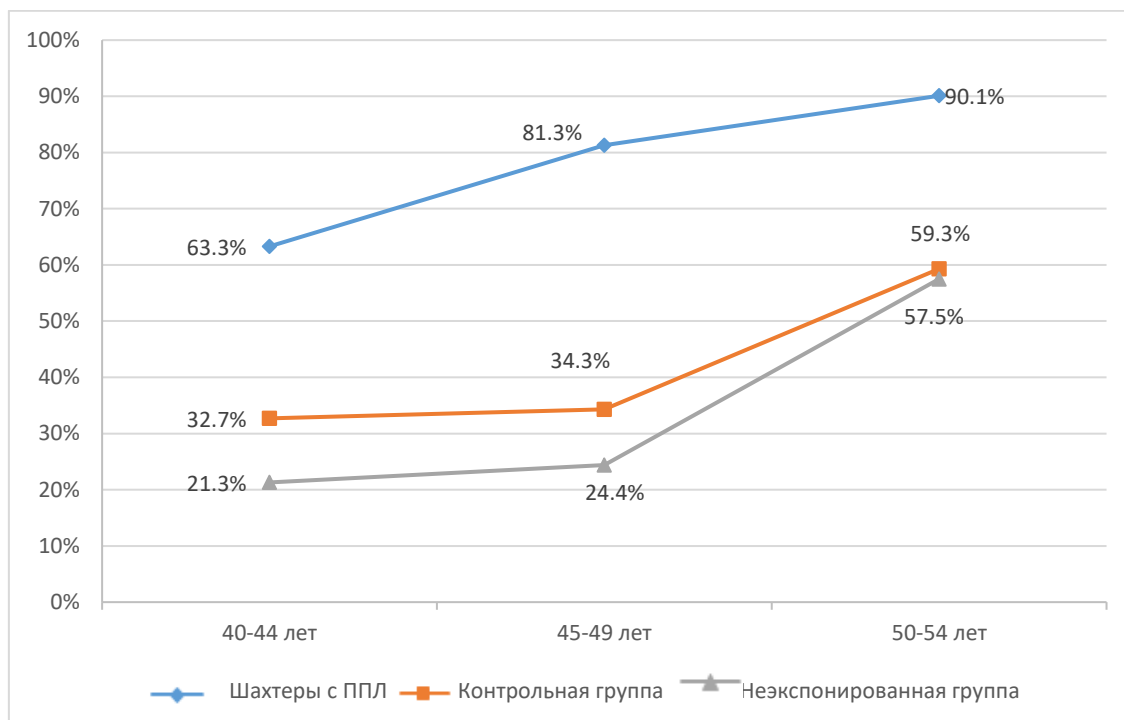


Рисунок 5 – Частота атеросклероза в различных возрастных группах у шахтеров с пылевой патологией легких

И в возрастной группе 45 – 49 лет у шахтеров с ППЛ атеросклероз встречался чаще – у 231 из 284 человек (81,34 %), чем в контрольной группе – у 25 из 73 человек (34,25 %) ($\chi^2=63,48$, $p<0,001$, $OR=2,38$, 95% ДИ=1,72-3,29, EF=57,98%) и неэкспонированной группе – у 10 из 41 человека (24,39 %) ($\chi^2=60,62$, $p<0,001$, $OR=3,33$, 95% ДИ=1,94-5,72, EF=69,97%), (рисунок 5). Разница частоты атеросклероза в контрольной группе и в неэкспонированной группе статистически незначима ($\chi^2=1,20$, $p>0,1$, $OR=1,4$, ДИ=0,75-2,62, EF=28,57%).

В возрастной группе 50 – 54 лет у больных ППЛ атеросклероз также встречался чаще – у 283 из 314 человек (90,13 %) по сравнению с контрольной

группой – у 51 из 86 человек (59,3 %) ($\chi^2=46,56$, $p<0,001$, 95% ДИ=1,52, 95% ДИ=1,27-1,82, EF=34,21%) и с неэкспонированной группой – у 27 из 47 человек (57,5%) ($\chi^2=33,30$, $p<0,001$, OR=1,57, 95% ДИ=1,22-2,01, EF=36,31%), (рисунок 5). Разница частоты атеросклероза в контрольной группе и в неэкспонированной группе статистически незначима ($\chi^2=0,04$, $p>0,1$, OR=1,03, ДИ=0,76-1,39, EF=2,91%).

Таким образом, у шахтеров с ППЛ атеросклероз встречается чаще и развивается раньше, чем в контрольной и неэкспонированной группах.

При оценке частоты атеросклероза в зависимости от возраста у шахтеров с разными нозологическими формами ППЛ оказалось, что у больных ХПБ, АС и ХОБЛ атеросклероз встречался чаще, чем в контрольной и неэкспонированной группах во всех возрастных группах (таблица 6).

Таблица 6

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

Неэкспони- рованная 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 ($p < 0,05$, $p < 0,01$, $p < 0,001$) в сравнении с контрольной группой;

^, ^^, ^^^ – значимые различия частоты атеросклероза ($p < 0,05$, $p < 0,01$, $p < 0,001$) в сравнении с неэкспонированной группой.

Так в возрасте 40-44 лет у шахтеров с ХПБ атеросклероз встречался чаще, чем в контрольной группе ($\chi^2=16,75$, $p < 0,001$, ОР=1,94, 95% ДИ=1,32-2,85, EF=48,45%) и в неэкспонированной группе ($\chi^2=26,73$, $p < 0,001$, ОР=2,98, 95% ДИ =1,7-5,22, EF=66,44%). У шахтеров с АС атеросклероз встречался также чаще, чем в контрольной группе ($\chi^2=7,43$, $p < 0,01$, ОР=1,91, 95% ДИ=1,21-3,01, EF=47,64%) и в неэкспонированной группе ($\chi^2=13,74$, $p < 0,001$, ОР=2,94, 95% ДИ=1,59-5,42, EF=65,99%). И у шахтеров с ХОБЛ атеросклероз встречался чаще (у 63,16%), чем в контрольной группе ($\chi^2=4,35$, $p < 0,05$, ОР=1,93, 95% ДИ=1,17-3,19, EF=48,19%) и в неэкспонированной группе ($\chi^2=8,92$, $p < 0,005$, ОР=2,97, 95% ДИ=1,55-5,68, EF=66,33%).

В возрасте 45-49 лет у шахтеров с ХПБ атеросклероз встречался чаще, чем в контрольной группе ($\chi^2=52,74$, $p < 0,001$, ОР=2,36, 95% ДИ=1,7-3,27, EF=57,63%) и в неэкспонированной группе ($\chi^2=52,21$, $p < 0,001$, ОР=3,32, 95% ДИ=1,93-5,72, EF=69,88%). У шахтеров с АС атеросклероз встречался также чаще, чем в контрольной группе ($\chi^2=31,29$, $p < 0,001$, ОР=2,38, 95% ДИ=1,7-3,34, EF=57,98%) и в неэкспонированной группе ($\chi^2=34,06$, $p < 0,001$, ОР=3,34, 95% ДИ И=1,92-5,8, EF=70,06%). И у шахтеров с ХОБЛ атеросклероз встречался чаще, чем в контрольной группе ($\chi^2=20,51$, $p < 0,001$, ОР=2,43, 95% ДИ=1,7-3,47, EF=58,85%) и в неэкспонированной группе ($\chi^2=24,08$, $p < 0,001$, ОР=3,42, 95% ДИ=1,95-6, EF=70,76%).

В возрасте 50-54 лет у шахтеров с ХПБ атеросклероз встречался чаще, чем в контрольной группе ($\chi^2=37,92$, $p<0,001$, $OR=1,52$, 95% ДИ=1,27-1,82, $EF=34,21\%$) и в неэкспонированной группе ($\chi^2=28,20$, $p<0,001$, $OR=1,57$, 95% ДИ=1,22-2,02, $EF=36,31\%$). У шахтеров с АС атеросклероз встречался также чаще, чем в контрольной группе ($\chi^2=17,30$, $p<0,001$, $OR=1,51$, 95% ДИ=1,24-1,83, $EF=33,77\%$) и в неэкспонированной группе ($\chi^2=15,75$, $p<0,001$, $OR=1,56$, 95% ДИ=1,2-2,02, $EF=35,9\%$). И у шахтеров с ХОБЛ атеросклероз встречался чаще, чем в контрольной группе ($\chi^2=9,93$, $p<0,001$, $OR=1,57$, 95% ДИ=1,28-1,92, $EF=36,31\%$) и в неэкспонированной группе ($\chi^2=9,41$, $p<0,001$, $OR=1,62$, 95% ДИ=1,24-2,11, $EF=38,27\%$).

Частота атеросклероза у больных ХБ, АС и ХОБЛ близка по значениям и разница статистически незначима во всех возрастных группах (таблица 6).

Учитывая близкие значения частоты атеросклероза у больных ХПБ, АС и ХОБЛ, в том числе в разных возрастных группах, в дальнейшем анализ распространенности атеросклероза различной локализации проводился в целом по группе шахтеров с ППЛ.

Диагноз ИБС установлен у 208 шахтеров с ППЛ: 164 человека страдали стенокардией, преимущественно II функционального класса (19,83 %), 24 человека перенесли инфаркт миокарда (2,9 %), у 6 человек выявлены нарушения ритма сердца (НРС): у 2-х человек – постоянная форма мерцания предсердий и у 4-х человек –желудочковая экстрасистолия, у 14 человек (1,69 %) диагностирована безболевая ишемия миокарда (таблица 7).

Оценка частоты и структуры ИБС показала (таблица 7), что у шахтеров с пылевой патологией легких ИБС встречалась в 2,9 раза чаще, чем в контрольной группе ($\chi^2=27,16$, $p<0,001$, $OR=2,87$, 95% ДИ=1,84-4,48, $EF=65,16\%$) и в 4,8 раза чаще, чем в неэкспонированной группе ($\chi^2=26,66$, $p<0,001$, $OR=4,85$, 95% ДИ=2,34-10,07, $EF=79,38\%$).

Частота и структура ИБС у шахтеров с пылевой патологией легких

Группы	Структура ИБС									
	Стенокардия		ИМ		НРС		БИМ		Всего ИБС	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Шахтеры с ППЛ n= 827	164	19,83 *** ^^^	24	2,9	6	0,73	14	1,69	208	25,15 *** ^^^
Контроль- ная группа, n=217	12	5,53	1	0,46	1	0,46	5	2,3	19	8,76
Неэкспони- рованная группа, n=135	2	1,48	3	2,22	1	0,74	1	0,7	7	5,19

Примечания: n – количество обследованных;

*, **, *** – значимые различия частоты атеросклероза ($p < 0,05$, $p < 0,01$, $p < 0,001$) в сравнении с контрольной группой;

^, ^^, ^^^ – значимые различия частоты атеросклероза ($p < 0,05$, $p < 0,01$, $p < 0,001$) в сравнении с неэкспонированной группой.

Увеличение частоты шахтеров с ППЛ в сочетании с ИБС произошло за счет большего количества больных со стенокардией (в основном 2 функционального класса), которая у шахтеров с ППЛ встречалась в 3,5 раза чаще, чем в контрольной группе ($\chi^2=25,08$, $p < 0,001$, ОР=3,59, 95% ДИ=2,04-6,33, EF=72,14%) и в 13 раз чаще, чем в неэкспонированной группе ($\chi^2=27,37$, $p < 0,001$, ОР=13,39, 95% ДИ=3,36-53,35, EF=92,53%). В тоже время статистически значимой разницы по распространенности ИМ, НРС и БИМ не было выявлено (таблица 7).

Анализ распространенности ИБС в разных возрастных группах показал, что у шахтеров с ППЛ в возрастной группе 40-44 года ИБС встречалась чаще, чем в неэкспонированной группе ($\chi^2=3,44$, $p < 0,05$, ОР=5,95, 95% ДИ=0,83-

42,61, EF=83,19%), а с контрольной группой статистически значимой разницы не выявлено (таблица 8). В возрасте 45-49 лет ИБС встречалась в 4 раза чаще, чем в контрольной группе ($\chi^2=11,29$, $p<0,001$, OR=4,18, 95% ДИ=1,57-11,1, EF=76,08%) и в 9 раз чаще, чем в неэкспонированной группе ($\chi^2=8,01$, $p<0,005$, OR=9,38, 95% ДИ=1,34-65,78, EF=89,34%). У шахтеров с ППЛ в возрасте 50-54 лет ИБС также встречалась чаще, чем в контрольной группе ($\chi^2=17,38$, $p<0,001$, OR=2,84, 95% ДИ=1,6-5,03, EF=64,79%) и в неэкспонированной группе ($\chi^2=12,19$, $p<0,001$, OR=3,41, 95% ДИ=1,47-7,91, EF=70,67%).

Таблица 8

Возрастные различия частоты ИБС у шахтеров с пылевой патологией легких, в контрольной и неэкспонированной группах

Группы	Количество больных ИБС							
	40-44 лет		45-49 лет		50-54 лет		Всего	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Шахтеры с ППЛ	29 n=229	12,66 ^	65 n=284	22,89 *** ^^	114 n=314	36,31 *** ^^^	208 n=827	25,15
Контрольная группа	4 n=58	6,9	4 n=73	5,48	11 n=86	12,79	19 n=217	8,76
Неэкспонированная группа	1 n=47	2,13	1 n=41	2,44	5 n=47	10,64	7 n=135	5,19

Примечания: n – количество обследованных;

*, **, *** – значимые различия частоты атеросклероза ($p<0,05$, $p<0,01$, $p<0,001$) в сравнении с контрольной группой;

^, ^^, ^^ – значимые различия частоты атеросклероза ($p<0,05$, $p<0,01$, $p<0,001$) в сравнении с неэкспонированной группой.

Изучение распространенности атеросклероза экстракраниальных артерий показало, что у шахтеров с ППЛ атеросклероз данной локализации встречается

чаще, чем в контрольной группе ($\chi^2=40,03$, $p<0,001$, $OR=2,26$, 95% ДИ=1,69-3,02, $EF=55,75\%$) и в неэкспонированной группе ($\chi^2=37,70$, $p<0,001$, $OR=2,96$, 95% ДИ =1,94-4,53, $EF=66,22\%$), (таблица 9).

Таблица 9

Возрастные различия частоты атеросклероза экстракраниальных артерий у шахтеров с пылевой патологией легких, в контрольной и неэкспонированной группах

Группы	Количество больных атеросклерозом экстракраниальных артерий							
	40-44 лет		45-49 лет		50-54 лет		Всего	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Шахтеры с ППЛ	61 n=229	26,64 ** ^	109 n=284	38,38 *** ^^^	175 n=314	55,73 *** ^^^	345 n=827	41,72 *** ^^^
Контрольная группа	4 n=58	6,9	8 n=73	10,96	28 n=86	32,56	40 n=217	18,43
Неэкспонированная группа	5 n=47	10,64	4 n=41	9,76	10 n=47	21,28	19 n=135	14,07

Примечания: n – количество обследованных;

*, **, *** – значимые различия частоты атеросклероза ($p<0,05$, $p<0,01$, $p<0,001$) в сравнении с контрольной группой;

^, ^^, ^^ – значимые различия частоты атеросклероза ($p<0,05$, $p<0,01$, $p<0,001$) в сравнении с неэкспонированной группой.

При этом у шахтеров с ППЛ атеросклероз экстракраниальных артерий встречался чаще, чем в контроле во всех возрастных группах (таблица 9). В возрасте 40-44 лет у шахтеров с ППЛ атеросклероз данной локализации встречается чаще, чем в контрольной группе ($\chi^2=10,29$, $p<0,005$, $OR=3,86$, 95%

ДИ=1,46-10,18, EF=74,09%) и в неэкспонированной группе ($\chi^2=5,49$, $p<0,05$, OR=2,5, 95% ДИ=1,06-5,88, EF=60%). В возрасте 45-49 лет у шахтеров с ППЛ атеросклероз экстракраниальных артерий также встречается чаще, чем в контрольной группе ($\chi^2=19,82$, $p<0,001$, OR=3,5, 95% ДИ=1,79-6,84, EF=71,43%) и в неэкспонированной группе ($\chi^2=12,94$, $p<0,001$, OR=3,93, 95% ДИ =1,53-10,09, EF=74,55%). И в возрасте 50-54 лет атеросклероз экстракраниальных артерий у шахтеров с ППЛ встречается также чаще, чем в контрольной группе ($\chi^2=14,51$, $p<0,001$, OR=1,71, 95% ДИ=1,24-2,35, EF=41,52%) и в неэкспонированной группе ($\chi^2=19,43$, $p<0,001$, OR=2,62, 95% ДИ=1,5-4,58, EF=61,83%).

Оценка распространенности атеросклероза периферических артерий показала, что у шахтеров с ППЛ атеросклероз данной локализации встречается чаще, чем в контрольной группе ($\chi^2=44,54$, $p<0,001$, OR=1,66, 95% ДИ=1,39-1,98, EF=39,76%) и в неэкспонированной группе ($\chi^2=101,53$, $p<0,001$, OR=3,72, 95% ДИ=2,55-5,42, EF=73,12%), (таблица 10).

Таблица 10

Возрастные различия частоты атеросклероза периферических артерий у шахтеров с пылевой патологией легких, в контрольной и неэкспонированной группах

Группы	Количество больных атеросклерозом периферических артерий							
	40-44 лет		45-49 лет		50-54 лет		Всего	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Шахтеры с ППЛ	108 n=229	47,16 ** ^^^	190 n=284	66,9 *** ^^^	226 n=314	71,97 ** ^^^	524 n=827	63,36 *** ^^^
Контрольная группа	14 n=58	24,14	21 n=73	28,77	48 n=86	55,81	83 n=217	38,25

Неэкспони- рованная группа	6 n=47	12,77	4 n=41	9,76	13 n=47	27,66	23 n=135	17,04
----------------------------------	-----------	-------	-----------	------	------------	-------	-------------	-------

Примечания: n – количество обследованных;

*, **, *** – значимые различия частоты атеросклероза ($p < 0,05$, $p < 0,01$, $p < 0,001$) в сравнении с контрольной группой;

^, ^^, ^^^ – значимые различия частоты атеросклероза ($p < 0,05$, $p < 0,01$, $p < 0,001$) в сравнении с неэкспонированной группой.

При этом, во всех возрастных группах атеросклероз периферических артерий встречался у шахтеров с ППЛ также чаще, чем в контрольной и неэкспонированной группах (таблица 10). В возрасте 40-44 лет у шахтеров с ППЛ атеросклероз данной локализации встречался чаще, чем в контрольной группе ($\chi^2=10,04$, $p < 0,005$, ОР=1,95, 95% ДИ=1,21-3,14, EF=48,72%) и в неэкспонированной группе ($\chi^2=19,03$, $p < 0,001$, ОР=3,69, 95% ДИ=1,73-7,89, EF=72,9%). В возрасте 45-49 лет у шахтеров с ППЛ атеросклероз периферических артерий также встречался чаще, чем в контрольной группе ($\chi^2=34,94$, $p < 0,001$, ОР=2,33, 95% ДИ=1,61-3,37, EF=57,08%) и в неэкспонированной группе ($\chi^2=48,63$, $p < 0,001$, ОР=6,86, 95% ДИ=2,69-17,47, EF=85,42%). В возрасте 50-54 лет у шахтеров с ППЛ атеросклероз периферических артерий также встречался чаще, чем в контрольной группе ($\chi^2=8,17$, $p < 0,005$, ОР=1,29, 95% ДИ=1,06-1,58, EF=22,48%) и в неэкспонированной группе ($\chi^2=35,88$, $p < 0,001$, ОР=2,6, 95% ДИ=1,63-4,15, EF=61,54%).

В последние годы всё больше внимания уделяется оценке клинической и прогностической значимости мультифокального атеросклероза, но распространенность мультифокального атеросклероза у больных с профессиональной пылевой патологией легких мало изучена. Анализ распространенности атеросклероза с поражением 1 сосудистого бассейна и с

мультифокальным поражением артерий показал, что у шахтеров с ППЛ отмечается повышение частоты атеросклероза как с поражением 1 сосудистого бассейна, так и с мультифокальным поражением по сравнению с контрольной и неэкспонированной группами (таблица 11).

Таблица 11

Частота атеросклероза с поражением 1 сосудистого бассейна и с мультифокальным поражением артерий у шахтеров с пылевой патологией легких

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 ($p < 0,05$, $p < 0,01$, $p < 0,001$) в сравнении с контрольной группой;

^, ^^, ^^ – значимые различия частоты атеросклероза ($p < 0,05$, $p < 0,01$, $p < 0,001$) в сравнении с неэкспонированной группой.

Так атеросклероз с поражением 1 сосудистого бассейна у шахтеров с ППЛ встречался чаще, чем в контрольной группе ($\chi^2=11,93$, $p<0,001$, $OR=1,48$, 95% ДИ=1,17-1,88, $EF=32,43\%$) и в неэкспонированной группе ($\chi^2=8,42$, $p<0,005$, $OR=1,5$, 95% ДИ=1,11-2,02, $EF=33,33\%$). Атеросклероз с поражением 2-х сосудистых бассейнов у шахтеров с ППЛ встречался в 2,5 раза чаще, чем в контрольной группе ($\chi^2=25,36$, $p<0,001$, $OR=2,24$, 95% ДИ=1,58-3,17, $EF=55,36\%$) и в 3,7 раза чаще, чем в неэкспонированной группе ($\chi^2=30,11$, $p<0,001$, $OR=3,8$, 95% ДИ=2,14-6,76, $EF=73,68\%$). Отмечается также повышение частоты атеросклероза с поражением 3-х сосудистых бассейнов у шахтеров с ППЛ по сравнению с контрольной группой ($\chi^2=8,22$, $p<0,005$, $OR=2,66$, 95% ДИ=1,31-5,41, $EF=62,41\%$) и с неэкспонированной группой ($\chi^2=12,20$, $p<0,001$, $OR=13,22$, 95% ДИ=1,86-94,2, $EF=92,44\%$), (таблица 11).

Однако в разных возрастных группах распространенность атеросклероза с изолированным и мультифокальным поражением оказалась различной. В возрастной группе 40-44 лет (таблица 12) у больных с ППЛ отмечается повышение частоты атеросклероза с поражением 1 сосудистого бассейна по сравнению с контрольной группой ($\chi^2=4,02$, $p<0,05$, $OR=1,52$, 95% ДИ=0,98-2,37, $EF=34,21\%$) и с неэкспонированной группой ($\chi^2=10,30$, $p<0,005$, $OR=2,46$, 95% ДИ=1,29-4,71, $EF=59,35\%$). Атеросклероз с поражением 2-х сосудистых бассейнов у шахтеров с ППЛ также встречался чаще, чем в контрольной группе ($\chi^2=6,01$, $p<0,01$, $OR=3,8$, 95% ДИ=1,22-11,79, $EF=73,68\%$) и в неэкспонированной группе ($\chi^2=5,53$, $p<0,05$, $OR=4,62$, 95% ДИ=1,16-18,39, $EF=78,35\%$). Атеросклероза с поражением 3-х сосудистых бассейнов у шахтеров контрольной и неэкспонированной групп не было выявлено.

Частота атеросклероза с поражением 1 сосудистого бассейна и с мультифокальным поражением артерий у шахтеров с пылевой патологией легких в возрастной группе 40-44 лет

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= 229	96	41,92 * ^^	45	19,65 ** ^^	4	1,75
Контрольная группа, n=58	16	27,59	3	5,17	0	0
Неэкспонированная группа, n=47	8	17,02	2	4,26	0	0

Примечания: n – количество обследованных;

*, **, *** – значимые различия частоты атеросклероза ($p < 0,05$, $p < 0,01$, $p < 0,001$) в сравнении с контрольной группой;

^, ^^, ^^ – значимые различия частоты атеросклероза ($p < 0,05$, $p < 0,01$, $p < 0,001$) в сравнении с неэкспонированной группой.

В возрасте 45-49 лет (таблица 13) атеросклероз с поражением 1-го сосудистого бассейна у шахтеров с ППЛ встречался чаще, чем в контрольной группе ($\chi^2=6,43$, $p < 0,05$, OR=1,62, 95% ДИ=1,08-2,44, EF=38,27%) и в неэкспонированной группе ($\chi^2=6,17$, $p < 0,05$, OR=1,92, 95% ДИ=1,06-3,47, EF=47,92%). Атеросклероз с поражением 2-х сосудистых бассейнов у

шахтеров с ППЛ встречался также чаще, чем в контрольной группой ($\chi^2=20,16$, $p<0,001$, ОР=5,72, 95% ДИ=2,17-15,06, EF=82,52%) и в неэкспонированной группе ($\chi^2=14,94$, $p<0,001$, ОР=12,85, 95% ДИ=1,84-89,74, EF=92,22%). Атеросклероз с поражением 3-х сосудистых бассейнов у шахтеров с ППЛ встречался несколько чаще, чем в контрольной группе, но статистически разница незначима ($\chi^2=1,60$, $p>0,1$, ОР=2,83, 95% ДИ=0,68-11,76, EF=64,66%). В неэкспонированной группе атеросклероза с поражением 3-х сосудистых бассейнов не выявлено.

Таблица 13

Частота атеросклероза с поражением 1 сосудистого бассейна и с мультифокальным поражением артерий у шахтеров с пылевой патологией легких в возрастной группе 45-49 лет

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= 284	120	42,25 *, ^	89	31,34 ***, ^^^	22	7,75
Контрольная группа, n=73	19	26,03	4	5,48	2	2,74
Неэкспонированная группа, n=41	9	21,95	1	2,44	0	0

Примечания: n – количество обследованных;

*, **, *** – значимые различия частоты атеросклероза ($p<0,05$, $p<0,01$, $p<0,001$) в сравнении с контрольной группой;

^, ^^, ^^^ – значимые различия частоты атеросклероза ($p < 0,05$, $p < 0,01$, $p < 0,001$) в сравнении с неэкспонированной группой.

В возрастной группе 50-54 лет частота распространенности атеросклероза у шахтеров с ППЛ, в контрольной и неэкспонированной группах сближается (таблица 14).

Таблица 14

Частота атеросклероза с поражением 1 сосудистого бассейна и с мультифокальным поражением артерий у шахтеров с пылевой патологией легких в возрастной группе 50-54 лет

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= 314	106	33,76	122	38,85 *, ^^	55	17,52 *, ^
Контрольная группа, n=86	22	25,58	23	26,74	6	6,98
Неэкспонированная группа, n=47	17	36,17	8	17,02	2	4,26

Примечания: n – количество обследованных;

*, **, *** – значимые различия частоты атеросклероза ($p < 0,05$, $p < 0,01$, $p < 0,001$) в сравнении с контрольной группой;

^, ^^, ^^^ – значимые различия частоты атеросклероза ($p < 0,05$, $p < 0,01$, $p < 0,001$) в сравнении с неэкспонированной группой.

Так, значимой разницы в частоте распространенности атеросклероза с поражением 1-го сосудистого бассейна в сравниваемых группах нет: при сравнении с контрольной группой ($\chi^2=2,07$, $p>0,1$, ОР=1,32, 95% ДИ=0,89-1,95, EF=24,24%), с неэкспонированной группой ($\chi^2=0,11$, $p>0,1$, ОР=0,93, 95% ДИ=0,62-1,4, EF=-7,53%). Атеросклероз с поражением 2-х сосудистых бассейнов у шахтеров с ППЛ встречался чаще, чем в контрольной группе ($\chi^2=4,28$, $p<0,05$, ОР=1,45, 95% ДИ=1-2,11, EF=31,03%) и в неэкспонированной группе ($\chi^2=8,46$, $p<0,005$, ОР=2,28, 95% ДИ=1,19-4,35, EF=56,14%). Атеросклероз с поражением 3-х сосудистых бассейнов у шахтеров с ППЛ также встречался чаще, чем в контрольной группе ($\chi^2=5,82$, $p<0,05$, ОР=2,51, 95% ДИ=1,12-5,63, EF=60,16%) и в неэкспонированной группе ($\chi^2=4,54$, $p<0,05$, ОР=4,12, 95% ДИ=1,04-16,33, EF=75,73%).

Таким образом, у шахтеров с ППЛ (у больных антракосиликозом, хроническим профессиональным пылевым бронхитом и хронической обструктивной болезнью легких) чаще, чем в контрольной и неэкспонированной группах выявлен атеросклероз. Сопутствующая вибрационная болезнь приводит к увеличению частоты атеросклероза, поэтому шахтеры, имеющие два профессиональных заболевания (ППЛ и вибрационную болезнь) были исключены из дальнейшего исследования.

У шахтеров с ППЛ чаще, чем в контрольной и неэкспонированной группах встречался атеросклероз экстракраниальных, периферических и коронарных артерий (ИБС – в первую очередь за счет стенокардии), а также мультифокальный атеросклероз с поражением 2-х и 3-х сосудистых бассейнов.

Увеличение возраста приводит к увеличению частоты атеросклероза, но в контрольной и неэкспонированной группах в большей степени за счет изолированного атеросклероза и только в возрасте 50-54 лет – как изолированного атеросклероза, так и с поражением 2-х сосудистых бассейнов, в меньшей степени – с поражением 3-х сосудистых бассейнов. У шахтеров с ППЛ уже в возрастной группе 40-44 года частота атеросклероза с поражением

2-х сосудистых бассейнов выше, чем в контрольной и неэкспонированной группах, а в более старших возрастных группах частота атеросклероза с мультифокальным поражением (2-х и 3-х сосудистых бассейнов) значительно выше, чем в контрольной и неэкспонированной группах.

3.2 Частота и клинические особенности атеросклероза у шахтеров с пылевой патологией легких, осложненной дыхательной недостаточностью

Установлено, что у 633 из 827 обследованных шахтеров с пылевой патологией легких (76,54 %) сформировалась дыхательная недостаточность (ДН): у 556 человек – ДН I ст. (67,23 %), у 77 – ДН II ст. (9,31 %). ДН III ст. у обследованных шахтеров не была диагностирована. У 194 человек (23,46 %) признаков ДН не выявлено.

Оценка распространенности атеросклероза в зависимости от наличия и отсутствия дыхательной недостаточности (ДН) у шахтеров с ППЛ показала, что у больных ППЛ с ДН атеросклероз встречался достоверно чаще – у 527 из 637 человек (82,73 %), чем у больных с ППЛ без ДН – у 132 из 194 человек (68,04 %) ($\chi^2=19,55$, $p<0,001$, $OR=1,22$, 95% ДИ=1,1-1,35, EF=18,03%), (рисунок б).

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 выше, чем в контрольной и неэкспонированной группах (рисунок б).

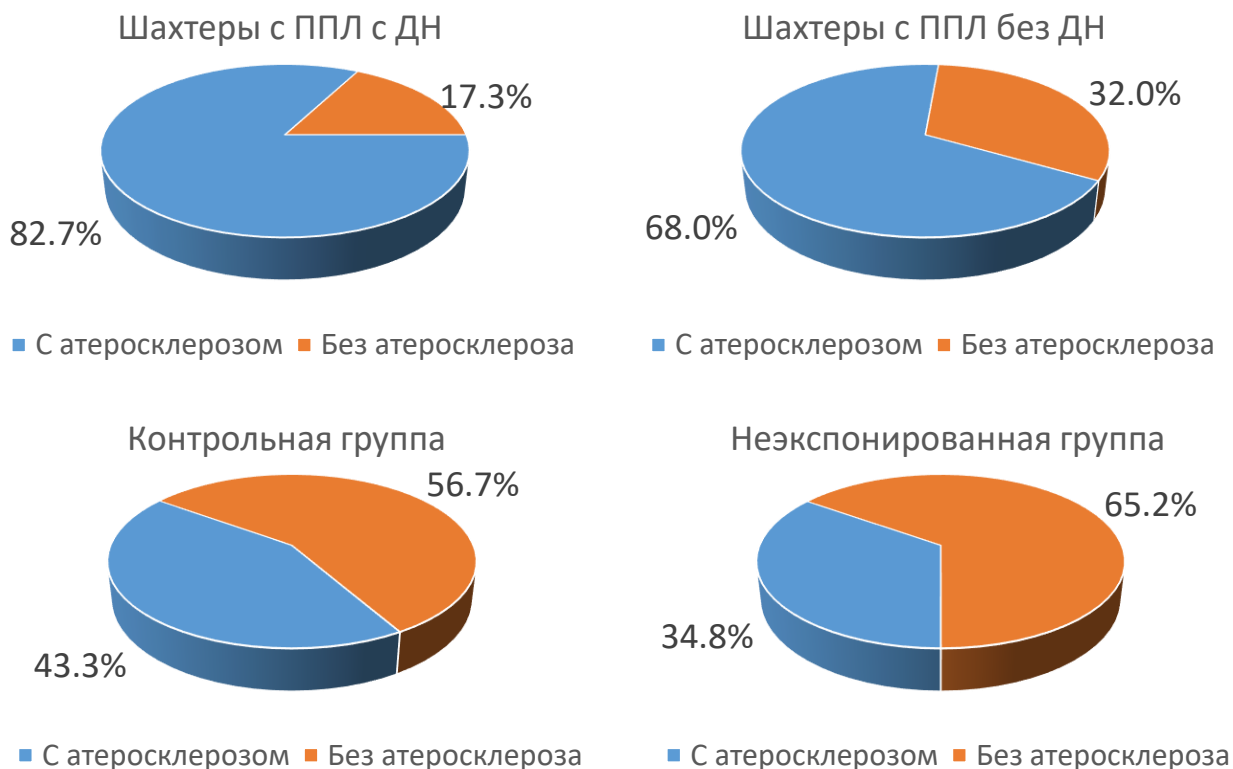


Рисунок 6 – Частота атеросклероза у шахтеров с ППЛ с ДН и ППЛ без ДН

Отмечено, что у шахтеров с ППЛ, имеющих ДН, атеросклероз с поражением экстракраниальных артерий встречался достоверно чаще, чем у больных ППЛ без ДН ($\chi^2=15,86$, $p<0,001$, $OR=1,55$, 95% ДИ=1,23-1,96, $EF=35,48\%$). То есть развитие ДН у больных ППЛ увеличивает риск развития атеросклероза экстракраниальных артерий (таблица 15).

При этом, у больных ППЛ с ДН частота АТ экстракраниальных артерий достоверно выше, чем в контрольной группе ($\chi^2=49,95$, $p<0,001$, $OR=2,47$, 95% ДИ=1,84-3,31, $EF=59,51\%$) и в неэкспонированной группе ($\chi^2=45,79$, $p<0,001$, $OR=3,23$, 95% ДИ=2,11-4,94, $EF=69,04\%$), (таблица 15).

Частота различных форм атеросклероза у больных ППЛ с ДН и ППЛ без ДН

Группы	Количество шахтеров с различными формами атеросклероза					
	Атеросклероз экстракраниальных артерий		Атеросклероз периферических артерий		ИБС	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Шахтеры с ППЛ с ДН, n=633	288	45,5 *** ^^^ ###	414	65,4 * ^^^ ###	183	28,91 *** ^^^ ###
Шахтеры с ППЛ без ДН, n=194	57	29,38 ^^^ ###	110	56,7 ^^^ ###	25	12,89 #
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 ($p < 0,05$, $p < 0,01$, $p < 0,001$)

у больных ППЛ с ДН по сравнению с больными ППЛ без ДН;

^, ^^, ^^^ – значимые различия частоты атеросклероза ($p < 0,05$, $p < 0,01$, $p < 0,001$)

в сравнении с контрольной группой;

#, ##, ### – значимые различия частоты атеросклероза ($p < 0,05$, $p < 0,01$, $p < 0,001$) в сравнении с неэкспонированной группой.

У больных ППЛ без ДН частота АТ экстракраниальных артерий также достоверно выше, чем в контрольной группе ($\chi^2=6,81$, $p < 0,01$, ОР=1,59, 95% ДИ=1,12-2,27, EF=37,11%) и в неэкспонированной группе ($\chi^2=10,50$, $p < 0,005$, ОР=2,09, 95% ДИ=1,31-3,35, EF=52,15%), (таблица 15).

У шахтеров с пылевой патологией легких, имеющих ДН также чаще, чем у больных ППЛ без ДН диагностирован атеросклероз периферических артерий ($\chi^2=4,84$, $p<0,05$, $OR=1,15$, $ДИ=1-1,32$, $EF=13,04\%$). То есть развитие ДН у больных ППЛ увеличивает риск развития атеросклероза периферических артерий.

При этом, у шахтеров с ППЛ и с ДН и без ДН частота атеросклероза периферических артерий выше, чем в контрольной и неэкспонированной группах (таблица 15).

У больных ППЛ с ДН частота АТ периферических артерий достоверно выше, чем в контрольной группе ($\chi^2=49,07$, $p<0,001$, $OR=1,71$, 95% $ДИ=1,43-2,04$, $EF=41,52\%$) и в неэкспонированной группе ($\chi^2=106,14$, $p<0,001$, $OR=3,84$, 95% $ДИ=2,64-5,6$, $EF=73,96\%$).

У больных ППЛ без ДН частота АТ периферических артерий также достоверно выше, чем в контрольной группе ($\chi^2=14,02$, $p<0,001$, $OR=1,48$, 95% $ДИ=1,2-1,82$, $EF=32,43\%$) и чем в неэкспонированной группе ($\chi^2=52,08$, $p<0,001$, $OR=3,33$, 95% $ДИ=2,25-4,93$, $EF=69,97\%$).

Установлено также, что у больных ППЛ с ДН значительно чаще, чем у больных ППЛ без ДН встречалась ИБС (12,89 %) ($\chi^2=20,25$, $p<0,001$, $OR=2,24$, 95% $ДИ=1,52-3,29$, $EF=55,36\%$) (таблица 15). То есть у больных ППЛ с ДН увеличивается риск развития ИБС. При этом, у больных ППЛ с ДН частота ИБС достоверно выше, чем в контрольной группе ($\chi^2=36,23$, $p<0,001$, $OR=3,3$, 95% $ДИ=2,11-5,16$, $EF=69,7\%$) и в неэкспонированной группе ($\chi^2=33,64$, $p<0,001$, $OR=5,58$, 95% $ДИ=2,68-11,6$, $EF=82,08\%$). У больных ППЛ без ДН частота ИБС достоверно выше, чем в неэкспонированной группе ($\chi^2=5,38$, $p<0,05$, $OR=2,49$, 95% $ДИ=1,11-5,59$, $EF=59,84\%$), а между шахтерами с ППЛ без ДН и контрольной группой разница незначима (таблица 15).

Важным является оценка распространенности поражения атеросклерозом. Выявлено, что у больных ППЛ с ДН и без ДН разница в частоте поражения атеросклерозом 1 сосудистого бассейна статистически

незначима, но отмечено более частое поражение 2-х и 3-х сосудистых бассейнов у шахтеров с ППЛ, осложнившейся ДН (таблица 16). У больных ППЛ с ДН чаще встречается поражение 2-х сосудистых бассейнов по сравнению с больными ППЛ без ДН ($\chi^2=8,12$, $p<0,005$, $OR=1,48$, 95% ДИ=1,12-1,96, $EF=32,43\%$). Также чаще у больных ППЛ с ДН отмечено поражение 3-х сосудистых бассейнов по сравнению с больными ППЛ без ДН ($\chi^2=9,23$, $p<0,005$, $OR=2,8$, 95% ДИ=1,37-5,71, $EF=64,29\%$), (таблица 16). То есть развитие дыхательной недостаточности у больных ППЛ способствует поражению атеросклерозом большего количества сосудистых бассейнов.

Таблица 16

Частота атеросклероза с поражением 1 сосудистого бассейна и с мультифокальным поражением артерий у больных ППЛ с ДН и без ДН

Группы	Количество больных атеросклерозом					
	Атеросклероз с поражением 1 сосудистого бассейна		Мультифокальный атеросклероз с поражением 2 сосудистых бассейнов		Мультифокальный атеросклероз с поражением 3 сосудистых бассейнов	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Шахтеры с ППЛ с ДН, n=633	242	38,23 **	212	33,49 **	73	11,53 *
Шахтеры с ППЛ без ДН, n=194	80	41,24	44	22,68	8	4,12
Контрольная группа, n=217	57	26,27	30	13,8	8	3,69
Неэкспонированная группа, n=135	36	26,6	10	7,4	1	0,74

Примечания: n – количество обследованных;

*, **, *** – значимые различия частоты атеросклероза ($p < 0,05$, $p < 0,01$, $p < 0,001$) у больных ППЛ с ДН по сравнению с больными ППЛ без ДН.

При этом, у шахтеров с ППЛ, осложненной ДН атеросклероз с поражением 1 сосудистого бассейна встречался значительно чаще, чем в контрольной группе ($\chi^2=10,14$, $p < 0,005$, ОР=1,46, ДИ=1,14-1,86, EF=31,51%) и в неэкспонированной группе ($\chi^2=6,44$, $p < 0,05$, ОР=1,43, ДИ=1,06-1,92, EF=30,07%), (таблица 16). Атеросклероз с поражением 2-х сосудистых бассейнов у шахтеров с ППЛ с ДН встречался в 2,4 раза чаще, чем в контрольной группе ($\chi^2=30,69$, $p < 0,001$, ОР=2,42, ДИ=1,71-3,43, EF=58,68%) и в 4,5 раза чаще, чем в неэкспонированной группе ($\chi^2=36,84$, $p < 0,001$, ОР=4,52, ДИ=2,46-8,29, EF=77,88%). У шахтеров с ППЛ с ДН атеросклероз с поражением 3-х сосудистых бассейнов встречался в 3,1 раза чаще, чем в контрольной группе ($\chi^2=11,54$, $p < 0,001$, ОР=3,13, ДИ=1,53-6,39, EF=68,05%) и в 15 раз чаще, чем в неэкспонированной группе ($\chi^2=14,88$, $p < 0,001$, ОР=15,57, ДИ=2,18-111,05, EF=93,58%), (таблица 16).

У шахтеров с ППЛ без ДН атеросклероз с поражением 1 сосудистого бассейна встречался чаще, чем в контрольной группе ($\chi^2=10,33$, $p < 0,005$, ОР=1,57, ДИ=1,19-2,08, EF=36,31%) и в неэкспонированной группе ($\chi^2=7,40$, $p < 0,01$, ОР=1,55, ДИ=1,12-2,15, EF=35,48%). Атеросклероз с поражением 2-х сосудистых бассейнов у шахтеров с ППЛ без ДН встречался также чаще, чем в контрольной группе ($\chi^2=5,44$, $p < 0,05$, ОР=1,64, ДИ=1,08-2,5, EF=39,02%) и неэкспонированной группе ($\chi^2=13,53$, $p < 0,001$, ОР=3,06, ДИ=1,6-5,86, EF=67,32%). Показатели частоты атеросклероза с поражением 3-х сосудистых бассейнов у шахтеров с ППЛ без ДН, лиц контрольной и неэкспонированной групп близки, различия статистически незначимы: с контрольной группой – $\chi^2=0,05$, $p > 0,1$, ОР=1,12, ДИ=0,43-2,93, EF=10,71%; с неэкспонированной группой – $\chi^2=2,30$, $p < 0,1$, ОР=5,57, ДИ=0,7-44,02, EF=82,05% (таблица 16).

Отмечено, что средний возраст шахтеров с ППЛ, осложнившейся ДН и имеющих атеросклероз, значимо не отличался от среднего возраста горнорабочих с ППЛ без ДН и с диагностированным атеросклерозом (соответственно $49,2 \pm 0,17$ года и $48,4 \pm 0,35$ года ($p > 0,05$)), что позволяет связать более высокую частоту атеросклероза у шахтеров с ДН не с возрастом, а с отягощающим влиянием дыхательной недостаточности.

Таким образом, при сравнительном анализе связи уровня распространенности атеросклероза от наличия и отсутствия дыхательной недостаточности выявлено, что у шахтеров с профессиональной пылевой патологией легких, осложнившейся ДН частота атеросклероза больше, чем у шахтеров с пылевой патологией легких без ДН, контрольной и неэкспонированной групп: у них чаще встречается ИБС, атеросклероз экстракраниальных и периферических артерий. Выяснено также, что дыхательная недостаточность способствует большей частоте мультифокального атеросклероза с поражением 2-х и 3-х сосудистых бассейнов.

При этом, у шахтеров с ППЛ без ДН также чаще, чем в контрольной и неэкспонированной группах встречается атеросклероз с поражением 1 и 2-х сосудистых бассейнов, а разница в частоте атеросклероза с поражением 3-х сосудистых бассейнов статистически незначима.

Следовательно, относительный риск развития атеросклероза у шахтеров с патологией легких, осложнившейся ДН значительно увеличивается, что может быть связано с наличием у них гипоксемии, которая способствует развитию эндотелиальной дисфункции, нарушениям гемостаза, возникновению и росту атеросклеротических бляшек, тромбозу в артериях различной локализации.

3.3 Оценка влияния производственных факторов на распространенность атеросклероза различной локализации у шахтеров с пылевой патологией легких

Важным при изучении распространенности производственно обусловленных заболеваний является изучение связи с вредными производственными факторами. Оценка распространенности атеросклероза показала, что у шахтеров с ППЛ во всех изученных профессиональных группах разница в частоте атеросклероза незначима. Но атеросклероз у них встречается чаще, чем в контрольной группе (при отсутствии ППЛ у шахтеров в этих же профессиональных группах) (таблица 17).

Таблица 17

Частота атеросклероза в зависимости от специализации шахтеров с патологией легких и в контрольной группе

Группы	Количество больных атеросклерозом					
	Горнорабочие очистных забоев		Проходчики		Машинисты горных выемочных машин	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Шахтеры с ППЛ, n=827	308 n=387	79,59 ***	280 n=348	80,46 ***	71 n=92	77,17 **
Шахтеры без ППЛ (контрольная группа), n=217	46 n=103	44,66	41 n=95	43,16	8 n=19	42,11

Примечания: n – количество обследованных;

***, **, * – значимые различия частоты атеросклероза ($p < 0,001$, $p < 0,01$, $p < 0,05$) у шахтеров с ППЛ по сравнению с контрольной группой.

Отмечается тенденция к увеличению частоты атеросклероза у шахтеров, работающих в условиях очень высокой запыленности угольно-породной пылью (в 10 и более раз превышающей ПДК), по сравнению с горнорабочими, работающими в условиях меньшей запыленности, но статистически разница незначима (таблица 18). Но при работе в одинаковых условиях по запыленности угольно-породной пылью у шахтеров с ППЛ атеросклероз встречается чаще, чем в контрольной группе (таблица 18).

Таблица 18

Частота атеросклероза в зависимости от уровня запыленности угольно-породной пылью у шахтеров с патологией легких

Группы	Количество больных атеросклерозом			
	Запыленность, превышающая ПДК в 10 и более раз		Запыленность, превышающая ПДК менее чем в 10 раз	
	Абс.	%	Абс.	%
Шахтеры с ППЛ n=827	508 n=629	80,76 ***	151 n=198	76,26 ***
Контрольная группа n=217	68 n=154	44,16	27 n=63	42,86

Примечания: n – количество обследованных;

***, **, * – значимые различия частоты атеросклероза ($p < 0,001$, $p < 0,01$, $p < 0,05$) у шахтеров с ППЛ по сравнению с контрольной группой.

В тоже время, отмечается увеличение частоты атеросклероза при значительном увеличении стажа работы в пылевых условиях (независимо от возраста) (таблица 19). У шахтеров с ППЛ со стажем работы во вредных

условиях труда 25 и более лет частота атеросклероза выше, чем в стажевых группах 15-19 лет и 20-24 года, соответственно: $\chi^2=28,20$, $p<0,001$, $OR=1,61$, 95% ДИ=1,22-2,12, $EF=37,89\%$ и $\chi^2=16,87$, $p<0,001$, $OR=1,16$, 95% ДИ=1,07-1,25, $EF=13,79\%$. В стажевой группе 20-24 года частота атеросклероза выше, чем в стажевой группе 15-19 лет: $\chi^2=7,96$, $p<0,005$, $OR=1,38$, 95% ДИ=1,04-1,83, $EF=27,54\%$.

Таблица 19

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

Группы	Количество больных атеросклерозом					
	Стаж работы 15-19 лет		Стаж работы 20-24 лет		Стаж работы 25 лет и более	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Шахтеры с ППЛ n=827	24 n=45	53,33	217 n=294	73,81 ## ~~~	418 n=488	85,66 *** ^^^ ~~~
Контрольная группа n=217	4 n=12	33,33	33 n=91	36,26	58 n=114	50,88 ^

Примечания: n – количество обследованных;

***, **, * – значимость различия частоты атеросклероза ($p<0,001$, $p<0,01$, $p<0,05$) при стаже работы 25 лет и более по сравнению со стажем 15-19 лет.

^^^, ^^, ^ – значимость различия частоты атеросклероза ($p<0,001$, $p<0,01$, $p<0,05$) при стаже работы 25 лет и более по сравнению со стажем 20-24 лет.

###, ##, # – значимость различия частоты атеросклероза ($p<0,001$, $p<0,01$, $p<0,05$) при стаже работы 20-24 лет по сравнению со стажем 15-19 лет.

~~~, ~~, ~ – достоверность различия частоты атеросклероза ( $p<0,001$ ,  $p<0,01$ ,  $p<0,05$ ) у шахтеров с ППЛ по сравнению с контрольной группой.



У шахтеров без ППЛ в стажевой группе 25 лет и более частота атеросклероза также выше, чем в стажевой группе 20-24 лет ( $\chi^2=4,38$ ,  $p<0,05$ , ОР=1,4, 95% ДИ=1,01-1,94, EF=28,57%), со стажевой группой 15-19 лет разница незначима ( $\chi^2=0,70$ ,  $p>0,1$ , ОР=1,53, 95% ДИ=0,67-3,47, EF=34,64%), (таблица 19).

При этом, атеросклероз у шахтеров с ППЛ встречается чаще, чем в контрольной группе при стаже работы: 20-24 года ( $\chi^2=43,02$ ,  $p<0,001$ , ОР=2,04, 95% ДИ=1,54-2,7, EF=50,98%) и 25 лет и старше ( $\chi^2=67,54$ ,  $p<0,001$ , ОР=1,68, 95% ДИ=1,4-2,02, EF=40,48%). В стажевой группе 15-19 лет отмечается тенденция к увеличению частоты атеросклероза у шахтеров с ППЛ, но разница статистически незначима ( $\chi^2=0,80$ ,  $p>0,1$ , ОР=1,6, 95% ДИ=0,69-3,73, EF=37,5%), (таблица 19).

## **ГЛАВА 4 ОСОБЕННОСТИ СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ СЕРДЦА У ШАХТЕРОВ С ПЫЛЕВОЙ ПАТОЛОГИЕЙ ЛЕГКИХ В СОЧЕТАНИИ С ИБС И АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ**

Нами изучено структурно-функциональное состояние сердца с использованием эхокардиографии в покое и после антиортостатической пробы у 657 шахтеров с ППЛ и у 92 шахтеров без ППЛ и сердечно-сосудистой патологии (контрольная группа).

Из исследования были исключены больные с врожденными и приобретенными пороками сердца и шахтеры с наличием сопутствующих заболеваний, которые могли влиять на структурно-функциональное состояние миокарда: ожирение, сахарный диабет, гипотиреоз, тиреотоксикоз. С учетом того, что сопутствующая вибрационная болезнь может влиять на ремоделирование миокарда, шахтеры с наличием вибрационной болезни тоже исключены из исследования.

Шахтеры с ППЛ и горнорабочие контрольной группы были сопоставимы по возрасту и стажу работы во вредных условиях труда.

### **4.1 Структурно-функциональные изменения сердца и системной гемодинамики у шахтеров с пылевой патологией легких в зависимости от наличия и степени дыхательной недостаточности**

С учетом влияния нарушений функции дыхания на развитие хронического легочного сердца, мы оценили структурно-функциональные изменения миокарда в зависимости от степени дыхательной недостаточности. Проведено ранжирование шахтеров с ППЛ по степени дыхательной недостаточности (таблица 20).

Таблица 20

Количество пациентов с различной степенью дыхательной недостаточности (ДН)

| Степень ДН | Абс. | %     |
|------------|------|-------|
| ДН 0 ст.   | 135  | 20,55 |
| ДН 1 ст.   | 464  | 70,62 |
| ДН 2 ст.   | 58   | 8,83  |

Выявлено, что группа шахтеров с ППЛ с ДН 1 степени значительно многочисленнее, чем группы шахтеров с ППЛ без ДН и ППЛ с ДН 2 степени.

Для оценки возможного влияния выраженности дыхательной недостаточности на ремоделирование миокарда ИБС и АГ, мы провели анализ структурно-функциональных показателей сердца и легочной гемодинамики у шахтеров с изолированной ППЛ в зависимости от степени ДН.

Анализ структурно-геометрических показателей левых отделов сердца показал, что у шахтеров с ППЛ при увеличении ДН до второй степени, увеличивается ИММЛЖ, ТЗСЛЖ, ТМЖП (таблица 21).

Таблица 21

Структурно-функциональные показатели левых отделов сердца у шахтеров с пылевой патологией легких в зависимости от степени ДН ( $M \pm m$ )

| Показатель                 | ДН 0 ст.<br>(n = 82) | ДН 1 ст.<br>(n = 209) | ДН 2 ст.<br>(n = 27) |
|----------------------------|----------------------|-----------------------|----------------------|
| ЧСС/мин                    | 69,95±0,97           | 71,78±0,50            | 72,44±1,84           |
| ИКДО ЛЖ, мл/м <sup>2</sup> | 63,29±1,20           | 63,39±0,57            | 67,54±2,16           |
| ИКСО ЛЖ, мл/м <sup>2</sup> | 23,80±0,66           | 23,84±0,38            | 25,51±1,64           |
| ФВ ЛЖ, %                   | 62,58±0,63           | 61,99±0,37            | 60,04±1,12           |
| ТМЖП, см                   | 0,99±0,01            | 1,01±0,006            | 1,08±0,02*^          |

Продолжение таблицы 21

|                            |             |             |               |
|----------------------------|-------------|-------------|---------------|
| ТЗСЛЖ, см                  | 0,99±0,01   | 1,01±0,006  | 1,09±0,02*^   |
| ИММЛЖ, г/м <sup>2</sup>    | 110,52±2,69 | 114,03±1,26 | 129,71±6,66*^ |
| ИКСО ЛП, мл/м <sup>2</sup> | 26,04±0,75  | 25,57±0,38  | 25,49±1,28    |
| ПИО ЛП, %                  | 55,53±1,12  | 56,59±0,57  | 54,22±1,52    |
| ИС ЛЖ                      | 0,59±0,006  | 0,60±0,003  | 0,60±0,005    |
| ИОТС ЛЖ                    | 40,03±0,48  | 40,25±0,27  | 41,85±0,68    |

Примечания: n – количество обследованных;

\* – значимые различия показателя ( $p < 0,05$ ) с ППЛ с ДН 0;

^ – значимые различия показателя ( $p < 0,05$ ) с ППЛ с ДН 1.

Анализ структурно-геометрических показателей правых отделов сердца показал, что при нарастании степени ДН у шахтеров с ППЛ увеличивается ТПСЛЖ, давление в правом предсердии (ПП), систолическое и среднее давление в легочной артерии (таблица 22).

Таблица 22

Структурно-функциональные показатели правых отделов сердца и легочной гемодинамики у шахтеров с пылевой патологией легких в зависимости от степени ДН ( $M \pm m$ )

| Показатель                 | ДН 0 ст.<br>(n = 82) | ДН 1 ст.<br>(n = 209) | ДН 2 ст.<br>(n = 27) |
|----------------------------|----------------------|-----------------------|----------------------|
| ИКДО ПЖ, мл/м <sup>2</sup> | 61,02±1,91           | 59,53±1,06            | 61,89±2,77           |
| ФВ ПЖ, %                   | 53,78±0,90           | 54,25±0,58            | 51,58±1,77           |
| ТПСПЖ, мм                  | 5,62±0,07            | 5,89±0,03*            | 6,29±0,10*^          |
| ИКСО ПП, мл/м <sup>2</sup> | 26,79±0,67           | 29,01±0,44*           | 30,15±1,67           |

|                              |            |            |               |
|------------------------------|------------|------------|---------------|
| ПНО ПП, %                    | 52,87±1,16 | 54,34±0,53 | 50,03±2,43    |
| Давление в ПП,<br>мм рт. ст. | 6,95±0,25  | 8,75±0,19* | 10,20±0,74 *^ |
| СрДЛА, мм рт. ст.            | 17,98±0,58 | 19,67±0,34 | 22,78±0,75*^  |
| СистДЛА, мм рт. ст.          | 33,91±1,81 | 34,33±0,77 | 44,10±2,41*^  |

Примечания: n – количество обследованных;

\* – значимые различия показателя ( $p < 0,05$ ) с ППЛ с ДН 0;

^ – значимые различия показателя ( $p < 0,05$ ) с ППЛ с ДН 1.

Отмечено, что у шахтеров с ППЛ с ДН 2 степени ухудшается диастолическая функция ЛЖ по сравнению с ППЛ с ДН0: увеличилось время замедления раннего трансмитрального потока и уменьшилось соотношение  $E_{лж} / A_{лж}$  (таблица 23). У шахтеров с ППЛ с ДН 2 степени отношение раннего и позднего транстрикуспидальных потоков ( $E_{пж} / A_{пж}$ ) достоверно ниже, чем у шахтеров с ППЛ с ДН 0 и ДН 1 степени, а у шахтеров с ППЛ с ДН 1 степени – ниже, чем у шахтеров с ППЛ с ДН 0 степени, то есть с нарастанием ДН ухудшается диастолическая функция ПЖ (таблица 23).

Таблица 23

Показатели диастолы левого и правого желудочков у шахтеров с пылевой патологией легких в зависимости от степени ДН ( $M \pm m$ )

| Показатель        | ДН 0 ст.<br>(n = 82) | ДН 1 ст.<br>(n = 209) | ДН 2 ст.<br>(n = 27) |
|-------------------|----------------------|-----------------------|----------------------|
| $E_{лж}$ , м/с    | 0,66±0,01            | 0,64±0,01             | 0,57±0,03            |
| $A_{лж}$ , м/с    | 0,65±0,01            | 0,68±0,01             | 0,67±0,03            |
| $E_{лж} / A_{лж}$ | 1,03±0,03            | 1,00±0,01             | 0,87±0,06*           |
| DT, мс            | 194,27±3,91          | 206,84±2,01 *         | 219,39±7,76 *        |

|             |            |            |             |
|-------------|------------|------------|-------------|
| IVRT, мс    | 96,84±1,49 | 95,34±0,90 | 92,0,3±2,57 |
| Е пж, м/с   | 0,53±0,01  | 0,49±0,01  | 0,48±0,02   |
| А пж, м/с   | 0,44±0,02  | 0,44±0,01  | 0,51±0,02*^ |
| Е пж / А пж | 1,25±0,03  | 1,15±0,01* | 0,97±0,04*^ |

Примечания: n – количество обследованных;

\* – значимые различия показателя ( $p < 0,05$ ) с ППЛ с ДН 0;

^ – значимые различия показателя ( $p < 0,05$ ) с ППЛ с ДН 1.

Таким образом, у шахтеров с ППЛ с ДН 1 и 2 степени, более выраженные изменения правых отделов сердца, чем при ДН 0 степени, а при ДН 2 степени – и левых (увеличение массы и толщины миокарда ЛЖ, появление признаков диастолической дисфункции левого желудочка) по сравнению с ДН 0 и 1 степени, что совпадает с данными литературы [98]. В связи с этим, в дальнейшее исследование включена наиболее многочисленная группа шахтеров с ППЛ с ДН 1 степени.

#### **4.2 Структурно-функциональные изменения сердца у шахтеров с пылевой патологией легких в сочетании с ИБС и артериальной гипертензией**

Из обследованных нами 464 шахтеров с ППЛ и ДН 1 степени, у 144 шахтеров была выявлена ИБС (31 %) (рисунок 7).

В структуре шахтеров с ИБС преобладали пациенты со стенокардией функционального класса II. Среди обследованных не было лиц с перенесенным ранее инфарктом миокарда, с мерцательной аритмией и с клиническими признаками сердечной недостаточности.

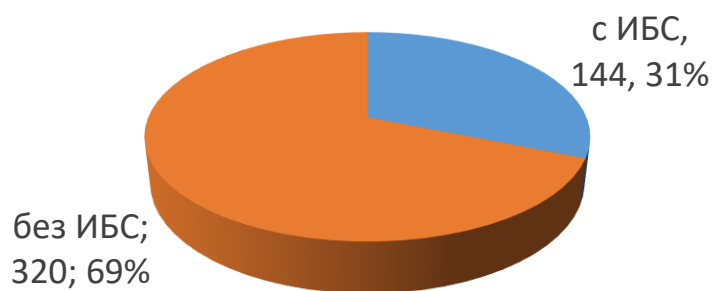


Рисунок 7 – Количество шахтеров с ИБС в исследуемой группе

Умеренная артериальная гипертензия (2 степени) диагностирована у 187 шахтеров с пылевой патологией легких (40 %) рисунок 8.

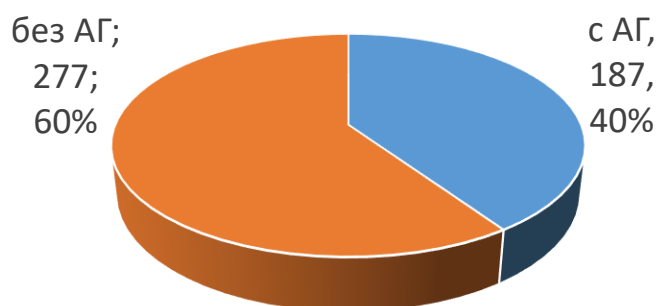


Рисунок 8 – Количество шахтеров с артериальной гипертензией в исследуемой группе

В зависимости от наличия сопутствующих заболеваний сердечно-сосудистой системы (ИБС и АГ) из 464 шахтеров с ППЛ с дыхательной недостаточностью 1 степени были выделены 4 группы больных: 1-я – 212 шахтеров с ППЛ без сердечно-сосудистой патологии; 2-я – 108 шахтеров с сочетанием ППЛ и АГ; 3-я группа – 63 шахтера с сочетанием ППЛ и ИБС; 4-я группа – 81 шахтер с сочетанием ППЛ, ИБС и АГ (таблица 24).

Таблица 24

## Количественный состав обследованных групп

| Группа                             | Абс. | %     |
|------------------------------------|------|-------|
| Шахтеры с ППЛ                      | 212  | 45,69 |
| Шахтеры с сочетанием ППЛ и АГ      | 108  | 23,27 |
| Шахтеры с сочетанием ППЛ и ИБС     | 63   | 13,58 |
| Шахтеры с сочетанием ППЛ, ИБС и АГ | 81   | 17,46 |
| Контрольная группа                 | 92   |       |

Определяли систолическое, диастолическое и среднее артериальное давление. Средние показатели АД приведены в таблице 25.

Таблица 25

Показатели систолического, диастолического и среднего давлений у лиц в исследуемых группах ( $M \pm m$ )

| АД  | Контроль-<br>ная<br>группа<br>(n= 92) | ППЛ<br>(n= 212) | ППЛ<br>в сочетании<br>с АГ<br>(n= 108) | ППЛ<br>в сочетании<br>с ИБС<br>(n= 63) | ППЛ<br>в сочетании<br>с ИБС и<br>АГ<br>(n= 81) |
|-----|---------------------------------------|-----------------|----------------------------------------|----------------------------------------|------------------------------------------------|
| САД | 121,92±0,67                           | 123,61±0,57     | 136,67±1,23<br>^, *                    | 124,42±0,79<br>**                      | 140,34±1,85<br>^, *, **, ***                   |
| ДАД | 79,90±0,46                            | 80,83±0,38      | 90,22±0,81^<br>*                       | 81,34±0,48<br>**                       | 91,22±0,92<br>^, *, ***                        |

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.



У шахтеров с ППЛ в сочетании с АГ и ППЛ в сочетании с ИБС и АГ показатели артериального давления (САД и АД<sub>ср.</sub>) значимо выше, чем у шахтеров с ППЛ, ППЛ в сочетании с ИБС без АГ и в контрольной группе.

Показатели ФВД у шахтеров с ППЛ независимо от наличия сопутствующих болезней системы кровообращения значимо ниже, чем в контрольной группе (таблица 26). Значимых различий показателей ФВД в группах шахтеров с ППЛ не получено. Во всех группах шахтеров с ППЛ преобладали обструктивные нарушения (снижение показателя ОФВ<sub>1</sub> и индекса Тиффно).

Таблица 26

Показатели ФВД в изучаемых группах

| Показатель       | Контроль-<br>ная<br>группа<br>(n= 92) | ППЛ<br>(n= 212)         | ППЛ<br>в сочетании<br>с АГ<br>(n= 108) | ППЛ<br>в сочетании<br>с ИБС<br>(n= 63) | ППЛ<br>в сочетании<br>с ИБС и<br>АГ<br>(n= 81) |
|------------------|---------------------------------------|-------------------------|----------------------------------------|----------------------------------------|------------------------------------------------|
| ЖЕЛ              | 103,53±1,50                           | 78,53±0,74 <sup>^</sup> | 76,77±1,09 <sup>^</sup>                | 78,24±1,26 <sup>^</sup>                | 76,26±1,39 <sup>^</sup>                        |
| ОФВ <sub>1</sub> | 97,56±1,43                            | 66,58±0,69 <sup>^</sup> | 65,84±1,20 <sup>^</sup>                | 67,85±1,32 <sup>^</sup>                | 65,39±1,24 <sup>^</sup>                        |
| Индекс<br>Тиффно | 95,35±1,07                            | 86,86±0,87 <sup>^</sup> | 86,68±1,16 <sup>^</sup>                | 87,91±1,41 <sup>^</sup>                | 87,41±1,29 <sup>^</sup>                        |
| МОС 25           | 91,27±2,37                            | 60,51±1,21 <sup>^</sup> | 61,69±1,57 <sup>^</sup>                | 63,31±2,34 <sup>^</sup>                | 63,21±1,92 <sup>^</sup>                        |
| МОС 50           | 79,51±2,44                            | 49,21±1,04 <sup>^</sup> | 50,04±1,68 <sup>^</sup>                | 52,99±2,31 <sup>^</sup>                | 52,59±1,78 <sup>^</sup>                        |
| МОС 75           | 71,50±2,79                            | 48,95±0,94 <sup>^</sup> | 49,28±1,82 <sup>^</sup>                | 50,71±2,44 <sup>^</sup>                | 48,64±1,50 <sup>^</sup>                        |

Примечания: n – количество обследованных;

<sup>^</sup> - значимые различия показателя (p<0,05) в сравнении с контрольной группой.

Изучение объемных показателей левых отделов и сократительной функции сердца показало (таблица 27), что у шахтеров с сочетанием ППЛ, ИБС и АГ более выраженные нарушения, чем у шахтеров с ППЛ без

сопутствующей сердечно-сосудистой патологии. У шахтеров с ППЛ в сочетании с болезнями системы кровообращения (ИБС и АГ) выявлено увеличение ИКДО, ИКСО левого желудочка. 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.

Таблица 27

Объемные показатели левых отделов сердца и системной гемодинамики у шахтеров с сочетанием пылевой патологии легких, ИБС и АГ ( $M \pm m$ )

| Показатель                    | Контроль-<br>ная<br>группа<br>(n= 92) | ППЛ<br>(n= 212) | ППЛ<br>в сочетании<br>с АГ<br>(n= 108) | ППЛ<br>в сочетании<br>с ИБС<br>(n= 63) | ППЛ<br>в сочетании<br>с ИБС и<br>АГ<br>(n= 81) |
|-------------------------------|---------------------------------------|-----------------|----------------------------------------|----------------------------------------|------------------------------------------------|
| ЧСС/мин                       | 67,75±1,33                            | 71,73±1,02 ^    | 70,48±0,79 ^                           | 74,15±1,33 ^<br>*                      | 73,44±1,01 ^                                   |
| ИКДО ЛЖ,<br>мл/м <sup>2</sup> | 59,78±0,84                            | 60,47±0,69      | 65,74±1,13<br>^, *                     | 66,73±1,55<br>^, *                     | 69,33±1,32<br>^, *                             |
| ИКСО ЛЖ,<br>мл/м <sup>2</sup> | 21,06±0,55                            | 21,34±0,39      | 25,43±0,95<br>^, *                     | 27,59±1,33<br>^, *                     | 26,51±0,66 ^<br>*                              |
| УИ ЛЖ,<br>мл/м <sup>2</sup>   | 38,75±0,84                            | 39,48±0,64      | 40,28±0,72                             | 38,15±0,55                             | 41,27±1,01                                     |
| ФВ ЛЖ,<br>%                   | 65,16±0,81                            | 64,69±0,51      | 61,88±0,70<br>^, *                     | 58,24±1,02 ^<br>*, **                  | 59,80±0,71<br>^, *                             |
| ИКСО ЛП,<br>мл/м <sup>2</sup> | 25,74±0,78                            | 25,63±1,19      | 27,73±0,90                             | 27,49±0,90                             | 27,05±0,73                                     |

|           |            |            |            |            |            |
|-----------|------------|------------|------------|------------|------------|
| ПНО ЛП, % | 55,51±1,16 | 54,27±0,82 | 55,65±1,39 | 56,50±1,23 | 56,55±0,91 |
|-----------|------------|------------|------------|------------|------------|

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.

Оценка структурно-геометрических показателей ЛЖ (таблица 28) 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 28

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

| Показатель                 | Контроль-<br>ная<br>группа<br>(n= 92) | ППЛ<br>(n= 212)  | ППЛ<br>в сочетании<br>с АГ<br>(n= 108) | ППЛ<br>в сочетании<br>с ИБС<br>(n= 63) | ППЛ<br>в сочетании<br>с ИБС и<br>АГ<br>(n= 81) |
|----------------------------|---------------------------------------|------------------|----------------------------------------|----------------------------------------|------------------------------------------------|
| 1                          | 2                                     | 3                | 4                                      | 5                                      | 6                                              |
| ТМЖП,<br>см                | 0,92±0,009                            | 0,97±0,009 ^     | 1,07±0,01 ^<br>*                       | 0,98±0,02<br>**                        | 1,11±0,01<br>^, *, ***                         |
| ТЗСЛЖ,<br>см               | 0,92±0,009                            | 0,97±0,008 ^     | 1,07±0,01 ^<br>*                       | 0,99±0,01 ^                            | 1,10±0,01<br>^, *, **, ***                     |
| ИММЛЖ,<br>г/м <sup>2</sup> | 95,25±1,58                            | 103,86±1,41<br>^ | 124,37±2,42<br>^, *                    | 111,14±2,89<br>^, *                    | 133,08±2,87<br>^, *, **, ***                   |
| ИС ЛЖ                      | 0,58±0,007                            | 0,59±0,004       | 0,60±0,005 ^<br>*                      | 0,68±0,006 ^<br>*, **                  | 0,61±0,005 ^<br>*, ***                         |
| ИОТС ЛЖ                    | 37,57±0,41                            | 39,71±0,38 ^     | 41,11±0,63^<br>*, ***                  | 38,86±0,59                             | 41,77±0,60 ^<br>*, ***                         |

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.

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 толщина ЗСЛЖ и МЖП 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 (таблица 28).

Наше исследование показало, что у шахтеров с сочетанием ППЛ с ИБС без АГ развивается эксцентрическое ремоделирование, снижение функции ЛЖ (увеличение объемных показателей ЛЖ при меньшей толщине стенок ЛЖ) в сравнении с шахтерами с сочетанием ППЛ с АГ и с шахтерами с сочетанием ППЛ, ИБС и АГ, а также значительное увеличение ИС (по сравнению со всеми другими группами); кроме того – снижение ФВ ЛЖ также по сравнению с изолированным ППЛ, с сочетанием ППЛ с АГ и с контрольной группой. У шахтеров с сочетанием ППЛ с АГ и у шахтеров с сочетанием ППЛ, ИБС и АГ развивается концентрическое ремоделирование левого желудочка и снижение ФВ ЛЖ по сравнению с шахтерами с ППЛ и с контрольной группой. Выявленное у шахтеров с ППЛ в сочетании с ИБС эксцентрическое ремоделирование связывают с неблагоприятным прогнозом. При сочетании трех заболеваний (ППЛ, ИБС и АГ) выявлен высокий индекс массы миокарда ЛЖ ( $133,08 \pm 2,87$  г/м<sup>2</sup>), который также является неблагоприятным в прогностическом отношении [199].

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. При сочетании ППЛ с АГ и

ППЛ с ИБС и АГ толщина передней стенки ПЖ значительно больше, чем у шахтеров с ППЛ без сопутствующих болезней сердечно-сосудистой системы (таблица 29).

Таблица 29

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

| Показатель                    | Контроль-<br>ная<br>группа<br>(n= 92) | ППЛ<br>(n= 212)  | ППЛ<br>в сочетании<br>с АГ<br>(n= 108) | ППЛ<br>в сочетании<br>с ИБС<br>(n= 63) | ППЛ<br>в сочетании<br>с ИБС и<br>АГ<br>(n= 81) |
|-------------------------------|---------------------------------------|------------------|----------------------------------------|----------------------------------------|------------------------------------------------|
| КДО ПЖ,<br>мл                 | 92,69±3,92                            | 114,94±2,93<br>^ | 118,76±3,92<br>^                       | 114,80±2,42<br>^                       | 119,36±6,2<br>^                                |
| ИКДО ПЖ,<br>мл/м <sup>2</sup> | 56,36±2,66                            | 65,43±2,43<br>^  | 65,43±2,43<br>^                        | 64,07±1,51<br>^                        | 65,45±2,49<br>^                                |
| КСО ПЖ,<br>мл                 | 44,87±2,95                            | 54,05±2,11<br>^  | 61,61±2,49<br>^                        | 57,40±1,80<br>^                        | 53,33±4,11<br>^                                |
| 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 ^<br>*                       | 5,59±0,09 ^                            | 6,15±0,07 ^<br>*                               |
| ИКСО ПП,<br>мл/м <sup>2</sup> | 27,92±0,62                            | 27,95±0,60       | 28,82±0,92                             | 28,37±1,07                             | 28,77±0,98                                     |
| ПИО ПП,<br>%                  | 53,9±0,93                             | 53,42±0,69       | 54,57±1,37                             | 54,12±1,21                             | 53,59±1,28                                     |

Примечания: n – количество обследованных;

^ – значимые различия показателя ( $p < 0,05$ ) с контрольной группой;

\* – значимые различия показателя ( $p < 0,05$ ) с ППЛ.

Признак гипертрофии передней стенки правого желудочка – превышение общепринятой нормы в 5 мм. Результаты наших исследований показали, что у большинства шахтеров с ППЛ (во всех группах) отмечалось значимое утолщение стенки ПЖ по сравнению с контрольной группой.

По данным J. S. Gottdiener и соавт. [356] могут быть различия в толщине стенки правого желудочка, получаемой из субкостального и парастерального доступов. При эхокардиографии из субкостального доступа скос курсора M-mode и включение папиллярных мышц может способствовать увеличению толщины передней стенки правого желудочка. Так как метод измерения был одинаковым и в контрольной и в основных группах, то увеличение толщины стенки правого желудочка у шахтеров с ППЛ в сочетании с ИБС и АГ, представляет собой истинную гипертрофию миокарда правого желудочка.

У шахтеров с ППЛ и ППЛ в сочетании с сердечно-сосудистой патологией объемные показатели ПЖ (КДО, ИКДО и ИКСО) значимо больше, чем в контрольной группе. Показатели сократительной способности – ФВ ПЖ и объем правого предсердия (ИКСО) были близки к показателям в контрольной группе ( $p < 0,05$ ) (таблица 29).

Анализ показателей легочной гемодинамики показал, что во всех группах шахтеров с ППЛ имеется снижение АТ и отношения АТ / ЕТ по сравнению с контрольной группой (таблица 30). У шахтеров с ППЛ независимо от наличия сопутствующей сердечно-сосудистой патологии СрДЛА и СистДЛА значимо больше, чем в контрольной группе; у части больных превышает норму и является признаком вторичной легочной гипертензии. В группах шахтеров с ППЛ в сочетании с ИБС независимо от наличия АГ повышено давление в правом предсердии по сравнению с контролем и с шахтерами с ППЛ.

Показатели легочной гемодинамики у шахтеров с сочетанием пылевой патологии легких, ИБС и АГ ( $M \pm m$ )

| Показатель                   | Контроль-<br>ная<br>группа<br>(n= 92) | ППЛ<br>(n= 212)  | ППЛ<br>в сочетании<br>с АГ<br>(n= 108) | ППЛ<br>в сочетании<br>с ИБС<br>(n= 63) | ППЛ<br>в сочетании<br>с ИБС и<br>АГ<br>(n= 81) |
|------------------------------|---------------------------------------|------------------|----------------------------------------|----------------------------------------|------------------------------------------------|
| АТ, мс                       | 139,94±2,36                           | 120,40±2,06<br>^ | 116,29±2,65<br>^                       | 124,33±2,79<br>^                       | 13,51±3,71 ^                                   |
| ЕТ, мс                       | 302,75±4,06                           | 295,70±2,54      | 297,82±6,99                            | 296,97±5,03                            | 299,59±5,49                                    |
| АТ/ЕТ                        | 0,46±0,006                            | 0,41±0,004 ^     | 0,39±0,006 ^                           | 0,41±0,009 ^                           | 0,40±0,009^                                    |
| СрдЛА,<br>мм рт. ст.         | 13,64±0,40                            | 19,07±0,49 ^     | 20,35±0,69 ^                           | 18,83±0,96 ^                           | 20,81±0,92 ^                                   |
| Давление в<br>ПП, мм рт. ст. | 6,90±0,25                             | 8,04±0,21 ^      | 9,41±0,4<br>^, *                       | 9,76±0,49<br>^, *                      | 9,32±0,43<br>^, *                              |
| G тр. рег.,<br>мм рт. ст.    | 23,27±1,20                            | 25,98±1,07 ^     | 25,16±1,62                             | 26,94±2,01                             | 29,78±1,60 ^                                   |
| СистДЛА,<br>мм рт. ст.       | 26,84±1,14                            | 34,48±0,93 ^     | 34,78±1,33 ^                           | 36,81±1,76 ^                           | 36,76±1,89 ^                                   |

Примечания: n – количество обследованных;

^ – значимые различия показателя ( $p < 0,05$ ) с контрольной группой;

\* – значимые различия показателя ( $p < 0,05$ ) с ППЛ.

Таким образом, у шахтеров с ППЛ наличие гипертрофии миокарда ПЖ сопровождается значимым нарастанием СрдЛА и СистДЛА и является признаком хронического легочного сердца.

Выявленное нами сочетание повышенного давления в легочной артерии с гипертрофией передней стенки ПЖ, без значимого увеличения размера его полости, совпадает с литературными данными о том, что при легочной

гипертензии вначале появляется гипертрофия передней стенки ПЖ, а дилатация полости ПЖ развивается значительно позже. У шахтеров с ППЛ с АГ и ППЛ с ИБС и АГ толщина ПСПЖ больше, чем в контрольной группе и у шахтеров с ППЛ, значит наличие сопутствующих заболеваний сердечно-сосудистой системы ускоряет развитие хронического легочного сердца у шахтеров с ППЛ.

В данном случае гипертрофия миокарда ПЖ связана с увеличением постнагрузки и влиянием миокардиального стресса, которые возникают при сопутствующей ИБС у шахтеров с ППЛ.

У шахтеров с ППЛ в сочетании с АГ системное артериальное давление потенцирует гипертензиогенную реакцию малого круга кровообращения. Повышение сосудистого сопротивления в малом круге кровообращения обусловлено воздействием вазоконстрикторных веществ, которые оказывают ремоделирующее влияние на левый и правый желудочек [42, 208]. При этом отмечено, что артериальная гипертензия встречается чаще у пациентов с неблагоприятным течением ИБС с признаками сердечной недостаточности [199].

#### **4.3 Диастолическая дисфункция желудочков, ее типы у шахтеров с пылевой патологией легких в сочетании с ИБС и артериальной гипертензией**

Последние годы большое значение придают развитию диастолической дисфункции ЛЖ и ПЖ, так как она тесно связана с тяжестью клинического состояния пациентов и степенью снижения толерантности к нагрузкам. При этом, диастолическая дисфункция часто предшествует развитию нарушений систолической функции желудочков [269].

У шахтеров с ППЛ в сочетании с ИБС и АГ при ремоделировании ЛЖ выявлялось нарушение диастолической функции ЛЖ, которое характеризовалось I типом диастолической дисфункции – с нарушением релаксации (гипертрофический тип) (таблица 31). Отмечалось снижение пика



максимальной скорости раннего диастолического наполнения (Е лж), увеличение пика максимальной скорости предсердного наполнения (А лж), снижение отношения раннего и позднего трансмитральных потоков (Е лж / А лж), увеличение времени замедления скорости раннего диастолического наполнения (DT) ЛЖ и увеличение времени изоволюметрического расслабления (IVRT) ЛЖ по сравнению с контрольной группой. При этом у шахтеров с сочетанием ППЛ и АГ и с сочетанием ППЛ с ИБС и АГ, соотношение Е лж / А лж значительно меньше, чем у шахтеров с ППЛ, а DT при сочетанной патологии имеет большую величину, чем у шахтеров с ППЛ. Это указывает на развитие диастолической дисфункции ЛЖ у шахтеров с сочетанием ППЛ, ИБС и АГ. При этом более значимые изменения вносит артериальная гипертензия, обуславливающая замедление расслабления гипертрофированного миокарда ЛЖ и увеличение постнагрузки (таблица 31).

У шахтеров с ППЛ в сочетании с ИБС и АГ диастолическая дисфункция миокарда ЛЖ могла способствовать формированию легочной гипертензии застойного характера, что подтверждается большим объемом левого предсердия (ИКСО ЛП) по сравнению с контрольной группой и шахтерами с ППЛ (таблица 31).

Таблица 31

Показатели диастолы левого желудочка у шахтеров с сочетанием пылевой патологии легких, ИБС и АГ (М ± m)

| Показатель  | Контроль-<br>ная<br>группа<br>(n= 92) | ППЛ<br>(n= 212)        | ППЛ<br>в сочетании<br>с АГ<br>(n= 108) | ППЛ<br>в сочетании<br>с ИБС<br>(n= 63) | ППЛ<br>в сочетании<br>с ИБС и<br>АГ<br>(n= 81) |
|-------------|---------------------------------------|------------------------|----------------------------------------|----------------------------------------|------------------------------------------------|
| Е лж, м/с   | 0,75±0,01                             | 0,65±0,01 <sup>^</sup> | 0,61±0,01 <sup>^</sup>                 | 0,60±0,02 <sup>^</sup>                 | 0,64±0,02 <sup>^</sup>                         |
| А лж, м/с   | 0,60±0,01                             | 0,67±0,01 <sup>^</sup> | 0,70±0,02 <sup>^</sup>                 | 0,64±0,02                              | 0,74±0,02 <sup>^</sup> *                       |
| Е лж / А лж | 1,24±0,01                             | 0,99±0,02 <sup>^</sup> | 0,92±0,02 <sup>^</sup>                 | 0,99±0,04 <sup>^</sup>                 | 0,87±0,02 <sup>^</sup> *                       |

|          |            |                         |                         |                         |                         |
|----------|------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|
| DT, мс   | 188,7±3,8  | 194,1±3,2               | 212,1±3,4 <sup>^*</sup> | 208,5±5,1 <sup>^*</sup> | 211,2±4,9 <sup>^*</sup> |
| IVRT, мс | 84,91±1,69 | 95,35±1,35 <sup>^</sup> | 99,91±1,92 <sup>^</sup> | 94,90±2,31 <sup>^</sup> | 91,35±2,31 <sup>^</sup> |

Примечания: n – количество обследованных;

<sup>^</sup> – значимые различия показателя ( $p < 0,05$ ) с контрольной группой;

\* – значимые различия показателя ( $p < 0,05$ ) с ППЛ.

У шахтеров с сочетанием ППЛ, ИБС и АГ выявлено снижение отношения раннего и позднего транстрикуспидальных потоков (Е пж / А пж) в сравнении с контрольной группой и с ППЛ (таблица 32). При этом среднее значение Е пж / А пж больше единицы, значит мы не можем говорить о наличии диастолической дисфункции ПЖ в изучаемых группах. Возможно, на средние величины отношения Е пж / А пж могла повлиять «псевдонормализация» диастолической функции ПЖ (II тип диастолической дисфункции), при котором отношение Е пж / А пж больше единицы [53]. Сходный характер изменений показателей нормального и анормального типов диастолической дисфункции желудочков, снижает возможность её оценки [207].

Таблица 32

Показатели диастолы правого желудочка у шахтеров с сочетанием пылевой патологии легких, ИБС и АГ ( $M \pm m$ )

| Показатель  | Контроль-<br>ная<br>группа<br>(n= 92) | ППЛ<br>(n= 212)         | ППЛ<br>в сочетании<br>с АГ<br>(n= 108) | ППЛ<br>в сочетании<br>с ИБС<br>(n= 63) | ППЛ<br>в сочетании<br>с ИБС и<br>АГ<br>(n= 81) |
|-------------|---------------------------------------|-------------------------|----------------------------------------|----------------------------------------|------------------------------------------------|
| Е пж, м/с   | 0,52±0,01                             | 0,50±0,007              | 0,47±0,01 <sup>^</sup>                 | 0,49±0,01                              | 0,50±0,01 <sup>^</sup>                         |
| А пж, м/с   | 0,39±0,009                            | 0,44±0,007 <sup>^</sup> | 0,46±0,01 <sup>^</sup>                 | 0,49±0,02 <sup>^*</sup>                | 0,49±0,02 <sup>^</sup>                         |
| Е пж / А пж | 1,33±0,02                             | 1,18±0,02 <sup>^</sup>  | 1,04±0,03 <sup>^*</sup>                | 1,07±0,02 <sup>^*</sup>                | 1,03±0,03 <sup>^*</sup>                        |

Примечания: n – количество обследованных;

^ – достоверность различия показателя ( $p < 0,05$ ) с контрольной группой;

\* – достоверность различия показателя ( $p < 0,05$ ) с ППЛ.

Отмечено, что динамика наполнения правого желудочка тесно связана с динамикой наполнения левого желудочка [71].

С учетом наличия диастолической дисфункции ЛЖ у шахтеров с ППЛ и тесной взаимосвязи наполнения ЛЖ и ПЖ, проведен анализ выявления диастолической дисфункции ЛЖ (таблица 33) и диастолической дисфункции ПЖ (таблица 34) в зависимости от его типа, потому что II (псевдонормальный) и III (рестриктивный) типы диастолической дисфункции более неблагоприятные в прогностическом отношении. Мы учитывали, что поражение ПЖ очень редко возникает при интактном ЛЖ, а значит выявление диастолической дисфункции ПЖ при нормальных показателях диастолического наполнения ЛЖ может свидетельствовать об их псевдонормализации [50, 113].

У шахтеров с ППЛ с АГ и ППЛ с ИБС и АГ частота ДД ЛЖ I типа больше чем у шахтеров с ППЛ, соответственно: ( $\chi^2=6,03$ ,  $p < 0,05$ , ОР=1,41, 95% ДИ=1,08-1,84, EF=29,08%;  $\chi^2=12,92$ ,  $p < 0,001$ , ОР=1,66, 95% ДИ=1,28-2,15, EF=39,76%), (таблица 33). ДД ЛЖ II типа у шахтеров с сочетанием ППЛ и ИБС встречается чаще, чем у шахтеров с ППЛ ( $\chi^2=47,6$ ,  $p < 0,001$ , ОР=11,78, 95% ДИ=4,97-27,91, EF=91,51%), с ППЛ сочетания с АГ ( $\chi^2=25,7$ ,  $p < 0,001$ , ОР=9, 95% ДИ=3,24-25,04, EF=88,89%) и с ППЛ в сочетании с ИБС и АГ ( $\chi^2=15,64$ ,  $p < 0,001$ , ОР=4,5, 95% ДИ=1,93-10,48, EF=77,78%).

Таким образом, у шахтеров с сочетанием ППЛ и ИБС, с развитием эксцентрического ремоделирования ЛЖ, диастолическая дисфункция II типа («псевдонормальный» тип) встречается чаще, чем в других группах шахтеров с ППЛ, что подтверждается данными литературы [211]. Статистически достоверных различий в распространенности III типа ДД ЛЖ нами не выявлено.

Частота различных типов ДД левого желудочка у шахтеров с сочетанием пылевой патологии легких, ИБС и АГ

| Типы ДД | ППЛ<br>(n= 212) |      | ППЛ<br>в сочетании с<br>АГ<br>(n= 108) |       | ППЛ<br>в сочетании с<br>ИБС<br>(n= 63) |               | ППЛ<br>в сочетании с<br>ИБС и АГ<br>(n= 81) |                |
|---------|-----------------|------|----------------------------------------|-------|----------------------------------------|---------------|---------------------------------------------|----------------|
|         | Абс.            | %    | Абс.                                   | %     | Абс.                                   | %             | Абс.                                        | %              |
| I тип   | 74              | 34,9 | 53                                     | 49,1* | 22                                     | 34,9          | 47                                          | 58,0<br>*, *** |
| II тип  | 6               | 2,8  | 4                                      | 3,7   | 21                                     | 33,3<br>*, ** | 6                                           | 7,4            |
| III тип | -               | -    | 1                                      | 0,9   | -                                      | -             | 1                                           | 1,2            |
| Нет ДД  | 132             | 62,3 | 50                                     | 46,3* | 20                                     | 31,7*         | 27                                          | 33,3*          |

Примечания: n – количество обследованных;

\* – 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.

Частота ДД ПЖ I типа у шахтеров с ППЛ с АГ и шахтеров с ППЛ в сочетании с ИБС и АГ больше чем у шахтеров с ППЛ ( $\chi^2=12,56$ ,  $p < 0,001$ , OR=2,15, 95% ДИ=1,4-3,3, EF=53,49%;  $\chi^2=7,39$ ,  $p < 0,01$ , OR=1,94, 95% ДИ=1,21-3,12, EF=48,45% соответственно), (таблица 34).

Частота различных типов ДД правого желудочка у шахтеров с сочетанием пылевой патологии легких, ИБС и АГ

| Типы ДД | ППЛ<br>(n= 212) |      | ППЛ<br>в сочетании с<br>АГ<br>(n= 108) |       | ППЛ<br>в сочетании с<br>ИБС<br>(n= 63) |      | ППЛ<br>в сочетании с<br>ИБС и<br>АГ<br>(n= 81) |                |
|---------|-----------------|------|----------------------------------------|-------|----------------------------------------|------|------------------------------------------------|----------------|
|         | Абс.            | %    | Абс.                                   | %     | Абс.                                   | %    | Абс.                                           | %              |
| I тип   | 31              | 14,6 | 34                                     | 31,5* | 15                                     | 23,8 | 23                                             | 28,4*          |
| II тип  | 14              | 6,6  | 21                                     | 19,4* | 9                                      | 14,3 | 24                                             | 29,6<br>*, *** |
| III тип | 6               | 2,8  | 4                                      | 3,7   | 1                                      | 1,6  | 6                                              | 7,4            |
| Нет ДД  | 161             | 75,9 | 49                                     | 45,4* | 38                                     | 60,3 | 28                                             | 34,6*          |

Примечания: n – количество обследованных;

\* – значимые различия показателя ( $p < 0,05$ ) с ППЛ;

\*\*\* - значимые различия показателя ( $p < 0,05$ ) с ППЛ в сочетании с ИБС.

ДД ПЖ II типа чаще встречается у больных с сочетанием трех заболеваний (ППЛ, ИБС и АГ), чем у шахтеров с ППЛ ( $\chi^2=27,53$ ,  $p < 0,001$ ,  $OR=4,49$ , 95% ДИ=2,45-8,24,  $EF=77,73\%$ ) и у шахтеров ППЛ в сочетании с ИБС ( $\chi^2=4,72$ ,  $p < 0,05$ ,  $OR=2,07$ , 95% ДИ=1,04-4,13,  $EF=51,69\%$ ) (таблица 34). У шахтеров с ППЛ в сочетании с АГ ДД ПЖ II типа также встречается чаще, чем у шахтеров с ППЛ ( $\chi^2=12,11$ ,  $p < 0,001$ ,  $OR=2,94$ , 95% ДИ=1,56-5,55,  $EF=65,99\%$ ). Статистически достоверных различий в распространенности III типа ДД ПЖ не выявлено.

Следовательно, у шахтеров с сочетанием ППЛ и заболеваний сердечно-сосудистой системы (ИБС и АГ) более выраженные нарушения наполнения ПЖ: у них высокий риск развития ДД ПЖ по II типу, что указывает на неблагоприятный прогноз течения сочетанных заболеваний.

В каждой из групп шахтеров с ППЛ выявлены различные типы ДД ЛЖ и ДД ПЖ, проявляющиеся на разных стадиях прогрессирования диастолических расстройств, разной выраженности гемодинамических сдвигов, часто разнонаправленных, что указывает на необходимость проведения мониторинга оценки ремоделирования миокарда в динамике.

Таким образом, сочетание профессиональной пылевой патологии легких с ИБС и артериальной гипертензией создает неблагоприятную ситуацию – уже на ранних стадиях заболевания развивается ремоделирование обоих желудочков. У шахтеров с ППЛ в сочетании с ИБС без АГ формируется эксцентрическое ремоделирование левого желудочка и концентрическое ремоделирование правого желудочка. При сочетании ППЛ с АГ и ППЛ с ИБС и АГ выявляется концентрическое ремоделирование обоих желудочков.

При сочетании трех заболеваний ремоделирование миокарда сопровождается диастолической дисфункцией миокарда и левого и правого желудочков.

Выявлено, что у больных ИБС без артериальной гипертензии имеется эксцентрическое ремоделирование левого желудочка, сопровождающееся более выраженными изменениями диастолической функции левого желудочка [42], что подтверждено в нашем исследовании. У шахтеров с сочетанием ППЛ и ИБС без АГ выявлялся псевдонормальный и рестриктивный типы диастолической дисфункции левого желудочка. Концентрическое ремоделирование левого желудочка, возникающее у больных ИБС в сочетании с артериальной гипертензией, вызывает умеренную диастолическую дисфункцию левого желудочка преимущественно с нарушением релаксации [250].

В нашем исследовании выявлено, что уже на ранних стадиях заболеваний: при профессиональной пылевой патологии легких с дыхательной недостаточностью 1 степени, пылевой патологии легких с дыхательной недостаточностью 1 степени в сочетании с артериальной гипертензией 2 степени и пылевой патологии легких с дыхательной недостаточностью 1

степени в сочетании с ИБС в виде стенокардии напряжения II функционального класса развивается диастолическая дисфункция правого желудочка, более выраженная при сочетанной патологии (пылевой патологии легких, ИБС и артериальной гипертензии).

При сочетанной патологии дисфункция миокарда правого желудочка может развиваться под воздействием нескольких факторов: артериальной гипоксемии, легочной гипертензии (повышение постнагрузки), дисфункции ЛЖ, изменения межжелудочкового взаимодействия, нейрогормональных системных воздействий. Сочетание пылевой патологии легких с ИБС и артериальной гипертензией увеличивает нагрузку на правые отделы сердца, что ускоряет формирование и прогрессирование хронического легочного сердца.

Концентрическая гипертрофия правого желудочка, сопровождающаяся легочной гипертензией, по-видимому, оказывает влияние на диастолическую функцию левого желудочка путем межжелудочкового взаимодействия и под воздействием увеличивающейся артериальной гипоксемии.

Таким образом, можно сделать вывод, что при сочетанной патологии может возникать порочный круг: ремоделирование миокарда, возникающее при пылевой патологии легких, приводит не только к изменениям правых отделов сердца, но и влияет на миокард левых отделов, а заболевания сердечно-сосудистой системы (ИБС и артериальная гипертензия) ускоряют формирование хронического легочного сердца.

#### **4.4 Систолическая, диастолическая функции сердца и гемодинамика малого круга кровообращения после проведения антиортостатической пробы у шахтеров с пылевой патологией легких в сочетании с ИБС и артериальной гипертензией**

Стресс-эхокардиография – это нагрузочное тестирование, применяемое для диагностики и прогнозирования течения ИБС [199, 269] и кардиомиопатии [53]. Проба с нагрузкой в виде антиортостатической пробы (АОП) [207] и тест

Вальсальвы [71] применялись для изучения легочной гипертензии при профессиональных заболеваниях органов дыхания. Однако, прогностические возможности использования нагрузочных проб при сочетанной патологии, в частности при сочетании ППЛ с ИБС и АГ недостаточно изучены.

Нами обследованы 136 шахтеров с ППЛ с ДН 1 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. Всем определялись исходные структурно-функциональные показатели сердца, затем выполнялась антиортостатическая проба, которая моделирует увеличение преднагрузки и усугубляет дисфункцию миокарда. Оценивали в динамике до и после АОП показатели систолической и диастолической функций желудочков, среднее и систолическое давление в легочной артерии.

У 66 из 136 шахтеров с ППЛ была диагностирована ИБС (48,5 %), преимущественно стенокардия II функционального класса (рисунок 9). Среди обследованных не было шахтеров с перенесенным инфарктом миокарда, мерцательной аритмией и клиническими проявлениями сердечной недостаточности.

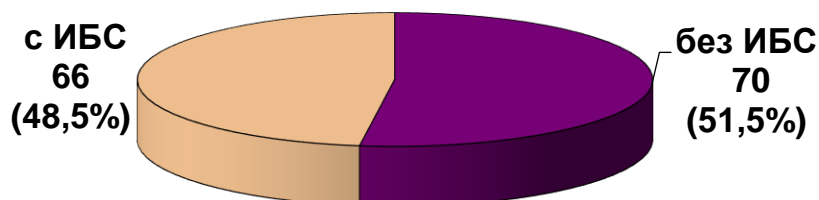


Рисунок 9 – Количество шахтеров с ИБС в группе с проведенной антиортостатической пробой



Умеренная артериальная гипертензия (2 степени) диагностирована у 72 шахтеров с ППЛ (52,94 %) (рисунок 10).

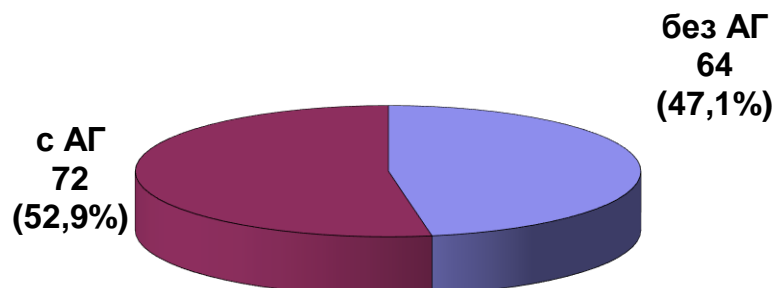


Рисунок 10 – Количество шахтеров с артериальной гипертензией в группе с проведенной антиортостатической пробой

Были выделены 4 группы больных: 1-я – 29 шахтеров с ППЛ без сердечно-сосудистых заболеваний; 2-я – 26 шахтеров с сочетанием ППЛ и АГ; 3-я группа – 23 шахтера с сочетанием ППЛ и ИБС; 4-я группа – 31 шахтер с сочетанием ППЛ, ИБС и АГ (таблица 35).

Таблица 35

Количественный состав групп исследования

| Группа                             | Абс. | %     |
|------------------------------------|------|-------|
| Шахтеры с ППЛ без ИБС и АГ         | 36   | 26,47 |
| Шахтеры с сочетанием ППЛ и АГ      | 34   | 25,0  |
| Шахтеры с сочетанием ППЛ и ИБС     | 28   | 20,59 |
| Шахтеры с сочетанием ППЛ, ИБС и АГ | 38   | 27,94 |
| Контрольная группа                 | 30   |       |

Исследуемые группы были приблизительно равны в количественном отношении.

В таблице 36 представлены показатели СрДЛА и СистДЛА до и после АОП. 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. У шахтеров с ППЛ показатели СрДЛА до проведения АОП были в пределах нормы, а после АОП превышали 20 мм рт. ст. У шахтеров с ППЛ после АОП также значимо увеличивалось систолическое давление в легочной артерии.

Таблица 36

Показатели среднего и систолического давления в легочной артерии до и после АОП у шахтеров с сочетанием пылевой патологии легких, ИБС и АГ (M ± m)

| Показатель                |              | Контроль-<br>ная группа<br>( n=30) | ППЛ<br>( n=36)  | ППЛ с АГ<br>( n=34) | ППЛ с ИБС<br>( n=28) | ППЛ с ИБС<br>и АГ<br>( n=38) |
|---------------------------|--------------|------------------------------------|-----------------|---------------------|----------------------|------------------------------|
| СрДЛА,<br>мм рт.<br>ст.   | До<br>АОП    | 12,54±0,58                         | 19,94±1,42      | 17,88±0,84          | 14,83±0,93           | 20,19±1,26                   |
|                           | После<br>АОП | 14,74±0,68<br>*                    | 25,55±1,35<br>* | 24,49±0,854<br>*    | 22,34±1,3<br>*       | 29,37±1,39<br>*              |
| Сист<br>ДЛА,<br>мм рт.ст. | До<br>АОП    | 25,5±2,57                          | 35,45±2,46      | 39,85±1,80          | 31,60±1,22           | 39,416±2,09                  |
|                           | После<br>АОП | 29,37±1,17                         | 45,32±2,15<br>* | 48,01±1,79<br>*     | 35,90±1,82<br>*      | 47,39±1,73<br>*              |

Примечание: n – количество обследованных;

\* – достоверность различия показателя (p<0,05) после АОП.

Во всех исследуемых группах показатели систолической функции ЛЖ (ФВ%) до и после АОП значимо не различались (таблица 37).

Таблица 37

Показатели систолической функции левого желудочка до и после АОП у шахтеров с сочетанием пылевой патологии легких, ИБС и АГ ( $M \pm m$ )

| Показатель  |              | Контроль-<br>ная группа<br>( n=30) | ППЛ<br>( n=36) | ППЛ с АГ<br>( n=34) | ППЛ с ИБС<br>( n=28) | ППЛ с ИБС<br>и АГ<br>( n=38) |
|-------------|--------------|------------------------------------|----------------|---------------------|----------------------|------------------------------|
| ФВ ЛЖ,<br>% | До<br>АОП    | 62,04±0,78                         | 60,63±0,66     | 58,61±0,55          | 60,0±0,85            | 57,98±0,64                   |
|             | После<br>АОП | 62,41±1,02                         | 610,14±0,67    | 57,28±0,647         | 59,83±0,84           | 57,69±0,69                   |

Примечание: n – количество обследованных.

Показатели диастолической функции ЛЖ (максимальные скорости раннего и позднего трансмитральных потоков и их соотношение – E лж, A лж, E лж / A лж) во всех группах обследованных значимо не отличались до и после АОП (таблица 38).

Таблица 38

Показатели диастолической функции левого желудочка до и после АОП у шахтеров с сочетанием пылевой патологии легких, ИБС и АГ ( $M \pm m$ )

| Показатель   |              | Контроль-<br>ная группа<br>( n=30) | ППЛ<br>( n=36) | ППЛ с АГ<br>( n=34) | ППЛ с ИБС<br>( n=28) | ППЛ с ИБС<br>и АГ<br>( n=38) |
|--------------|--------------|------------------------------------|----------------|---------------------|----------------------|------------------------------|
| E лж,<br>м/с | До<br>АОП    | 0,67±0,03                          | 0,55±0,02      | 0,50±0,02           | 0,59±0,02            | 0,54±0,03                    |
|              | После<br>АОП | 0,61±0,03                          | 0,53±0,02      | 0,49±0,03           | 0,57±0,03            | 0,50±0,03                    |

## Продолжение таблицы 38

|                |              |           |           |           |           |           |
|----------------|--------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| А лж,<br>м/с   | До<br>АОП    | 0,57±0,02 | 0,62±0,02 | 0,57±0,01 | 0,67±0,03 | 0,61±0,02 |
|                | После<br>АОП | 0,54±0,02 | 0,60±0,02 | 0,59±0,02 | 0,66±0,02 | 0,61±0,02 |
| Е лж /<br>А лж | До<br>АОП    | 1,20±0,06 | 0,91±0,03 | 0,90±0,05 | 0,92±0,05 | 0,89±0,04 |
|                | После<br>АОП | 1,16±0,07 | 0,90±0,03 | 0,82±0,05 | 0,87±0,03 | 0,84±0,04 |

Примечание: n – количество обследованных.

Показатели систолической функции (ФВ%) ПЖ до и после АОП также значимо не различались (таблица 39).

Таблица 39

Показатели систолической функции правого желудочка до и после АОП у шахтеров с сочетанием пылевой патологии легких, ИБС и АГ (M ± m)

| Показатель  |              | Контроль-<br>ная группа<br>( n=30) | ППЛ<br>( n=36) | ППЛ с АГ<br>( n=34) | ППЛ с ИБС<br>( n=28) | ППЛ с ИБС<br>и АГ<br>( n=38) |
|-------------|--------------|------------------------------------|----------------|---------------------|----------------------|------------------------------|
| ФВ ПЖ,<br>% | До<br>АОП    | 61,82±1,45                         | 62,02±1,03     | 58,85±1,76          | 62,49±1,62           | 59,21±1,34                   |
|             | После<br>АОП | 61,69±1,51                         | 61,48±0,77     | 59,36±1,61          | 62,11±1,08           | 59,01±1,12                   |

Примечание: n – количество обследованных.

Оценка диастолической функции ПЖ (таблица 40) выявила, что у шахтеров с ППЛ в сочетании с ИБС и АГ до и после АОП значимо различались

показатели максимальной скорости раннего и позднего транстрикуспидальных диастолических потоков. При этом, у них отношение Е пж / А пж до АОП превышало единицу, а после АОП стало менее единицы, то есть развивалась диастолическая дисфункция по типу нарушения релаксации (I тип ДД). В других группах шахтеров с ППЛ (кроме ППЛ с ИБС) имеется тенденция к появлению диастолической дисфункции ПЖ.

Таблица 40

Показатели диастолической функции правого желудочка до и после АОП у шахтеров с сочетанием пылевой патологии легких, ИБС и АГ ( $M \pm m$ )

| Показатель     |              | Контроль-<br>ная<br>группа<br>( n=30) | ППЛ<br>( n=36) | ППЛ с АГ<br>( n=34) | ППЛ с ИБС<br>( n=28) | ППЛ с<br>ИБС и АГ<br>( n=38) |
|----------------|--------------|---------------------------------------|----------------|---------------------|----------------------|------------------------------|
| 1              |              | 2                                     | 3              | 4                   | 5                    | 6                            |
| Е пж,<br>м/с   | До<br>АОП    | 0,51±0,02                             | 0,48±0,01      | 0,43±0,02           | 0,43±0,01            | 0,49±0,02                    |
|                | После<br>АОП | 0,52±0,02                             | 0,45±0,01      | 0,39±0,02           | 0,42±0,02            | 0,42±0,01<br>*               |
| А пж, м/с      | До<br>АОП    | 0,37±0,01                             | 0,43±0,01      | 0,39±0,02           | 0,41±0,02            | 0,42±0,01                    |
|                | После<br>АОП | 0,36±0,01                             | 0,40±0,01      | 0,4±0,01            | 0,38±0,01            | 0,53±0,02<br>*               |
| Е пж /<br>А пж | До<br>АОП    | 1,39±0,03                             | 1,10±0,03      | 1,11±0,05           | 1,06±0,04            | 1,19±0,03                    |
|                | После<br>АОП | 1,42±0,03                             | 1,03±0,04      | 1,02±0,04           | 1,15±0,07            | 0,86±0,03<br>*               |

Примечание: n – количество обследованных.

\* – значимые различия показателя ( $p < 0,05$ ) после АОП.

Учитывая, что сходный характер нормального и анормального (псевдонормального) диастолического кровотока снижают возможности диагностики диастолической дисфункции миокарда, мы оценили характер изменений транстрикуспидальных потоков до и после АОП во всех группах шахтеров с учетом нарастания соотношения раннего и позднего диастолических потоков правого желудочка (таблица 41).

Таблица 41

Количество пациентов с увеличением отношения Е пж / А пж после АОП у шахтеров с сочетанием пылевой патологии легких, ИБС и АГ (М ± m)

| ППЛ<br>( n=36) |      | ППЛ с АГ<br>( n=34) |      | ППЛ с ИБС<br>( n=28) |                 | ППЛ с ИБС и<br>АГ ( n=38) |      |
|----------------|------|---------------------|------|----------------------|-----------------|---------------------------|------|
| Абс.           | %    | Абс.                | %    | Абс.                 | %               | Абс.                      | %    |
| 5              | 17,2 | 4                   | 15,4 | 12                   | 42,9<br>*<br>** | 5                         | 16,1 |

Примечание: n – количество обследованных.

\* – 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.

Оценка характера изменений транстрикуспидальных диастолических потоков (отношение Е пж / А пж) показала, что в группе шахтеров с сочетанием ППЛ и ИБС после АОП отношение Е пж / А пж увеличивалось чаще, чем в других группах: у шахтеров с ППЛ ( $\chi^2=5,37$ ,  $p < 0,01$ , ОР=3,09, ДИ=1,23-7,75, EF=67,64%), у шахтеров с ППЛ с АГ ( $\chi^2=6,21$ ,  $p < 0,01$ , ОР=3,64, ДИ=1,32-10,04, EF=72,53%), у шахтеров с ППЛ в сочетании с ИБС и АГ ( $\chi^2=5,96$ ,  $p < 0,01$ , ОР=3,26, ДИ=1,3-8,2, EF=69,33%), и приближалось к рестриктивному типу – было в пределах от 1,5 до 2,0.

Таким образом, повышение давления в легочной артерии после АОП происходит как при ППЛ, так и при её сочетании с заболеваниями сердечно-сосудистой системы (ИБС и артериальной гипертензией). Проведение антиортостатической пробы у шахтеров с сочетанием ППЛ, ИБС и артериальной гипертензией позволяет выявить ранние признаки диастолической дисфункции правого желудочка, ухудшающей прогноз течения сочетанной патологии.

## **ГЛАВА 5 ОСОБЕННОСТИ ОТДЕЛЬНЫХ ЗВЕНЬЕВ ПАТОГЕНЕЗА АТЕРОСКЛЕРОЗА У ШАХТЕРОВ С ПЫЛЕВОЙ ПАТОЛОГИЕЙ ЛЕГКИХ**

### **5.1 Липидный обмен и перекисное окисление липидов при сочетании пылевой патологии легких и атеросклероза**

Нами изучен липидный обмен у 654 шахтеров с ППЛ в сочетании с АТ, у 173 шахтеров с ППЛ без АТ, у 217 шахтеров без профессиональной патологии и без АТ (контроль 1) и у 73 жителей города Новокузнецка никогда не работавших во вредных условиях труда, без патологии легких и без АТ (неэкспонированная группа).

Анализ лабораторных исследований показал (таблица 42), что у шахтеров с пылевой патологией легких в сочетании с атеросклерозом отмечается достоверное увеличение общего холестерина и ХСЛПНП по сравнению с шахтерами с пылевой патологией легких без атеросклероза, контрольной группой и неэкспонированной группой, а также снижение уровня ХСЛПВП и повышение коэффициента атерогенности по сравнению контрольной и неэкспонированной группами. У шахтеров с ППЛ без АТ также отмечается более высокий уровень коэффициента атерогенности по сравнению с контрольными и неэкспонированной группами. Статистически значимой разницы средних величин других показателей липидов сыворотки крови у больных ППЛ без АТ в контрольной и неэкспонированной группах не было выявлено.



Уровень липидов в плазме крови шахтеров с ППЛ в сочетании с атеросклерозом и без атеросклероза (M±m)

| Показатель                   | Группа                                    |                                |                             |                                  |
|------------------------------|-------------------------------------------|--------------------------------|-----------------------------|----------------------------------|
|                              | ППЛ в сочетании с атеросклерозом<br>n=654 | ППЛ без атеросклероза<br>n=173 | Контрольная группа<br>n=217 | Неэкспонированная группа<br>n=73 |
| Триглицериды,<br>ммоль/л     | 1,62±0,05                                 | 1,61±0,12                      | 1,29±0,09                   | 1,28±0,07                        |
| Общий холестерин,<br>ммоль/л | 5,78±0,04 * ^ #                           | 5,39±0,08                      | 5,13±0,07                   | 5,14±0,06                        |
| ХСЛПНП,<br>ммоль/л           | 3,85±0,04 * ^ #                           | 3,59±0,07                      | 3,42±0,07                   | 3,36±0,06                        |
| ХСЛПВП,<br>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                        |

Примечания:

n – число наблюдений;

\* –  $p < 0,05$  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.

Отмечено, что у шахтеров с пылевой патологией легких, осложнившейся дыхательной недостаточностью, более выраженные нарушения липидного обмена, чем у больных без дыхательной недостаточности (таблица 43). Так, у больных с сочетанием атеросклероза с ППЛ, осложненной ДН, выше уровень

общего холестерина и ХСЛПНП по сравнению с больными атеросклерозом в сочетании с ППЛ без ДН.

Таблица 43

Уровень липидов в плазме крови у шахтеров с ППЛ с наличием и отсутствием дыхательной недостаточности при сочетании с атеросклерозом (M±m)

| Показатель                   | ППЛ с ДН в сочетании с атеросклерозом<br>n=520 | ППЛ без ДН в сочетании с атеросклерозом<br>m<br>n=134 | ППЛ с ДН без атеросклероза<br>n=113 | ППЛ без ДН без атеросклероза<br>n=60 |
|------------------------------|------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|-------------------------------------|--------------------------------------|
| Триглицериды,<br>ммоль/л     | 1,66±0,06                                      | 1,46±0,12                                             | 1,64±0,17                           | 1,49±0,10                            |
| Общий холестерин,<br>ммоль/л | 5,97±0,04*                                     | 5,68±0,09                                             | 5,53±0,10                           | 5,12±0,11                            |
| ХСЛПНП,<br>ммоль/л           | 3,92±0,04*                                     | 3,63±0,07                                             | 3,51±0,09                           | 3,16±0,08                            |
| ХСЛПВП,<br>ммоль/л           | 1,19±0,01                                      | 1,26±0,03                                             | 1,24±0,03                           | 1,29±0,05                            |
| Коэффициент атерогенности    | 4,02±0,06                                      | 3,89±0,12                                             | 3,78±0,13                           | 3,43±0,12                            |

Примечания:

n – число наблюдений;

\* –  $p < 0,05$  при ППЛ с ДН по сравнению с ППЛ без ДН.

Большое значение в липидном обмене придается в настоящее время апопротеинам, белковым компонентам липопротеидов. Они выполняют структурную и транспортную функцию. Ранее было выявлено, что апопротеин

Встраивается в ЛПНП, способствующие атерогенезу, а апопротеин А, характерный для ЛПВП, увеличивает их антиатерогенность [113].

Наши исследования показали (таблица 44), что у больных ППЛ с АТ выше уровень аполипопротеина В, чем у больных ППЛ без АТ и лиц контрольной и неэкспонированной групп. Выявленное повышение уровня аполипопротеина В способствует раннему атерогенезу у больных с ППЛ.

Таблица 44

Уровень апопротеинов в плазме крови у шахтеров с ППЛ в сочетании с атеросклерозом и без атеросклероза ( $M \pm m$ )

| Показатель                | Группа                                           |                                       |                            |                                  |
|---------------------------|--------------------------------------------------|---------------------------------------|----------------------------|----------------------------------|
|                           | Больные ППЛ в сочетании с атеросклерозом<br>n=45 | Больные ППЛ без атеросклероза<br>n=43 | Контрольная группа<br>n=44 | Неэкспонированная группа<br>n=42 |
| Аполипопротеин А1<br>г/л  | 1,41±0,03 <sup>^#</sup>                          | 1,54±0,07                             | 1,61±0,05                  | 1,69±0,07                        |
| Аполипопротеин – В<br>г/л | 1,28±0,03 <sup>*^#</sup>                         | 1,03±0,09                             | 0,95±0,05                  | 1,09±0,06                        |

Примечания:

n – число наблюдений;

\* –  $p < 0,05$  при ППЛ в сочетании с атеросклерозом по сравнению с ППЛ без атеросклероза;

<sup>^</sup> –  $p < 0,05$  по сравнению с контрольной группой;

<sup>#</sup> –  $p < 0,05$  по сравнению с неэкспонированной группой.

У шахтеров с сочетанием ППЛ и АТ уровень аполипопротеина А1 ниже, чем в контрольной и неэкспонированной группах, а с шахтерами с ППЛ без АТ разница статистически незначима (таблица 44).

Оценка уровня аполипопротеинов у шахтеров с пылевой патологией легких, осложнившейся дыхательной недостаточностью показала (таблица 45), что более выраженные нарушения отмечаются у больных с дыхательной недостаточностью. У шахтеров с ППЛ, осложненной ДН, как при сочетании с атеросклерозом, так и без атеросклероза, уровень аполипопротеина В выше, чем у шахтеров с ППЛ без ДН. Это, возможно, связано с наличием хронического воспаления у больных с пылевой патологией легких, более выраженного у больных с дыхательной недостаточностью.

Таблица 45

Уровень апопротеинов в плазме крови у шахтеров с профессиональной пылевой патологией легких с наличием и отсутствием дыхательной недостаточности при сочетании с атеросклерозом ( $M \pm m$ )

| Показатель           | ППЛ с ДН в сочетании с атеросклерозом<br>n=24 | ППЛ без ДН в сочетании с атеросклерозом<br>n=21 | ППЛ с ДН без атеросклероза<br>n=22 | ППЛ без ДН без атеросклероза<br>n=21 |
|----------------------|-----------------------------------------------|-------------------------------------------------|------------------------------------|--------------------------------------|
| Апопротеин А1<br>г/л | 1,44±0,04                                     | 1,36±0,05                                       | 1,59±0,07                          | 1,51±0,06                            |
| Апопротеин В<br>г/л  | 1,28±0,03*                                    | 1,15±0,03                                       | 1,24±0,05*                         | 0,98±0,07                            |

Примечания:

n – число наблюдений;

\* –  $p < 0,05$  при ППЛ с ДН по сравнению с ППЛ без ДН.

Важной в формировании атеросклеротических бляшек является роль окисленных ЛПНП. Способствует повышению образования окисленных ЛПНП ангиотензин II, стимулирующий окисление ЛПНП макрофагами,

увеличивающий содержание и активность НАД и НАДФ-зависимой оксидазы. Оксидаза является источником анионов супероксида кислорода, являющегося окислителем ЛПНП. Повышение синтеза супероксида и преобладание его над антиоксидантами в стенке сосудов приводит к состоянию оксидантного (окислительного) стресса, запускающего атерогенез. Супероксид кислорода способствует также разрушению оксида азота – важнейшей вазодилатирующей субстанции, поэтому ухудшается вазодилатирующая функция эндотелия сосудов, образуется пероксинитрит – активный свободный радикал, который способствует окислению ЛПНП.

Анализ показал, 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 и лиц контрольной и неэкспонированной групп (таблица 46). Это свидетельствует о наличии состоянии окислительного стресса у шахтеров с ППЛ в сочетании с атеросклерозом.

Таблица 46

Состояние процессов свободнорадикального окисления липидов и антиоксидантной системы организма шахтеров с ППЛ в сочетании с атеросклерозом и без атеросклероза (M±m)

| Показатель                                 | Группа                                           |                                       |                            |                                  |
|--------------------------------------------|--------------------------------------------------|---------------------------------------|----------------------------|----------------------------------|
|                                            | Больные ППЛ в сочетании с атеросклерозом<br>n=45 | Больные ППЛ без атеросклероза<br>n=43 | Контрольная группа<br>n=44 | Неэкспонированная группа<br>n=42 |
| Общая окислительная способность<br>ммоль/л | 0,51±0,02 <sup>#</sup>                           | 0,47±0,03 <sup>#</sup>                | 0,36±0,02 <sup>#</sup>     | 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  |
| Церулоплазмин Мг/дл                       | 31,24±0,42#  | 31,49±0,84# | 28,71±0,83# | 21,79±0,55 |

Примечания:

n – число наблюдений;

\* –  $p < 0,05$  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.

У шахтеров с ППЛ без атеросклероза уровень эндогенной пероксидазной активности также выше, а уровень общей антиоксидантной способности ниже, чем в контрольной и неэкспонированной группах, что свидетельствует о том, что оксидантный стресс способствует формированию ППЛ. У шахтеров с ППЛ общая окислительная способность значимо выше, чем в контрольной и неэкспонированной группах, что подтверждает вышесказанное. Следует отметить, что у шахтеров без ППЛ (контрольная группа) повышен уровень общей окислительной способности по сравнению с неэкспонированной группой (у не работающих во вредных условиях труда). Это указывает на то, что состояние оксидантного стресса появляется у шахтеров, длительно работающих в условиях воздействия угольно-породной пыли в концентрациях значительно превышающих предельно допустимые уровни, и может быть

расценено как состояние предболезни – период дезадаптации или формирования предпатологического состояния без клинических проявлений заболевания. У всех шахтеров как с ППЛ, так и без ППЛ повышен уровень церулоплазмينا в сыворотке крови. Церулоплазмин по современным данным имеет супероксиддисмутазную активность, его уровень повышается при активации свободнорадикального окисления и воспалении, поэтому его расценивают как острофазный белок воспаления. Повышение уровня церулоплазмينا свидетельствует о большой свободнорадикальной активности у всех шахтеров, длительно работавших в условиях воздействия угольно-породной пыли в высоких концентрациях, и подтверждает наличие у них состояния оксидантного стресса.

Отмечено, что у шахтеров с ППЛ, осложненной ДН, при сочетании с атеросклерозом, показатели общей окислительной способности и эндогенной пероксидазной активности выше, чем у больных ППЛ без ДН в сочетании с АТ, что указывает на то, что активация процессов свободнорадикального окисления способствует как формированию ППЛ, осложненной дыхательной недостаточностью, так и атерогенезу (таблица 47).

Данные литературы свидетельствуют, что ЛПНП не повреждают эндотелий, если их уровень в пределах нормы, а становятся атерогенными в следствии окисления и гликозилирования [211, 250, 373]. При модификации ЛПНП становятся чужеродными и могут вызывать иммунный ответ с участием макрофагов, нейтрофилов и Т-лимфоцитов [267, 313]. Формируются циркулирующие иммунные комплексы, содержащие модифицированные ЛПНП в виде антигена. Такие комплексы могут вызвать повреждение эндотелия и при их высоком уровне повышается риск развития атеросклероза [73, 422].

Состояние процессов свободнорадикального окисления липидов и антиоксидантной системы организма у шахтеров с ППЛ с наличием и отсутствием дыхательной недостаточности при сочетании с атеросклерозом (M±m)

| Показатель                                   | ППЛ с ДН в сочетании с атеросклерозом<br>n=24 | ППЛ без ДН в сочетании с атеросклерозом<br>n=21 | ППЛ с ДН без атеросклероза<br>n=22 | ППЛ без ДН без атеросклероза<br>n=21 |
|----------------------------------------------|-----------------------------------------------|-------------------------------------------------|------------------------------------|--------------------------------------|
| Общая окислительная способность<br>ммоль/л   | 0,54±0,02*                                    | 0,41±0,04                                       | 0,49±0,04                          | 0,46±0,05                            |
| Эндогенная пероксидантная активность<br>Ед/л | 8,72±0,35*                                    | 6,95±0,39 <sup>#</sup>                          | 7,01±0,61                          | 6,79±0,62                            |
| Общая антиоксидантная способность<br>ммоль/л | 1,64±0,07                                     | 1,81±0,04                                       | 1,82±0,05                          | 1,97±0,05                            |
| Церулоплазмин, Мг/дл                         | 32,52±0,48*                                   | 29,22±0,69                                      | 33,31±1,08*                        | 28,07±1,18                           |

Примечания:

n – число наблюдений;

\* – p < 0,05 при ППЛ с ДН по сравнению с ППЛ без ДН.

Наше исследование показало, что у шахтеров с ППЛ в сочетании с АТ уровень модифицированных ЛПНП значительно выше, чем у больных ППЛ без АТ и лиц контрольной и неэкспонированной групп (таблица 48).



Уровень модифицированных (окисленных) ЛПНП в плазме крови шахтеров при пылевой патологии легких в сочетании с атеросклерозом ( $M \pm m$ )

| Показатель                                 | Группа                                           |                                       |                            |                                  |
|--------------------------------------------|--------------------------------------------------|---------------------------------------|----------------------------|----------------------------------|
|                                            | Больные ППЛ в сочетании с атеросклерозом<br>n=45 | Больные ППЛ без атеросклероза<br>n=43 | Контрольная группа<br>n=44 | Неэкспонированная группа<br>n=42 |
| Модифицированные (окисленные) ЛПНП (нг/мл) | 956,6±85,4<br>*^#                                | 351,2±39,3 <sup>^#</sup>              | 134,5±21,4                 | 104,7±12,8                       |

Примечания:

n – число наблюдений;

\* –  $p < 0,05$  при ППЛ в сочетании с атеросклерозом по сравнению с ППЛ без атеросклероза;

<sup>^</sup> –  $p < 0,05$  по сравнению с контрольной группой;

# –  $p < 0,05$  по сравнению с неэкспонированной группой.

У больных с ППЛ без АТ уровень ЛПНП также выше, чем в контрольной и неэкспонированной группах. То есть влияние угольно-породной пыли вызывает модификацию ЛПНП у работников угольных шахт с ППЛ и связано, по-видимому, с усиливающимися на фоне гипоксии нарушениями в системе процессов свободнорадикального окисления липидов и антиоксидантной системы организма.

Это подтверждается тем, что уровень модифицированных ЛПНП у шахтеров с ППЛ, осложненной ДН значительно выше, чем у больных ППЛ без ДН, как при сочетании с атеросклерозом, так и у шахтеров с ППЛ без атеросклероза, что указывает на то, что активация процессов

свободнорадикального окисления способствует как формированию ППЛ, осложненной дыхательной недостаточностью, так и атерогенезу (таблица 49).

Таблица 49

Состояние процессов свободнорадикального окисления липидов и антиоксидантной системы организма у шахтеров с ППЛ с наличием и отсутствием дыхательной недостаточности при сочетании с атеросклерозом (M±m)

| Показатель                                 | ППЛ с ДН в сочетании с атеросклерозом<br>n=24 | ППЛ без ДН в сочетании с атеросклерозом<br>n=21 | ППЛ с ДН без атеросклероза<br>n=22 | ППЛ без ДН без атеросклероза<br>n=21 |
|--------------------------------------------|-----------------------------------------------|-------------------------------------------------|------------------------------------|--------------------------------------|
| Модифицированные (окисленные) ЛПНП (нг/мл) | 1372,1±91,7*                                  | 481,9±47,0                                      | 452,3±60,4*                        | 240,8±37,9                           |

Примечания:

n – число наблюдений;

\* –  $p < 0,05$  при ППЛ с ДН по сравнению с ППЛ без ДН.

## 5.2 Иммуно-воспалительные и цитокиновые механизмы развития атеросклероза у шахтеров с пылевой патологией легких

В настоящее время участие иммунологических механизмов в развитии атеросклероза не вызывает сомнений. В атеросклеротических бляшках протекает воспалительный процесс, в регуляции которого принимает участие Т-клеточное звено системы иммунитета. Субпопуляция Т-лимфоцитов – Т-хелперы-1 выделяют провоспалительные цитокины ( $\gamma$  – интерферон, интерлейкин 1, фактор некроза опухоли- $\alpha$ ), способствующие развитию

воспаления эндотелия за счёт активации макрофагов, эндотелиоцитов, стимуляции выработки свободных радикалов, протеолитических ферментов и повышения коагуляционной активности [176].

Анализ иммунологических исследований показал, что при большой вариабельности показателей количества лимфоцитов и их субпопуляций (таблица 50) нет статистически значимых различий у шахтеров с ППЛ в сочетании с атеросклерозом, шахтерами с ППЛ без атеросклероза и лицами контрольной и неэкспонированной групп.

Таблица 50

Показатели количества иммунокомпетентных клеток у шахтеров с ППЛ в сочетании с атеросклерозом (M±m)

| Показатель                            | ППЛ с атеросклерозом<br>n=382 | ППЛ без атеросклероза<br>n=102 | Контрольная группа<br>n=77 | Неэкспонированная группа<br>n=43 |
|---------------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|----------------------------|----------------------------------|
| Лимфоциты (абс.) x 10 <sup>9</sup> /л | 2,32±0,04                     | 2,24±0,09                      | 2,27±0,08                  | 2,38±0,17                        |
| CD3+ (%)                              | 63,01±0,57                    | 61,88±1,99                     | 65,59±0,97                 | 63,33±0,56                       |
| CD3+ (абс.) x 10 <sup>9</sup> /л      | 1,44±0,03                     | 1,39±0,06                      | 1,50±0,06                  | 1,52±0,08                        |
| CD4+ (%)                              | 36,83±0,48                    | 36,80±0,87                     | 38,71±0,84                 | 37,16±0,78                       |
| CD4+ (абс.) x 10 <sup>9</sup> /л      | 0,84±0,03                     | 0,80±0,04                      | 0,84±0,04                  | 0,88±0,06                        |
| CD8+ (%)                              | 23,48±0,40                    | 22,08±0,83                     | 23,26±0,87                 | 21,98±1,30                       |
| CD8+ (абс.) x 10 <sup>9</sup> /л      | 0,54±0,02                     | 0,49±0,03                      | 0,52±0,03                  | 0,56±0,06                        |
| CD16+ (%)                             | 15,87±0,38                    | 15,29±0,69                     | 16,75±0,77                 | 14,93±0,87                       |
| CD16+ (абс.) x 10 <sup>9</sup> /л     | 0,36±0,02                     | 0,32±0,02                      | 0,36±0,02                  | 0,31±0,02                        |

## Продолжение таблицы 50

|                                      |            |            |           |           |
|--------------------------------------|------------|------------|-----------|-----------|
| CD20+ (%)                            | 10,49±0,27 | 10,27±0,51 | 9,57±0,51 | 9,42±0,77 |
| CD20+ (абс.) x<br>10 <sup>9</sup> /л | 0,25±0,01  | 0,23±0,02  | 0,24±0,02 | 0,26±0,04 |
| IRI                                  | 1,75±0,08  | 1,82±0,07  | 1,81±0,07 | 1,83±0,11 |

Примечания:

n – число наблюдений;

Анализ показателей гуморального звена иммунитета показал, что у шахтеров с ППЛ в сочетании с атеросклерозом отмечается увеличение концентрации иммуноглобулина А 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 51).

Таблица 51

Показатели гуморального иммунитета у шахтеров с ППЛ в сочетании с атеросклерозом (M±m)

| Показатель  | ППЛ с<br>атеросклерозом<br>n=382 | ППЛ без<br>атеросклероза<br>n=102 | Контрольная<br>группа<br>n=77 | Неэкспонированная<br>группа<br>n=43 |
|-------------|----------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------|-------------------------------------|
| 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                          |

Примечания:

n – число наблюдений;

\* – 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.

У всех шахтеров с ППЛ (независимо от сочетания с атеросклерозом) выявлено повышение уровня ЦИК по сравнению с лицами контрольной и неэкспонированной групп, что отражает повышенную антигенную нагрузку на шахтеров с ППЛ и активацию вследствие этого у них гуморального иммунитета (таблица 51).

Оценка фагоцитарной активности нейтрофилов с частицами латекса не выявила статистически значимых различий ни в одной из групп обследованных (таблица 52).

Таблица 52

Показатели фагоцитоза у шахтеров с ППЛ в сочетании с атеросклерозом  
( $M \pm m$ )

| Показатель                                         | ППЛ с атеросклерозом<br>n=382 | ППЛ без атеросклероза<br>n=102 | Контрольная группа<br>n=77 | Неэкспонированная группа<br>n=43 |
|----------------------------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|----------------------------|----------------------------------|
| Фагоцитарная активность нейтрофилов с латексом (%) | 63,07±0,61                    | 62,08±1,05                     | 64,39±1,17                 | 63,44±0,59                       |

Примечания:

n – число наблюдений.

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- $\alpha$  и интерлейкина-2 по сравнению с шахтерами с ППЛ без

атеросклероза и лицами контрольной и неэкспонированной групп, что отражает высокую активность воспаления у шахтеров с ППЛ в сочетании с атеросклерозом (таблица 53). При большой вариабельности показателей отмечается тенденция к повышению уровня интерлейкина-1 $\beta$  и интерлейкина-4 у шахтеров с ППЛ в сочетании с атеросклерозом по сравнению с остальными группами обследованных, но статистически разница не значима. У всех шахтеров, в том числе у лиц, не имеющих ППЛ (контрольная группа), уровень интерлейкина-2 выше, чем в неэкспонированной группе (у не работающих во вредных условиях труда), что указывает на активацию иммунного ответа как у шахтеров с ППЛ, так и условно здоровых шахтеров при длительном воздействии УПП на стадиях адаптации и дезадаптации «стадии предболезни».

Таблица 53

Уровень цитокинов в плазме крови шахтеров с ППЛ в сочетании с атеросклерозом (M $\pm$ m)

| Показатель                     | ППЛ с атеросклерозом<br>n=84 | ППЛ без атеросклероза<br>n=46 | Контрольная группа<br>n=44 | Неэкспонированная группа<br>n=42 |
|--------------------------------|------------------------------|-------------------------------|----------------------------|----------------------------------|
| ФНО (пкг/мл)                   | 180,73 $\pm$ 23,48<br>*^#    | 32,71 $\pm$ 6,78              | 33,96 $\pm$ 8,99           | 12,87 $\pm$ 2,12                 |
| Интерлейкин-1 $\beta$ (пкг/мл) | 306,99 $\pm$ 56,02           | 107,80 $\pm$ 58,87            | 45,24 $\pm$ 13,10          | 30,35 $\pm$ 6,01                 |
| Интерлейкин-2 (пкг/мл)         | 324,41 $\pm$ 33,48<br>*^#    | 94,03 $\pm$ 17,34 #           | 52,93 $\pm$ 5,54#          | 6,51 $\pm$ 0,54                  |
| Интерлейкин-4 (пкг/мл)         | 120,59 $\pm$ 26,11           | 20,87 $\pm$ 6,67              | 8,85 $\pm$ 3,19            | 8,37 $\pm$ 1,68                  |
| Интерлейкин-6 (пкг/мл)         | 15,02 $\pm$ 2,21^#           | 7,38 $\pm$ 2,64               | 3,81 $\pm$ 0,71            | 5,56 $\pm$ 1,52                  |

Примечания:

n – число наблюдений;

\* –  $p < 0,05$  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.

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 (таблица 54). По литературным данным, высокий уровень СРБ может указывать на неблагоприятный прогноз у больных ИБС [388].

У шахтеров с ППЛ без атеросклероза уровень СРБ также выше, чем у в контрольной и неэкспонированной группах (таблица 54). Это подтверждает наличие хронического воспалительного процесса разной степени выраженности у большинства шахтеров с ППЛ.

Таблица 54

Уровень белков острой фазы воспаления в плазме крови шахтеров с ППЛ в сочетании с атеросклерозом ( $M \pm m$ )

| Показатель                 | ППЛ с атеросклерозом<br>n=588 | ППЛ без атеросклероза<br>n=166 | Контрольная группа<br>n=217 | Неэкспонированная группа<br>n=63 |
|----------------------------|-------------------------------|--------------------------------|-----------------------------|----------------------------------|
| Гаптоглобин (мг/дл)        | 116,23±1,93<br>^#             | 107,89±3,18 #                  | 99,60±3,11 #                | 84,94±3,88                       |
| A – 1- Антитрипсин (г/л)   | 1,59±0,06                     | 1,46±0,02                      | 1,49±0,02                   | 1,41±0,02                        |
| C –реактивный белок (мг/л) | 4,19±0,23<br>*^#              | 2,70±0,43 ^#                   | 0,77±0,09                   | 0,64±0,06                        |

Примечания:

n – число наблюдений;

\* –  $p < 0,05$  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.

У шахтеров с ППЛ в сочетании с атеросклерозом значительно повышен уровень гаптоглобина по сравнению с лицами контрольной и неэкспонированной групп (таблица 54). Гаптоглобин считается типичным представителем острофазных белков воспаления и может увеличиваться при различных патологических процессах (воспалении, тканевом повреждении, опухолях и др.), участвует в процессах детоксикации. Имеется тенденция к повышению уровня гаптоглобина у шахтеров с ППЛ в сочетании с атеросклерозом по сравнению с шахтерами с ППЛ без атеросклероза, но разница статистически незначима ( $p > 0,05$ ).

### **5.3 Уровень гомоцистеина и его роль в развитии атеросклероза у шахтеров с пылевой патологией легких**

В качестве самостоятельного фактора риска формирования атеросклероза в настоящее время признается гипергомоцистеинемия (15 и более мкг/л). К развитию гипергомоцистеинемии могут приводить генетические дефекты, курение, недостаток в пище витаминов В<sub>12</sub>, В<sub>6</sub>, фолиевой кислоты, почечная недостаточность [268]. Имеются данные, что повышение гомоцистеина может вызывать эндотелиальную дисфункцию, нарушения в системе гемостаза, что способствует формированию и росту атеросклеротических бляшек [153].

Анализ результатов исследования показал (таблица 55), что у больных ППЛ в сочетании с атеросклерозом уровень гомоцистеина выше, чем в остальных изучаемых группах и имеет у них значение в раннем и более тяжелом течении атеросклероза.

Таким образом, развитие гипергомоцистеинемии связано с развитием пылевой патологии легких, так как при анкетировании всех групп шахтеров и служащих существенных различий в особенностях питания выявлено не было.



Уровень гомоцистеина в плазме крови у шахтеров с ППЛ в сочетании с атеросклерозом ( $M \pm m$ )

| Показатель                 | Группа                                    |                                |                             |                                  |
|----------------------------|-------------------------------------------|--------------------------------|-----------------------------|----------------------------------|
|                            | ППЛ в сочетании с атеросклерозом<br>n=391 | ППЛ без атеросклероза<br>n=102 | Контрольная группа<br>n=217 | Неэкспонированная группа<br>n=42 |
| Гомоцистеин,<br>(мкмоль/л) | 15,14±0,19 *^#                            | 10,47±0,23                     | 10,654±0,41                 | 7,42±0,32                        |

Примечания:

n – число наблюдений;

\* –  $p < 0,05$  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.

Причиной гипергомоцистеинемии у шахтеров с ППЛ в сочетании с АТ может быть хроническое воспаление, которое развивается при длительном воздействии на шахтеров угольно-породной пыли в высоких концентрациях, а также табакокурение (особенно с индексом курения более 20), так как частота курящих среди шахтеров с ППЛ в сочетании с АТ почти в 2 раза выше, чем среди шахтеров с ППЛ без АТ.

#### 5.4 Параметры системы гемостаза при сочетании профессиональной пылевой патологии легких и атеросклероза у шахтеров

Анализ изученных показателей 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 (таблица 56). Показатели протромбинового объема статистически не различались во всех группах обследованных.

У шахтеров с пылевой патологией легких без атеросклероза выявлено повышение уровня РФМК по сравнению с лицами контрольной и неэкспонированной групп (таблица 56). Наличие гиперкоагуляции у шахтеров с болезнями органов дыхания подтверждается тем, что у них развивается хроническое компенсированное внутрисосудистое свертывание (увеличивается количество РФМК, которые считаются маркером тромбинемии).

Таблица 56

Показатели системы гемостаза у шахтеров с ППЛ в сочетании с атеросклерозом (M±m)

| Показатель           | Группа                                    |                                |                             |                                  |
|----------------------|-------------------------------------------|--------------------------------|-----------------------------|----------------------------------|
|                      | ППЛ в сочетании с атеросклерозом<br>n=391 | ППЛ без атеросклероза<br>n=102 | Контрольная группа<br>n=217 | Неэкспонированная группа<br>n=63 |
| Фибриноген, г/л      | 3,46±0,02*^#                              | 3,28±0,05                      | 3,17±0,05                   | 3,12±0,06                        |
| Протромбиновый объем | 0,95±0,01                                 | 0,94±0,02                      | 0,93±0,02                   | 0,96±0,009                       |
| РФМК, мг %           | 1,19±0,09*^#                              | 0,56±0,09^#                    | 0,09±0,06                   | 0,10±0,08                        |

Примечания:

n – число наблюдений;

\* –  $p < 0,05$  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.

В связи с возможным влиянием дыхательной недостаточности на систему гемостаза, мы сравнили все показатели у шахтеров с ППЛ, имеющих и не имеющих нарушения функции дыхания. Было установлено, что у шахтеров с ППЛ как в сочетании с атеросклерозом, так и без атеросклероза при наличии дыхательной недостаточности показатели фибриногена и РФМК выше, чем у шахтеров без дыхательной недостаточности, что указывает на наличие гиперкоагуляции при развитии дыхательной недостаточности у шахтеров с ППЛ (таблица 57), что может способствовать развитию клинических проявлений атеросклероза.

Таблица 57

Показатели системы гемостаза у шахтеров с ППЛ с наличием и отсутствием дыхательной недостаточности при сочетании с атеросклерозом (M±m)

| Показатель           | ППЛ с ДН в сочетании с атеросклерозом<br>n=520 | ППЛ без ДН в сочетании с атеросклерозом<br>n=134 | ППЛ с ДН без атеросклероза<br>n=113 | ППЛ без ДН без атеросклероза<br>n=60 |
|----------------------|------------------------------------------------|--------------------------------------------------|-------------------------------------|--------------------------------------|
| Фибриноген, г/л      | 3,67±0,03*                                     | 3,42±0,05                                        | 3,45±0,05*                          | 2,96±0,09                            |
| Протромбиновый объем | 0,96±0,01                                      | 0,95±0,01                                        | 0,93±0,01                           | 0,97±0,04                            |
| РФМК, мг %           | 1,68±0,11*                                     | 1,02±0,14                                        | 0,77±0,15*                          | 0,18±0,10                            |

Примечания:

n – число наблюдений;

\* –  $p < 0,05$  у шахтеров с ППЛ с ДН по сравнению с шахтерами с ППЛ без ДН.

### 5.5. Взаимосвязи функции эндотелия с факторами риска развития атеросклероза у шахтеров с пылевой патологией легких

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 58). Оксид азота участвует в регуляции практически всех функций эндотелия (регуляция тонуса, тромборезистентность сосудов, регуляция адгезии лейкоцитов и проницаемости сосудов), а значит, его значительное снижение указывает на развитие эндотелиальной дисфункции у шахтеров с ППЛ в сочетании с атеросклерозом.

Таблица 58

Показатели функции сосудистого эндотелия у шахтеров с ППЛ в сочетании с атеросклерозом (M±m)

| Показатель                                    | Группа                                        |                                    |                         |                               |
|-----------------------------------------------|-----------------------------------------------|------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
|                                               | Больные ППЛ в сочетании с атеросклерозом n=45 | Больные ППЛ без атеросклероза n=43 | Контрольная группа n=44 | Неэкспонированная группа n=42 |
| 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:

n – число наблюдений;

\* –  $p < 0,05$  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.

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 и лиц контрольной и экспонированной групп (таблица 58).

В последние годы стали выделять несколько вариантов изменения функциональной активности эндотелия и типовые формы дисфункции эндотелия: вазомоторная, гемостатическая, адгезивная, ангиогенная [187].

Результаты наших исследований показали, что у шахтеров с ППЛ в сочетании с атеросклерозом развивается несколько форм эндотелиальной дисфункции: вазомоторной (снижение синтеза оксида азота, повышение эндотелина-1), гемостатической (повышение уровня фактора Виллебранда), адгезивной (повышение уровня эндотелиальных молекул адгезии sVCAM-1).

Следует отметить, что у шахтеров с ППЛ без атеросклероза также отмечаются признаки эндотелиальной дисфункции: повышен уровень эндотелиальных молекул адгезии sVCAM-1 и фактора Виллебранда по сравнению с лицами контрольной и экспонированной групп (таблица 58).

У практически здоровых шахтеров, длительно работающих в условиях воздействия УПП, значительно превышающей предельно допустимые уровни (контрольная группа), также отмечено повышение эндотелина-1 по сравнению с лицами, не работающими во вредных условиях труда (неэкспонированная группа), то есть также имеются признаки эндотелиальной дисфункции. Данные о наличии эндотелиальной дисфункции у практически здоровых шахтеров совпадают с результатами изучения уровня оксида азота у

работников угольных шахт Карагандинской области. Караблин С.К. с соавт. (2008) выявил снижение уровня оксида азота и повышение уровня эндотелина-1 у шахтеров без клинических проявлений заболеваний сердечно-сосудистой системы по сравнению с группой наземных рабочих [106].

Установлено, что у шахтеров с ППЛ с дыхательной недостаточностью в сочетании с атеросклерозом показатели уровня оксида азота ниже, а уровня эндотелина-1 и эндотелиальных молекул адгезии sVCAM-1 выше, чем у шахтеров без дыхательной недостаточности, что указывает на развитие эндотелиальной дисфункции на фоне гипоксии, что может способствовать атерогенезу (таблица 59).

Таблица 59

Показатели функции сосудистого эндотелия у шахтеров с ППЛ с наличием и отсутствием дыхательной недостаточности при сочетании с атеросклерозом (M±m)

| Показатель                                    | ППЛ с ДН в сочетании с атеросклерозом<br>n=24 | ППЛ без ДН в сочетании с атеросклерозом<br>n=21 | ППЛ с ДН без атеросклероза<br>n=22 | ППЛ без ДН без атеросклероза<br>n=21 |
|-----------------------------------------------|-----------------------------------------------|-------------------------------------------------|------------------------------------|--------------------------------------|
| 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:

n – число наблюдений;

\* –  $p < 0,05$  у шахтеров с ППЛ с ДН по сравнению с шахтерами с ППЛ без ДН.

Большое значение дыхательной недостаточности в развитии эндотелиальной дисфункции подтверждается тем, что у шахтеров с дыхательной недостаточностью без атеросклероза уровень оксида азота также ниже, чем у шахтеров без дыхательной недостаточности.

Важным для оценки патогенеза является наличие взаимосвязей между показателями его отдельных звеньев и факторов риска заболевания.

Учитывая, что по современным представлениям эндотелиальная дисфункция является ключевым звеном в патогенезе атеросклероза, мы подробно изучили взаимосвязи факторов риска развития атеросклероза и отдельных звеньев патогенеза атеросклероза с показателями функции эндотелия у шахтеров с ППЛ в сочетании с атеросклерозом и без атеросклероза.

Анализ показал, что уровень оксида азота имеет умеренную обратную корреляционную взаимосвязь со стажем работы в пылевых условиях и умеренную обратную взаимосвязь с кратностью превышения ПДК угольно-породной пыли на рабочем месте (таблица 60). Важным является также наличие умеренной обратной взаимосвязи уровня оксида азота с длительностью течения профессиональной патологии легких. Таким образом, чем больше запыленность, больше стаж работы и дольше шахтер страдает патологией легких, тем меньше у него становится уровень оксида азота в плазме крови.

Таблица 60

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

| Показатель                                                                  |                | ППЛ с АТ         | ППЛ без АТ      |
|-----------------------------------------------------------------------------|----------------|------------------|-----------------|
| Стаж работы во вредных условиях труда                                       | КК             | -0,64052         | 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         |

Примечание: \* – достоверность связи ( $p < 0,05$ ).

С другой стороны, имеется прямая корреляционная взаимосвязь с показателями функции внешнего дыхания (ЖЕЛ, ОФВ<sub>1</sub> и ОФВ<sub>1</sub>/ЖЕЛ), то есть уровень оксида азота выше в плазме крови шахтеров с ППЛ без дыхательной недостаточности, а ухудшение показателей ФВД и развитие дыхательной недостаточности (наличие гипоксии) вызывает снижение уровня оксида азота в плазме крови шахтеров с ППЛ и способствует атерогенезу (таблица 61).



Таблица 61

Наиболее значимые корреляционные взаимосвязи показателей функции внешнего дыхания с уровнем оксида азота в плазме крови шахтеров с ППЛ в сочетании с атеросклерозом и без атеросклероза

| Показатель             |                | ППЛ с АТ       | ППЛ без АТ    |
|------------------------|----------------|----------------|---------------|
| ЖЕЛ                    | КК             | 0,40866        | 0,0858        |
|                        | Характер связи | Средняя прямая | Слабая прямая |
|                        | t              | 2,93613*       | 0,38517       |
| ОФВ <sub>1</sub>       | КК             | 0,44576        | 0,2679        |
|                        | Характер связи | Средняя прямая | Слабая прямая |
|                        | t              | 3,265414*      | 1,24359       |
| ОФВ <sub>1</sub> / ЖЕЛ | КК             | 0,36129        | 0,2017        |
|                        | Характер связи | Средняя прямая | Слабая прямая |
|                        | t              | 2,54076*       | 0,92082       |

Примечание: \* – достоверность связи ( $p < 0,05$ ).

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- $\alpha$ ), что подтверждает выраженное влияние иммуно-воспалительных механизмов на функцию эндотелия у больных с ППЛ в сочетании с атеросклерозом (таблица 62).

Таблица 62

Наиболее значимые корреляционные взаимосвязи показателей оксидантного стресса, иммуно-воспалительных маркеров и перекисного окисления липидов с уровнем оксида азота в плазме крови шахтеров с ППЛ в сочетании с атеросклерозом и без атеросклероза

| Показатель                            |                | ППЛ с АТ         | ППЛ без АТ       |
|---------------------------------------|----------------|------------------|------------------|
| Эндогенная пероксидазная активность   | КК             | - 0,42368        | -0,03879         |
|                                       | Характер связи | Средняя обратная | Слабая обратная  |
|                                       | t              | - 2,09117*       | -0,13997         |
| Фактор некроза опухоли- $\alpha$      | 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) ХС ЛПНП | КК             | - 0,59383        | - 0,04945        |
|                                       | Характер связи | Средняя обратная | Слабая обратная  |
|                                       | t              | - 4,83973*       | -0,221418        |

Примечание: \* – достоверность связи ( $p < 0,05$ ).

При исследовании взаимосвязей с показателями липидного обмена выявлено, что наибольшая обратная зависимость уровня оксида азота имеется

с показателем уровня модифицированных (окисленных) ХС ЛПНП (таблица 62).

Данная зависимость подтверждается и другими исследованиями. Так, ряд авторов указывают, что у при высоком уровне ЛПНП увеличивается риск развития атеросклероза в связи с повреждением эндотелия [408].

Отмечено, что имеется прямая взаимосвязь уровня оксида азота с ХС ЛПВП, который считается «антиатерогенным»).

Выявлена также обратная взаимосвязь уровня оксида азота с уровнем гомоцистеина, подтверждающая, что гипергомоцистеинемия является важным фактором развития эндотелиальной дисфункции у шахтеров с ППЛ (таблица 63).

Таблица 63

Корреляционные взаимосвязи уровня гомоцистеина с уровнем оксида азота в плазме крови шахтеров с ППЛ в сочетании с атеросклерозом и без атеросклероза

| Показатель  |                | ППЛ с АТ         | ППЛ без АТ      |
|-------------|----------------|------------------|-----------------|
| Гомоцистеин | КК             | - 0,39049        | - 0,12055       |
|             | Характер связи | Средняя обратная | Слабая обратная |
|             | t              | - 2,14297*       | - 0,34347       |

Примечание: \* – достоверность связи ( $p < 0,05$ ).

Отмечено, что имеется прямая корреляционная взаимосвязь уровня эндотелина-1 в плазме крови шахтеров и стажа работы во вредных условиях труда, кратностью превышения ПДК угольно-породной пыли на рабочем месте, а также длительностью жизни после развития профессиональной пылевой патологии легких (таблица 64).

Таблица 64

Наиболее значимые корреляционные взаимосвязи производственных и непрофессиональных 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: \* – достоверность связи ( $p < 0,05$ ).

Имеется также обратная корреляционная взаимосвязь уровня эндотелина-1 в плазме крови шахтеров с показателями ФВД (ЖЕЛ,  $ОФВ_1$  и  $ОФВ_1 / ЖЕЛ$ ), то есть развитие дыхательной недостаточности (наличие гипоксии) вызывает повышение уровня эндотелина-1 у шахтеров с ППЛ в сочетании с АТ (таблица 65), что подтверждает значение гипоксии в развитии атеросклероза у шахтеров с ППЛ.

Таблица 65

Наиболее значимые корреляционные взаимосвязи показателей функции внешнего дыхания с уровнем эндотелина-1 в плазме крови шахтеров с ППЛ в сочетании с атеросклерозом и без атеросклероза

| Показатель |                | ППЛ с АТ         | ППЛ без АТ       |
|------------|----------------|------------------|------------------|
| ЖЕЛ        | КК             | -0,49158         | -0,16558         |
|            | Характер связи | Средняя обратная | Слабая обратная  |
|            | t              | -3,7016*         | -0,75086         |
| ОФВ1       | КК             | 0,5234           | 0,25889          |
|            | Характер связи | Средняя обратная | Средняя обратная |
|            | t              | -4,0279*         | -0,96639         |
| ОФВ1 / ЖЕЛ | КК             | -0,36754         | 0,2517           |
|            | Характер связи | Средняя обратная | Слабая обратная  |
|            | t              | -2,5915*         | -1,72039         |

Примечание: \* – достоверность связи ( $p < 0,05$ ).

Имеется прямая корреляционная взаимосвязь уровня эндотелина-1 в плазме крови шахтеров и показателей оксидантного стресса (уровнем эндогенной пероксидазной активности), а также с иммуно-воспалительными маркерами (уровнем фактора некроза опухоли  $\alpha$  и интерлейкина-1), что подтверждает, что вазомоторная форма дисфункции эндотелия у шахтеров с ППЛ во многом связана с развитием оксидантного стресса и системного воспаления (таблица 66).

Таблица 66

Наиболее значимые корреляционные взаимосвязи показателей оксидантного стресса, иммуно-воспалительных маркеров и перекисного окисления липидов с уровнем эндотелина-1 в плазме крови шахтеров с ППЛ в сочетании с атеросклерозом и без атеросклероза

| Показатель                          |                | ППЛ с АТ       | ППЛ без АТ    |
|-------------------------------------|----------------|----------------|---------------|
| Эндогенная пероксидазная активность | КК             | 0,40714        | 0,06364       |
|                                     | Характер связи | Средняя прямая | Слабая прямая |
|                                     | t              | 2,74147*       | 0,2386        |
| Фактор некроза опухоли - $\alpha$   | КК             | 0,46342        | 0,02196       |
|                                     | Характер связи | Средняя прямая | Слабая прямая |
|                                     | t              | 3,4293*        | 0,09823       |
| Интерлейкин-1                       | КК             | 0,30426        | 0,02062       |
|                                     | Характер связи | Средняя прямая | Слабая прямая |
|                                     | t              | 2,07143*       | 0,09224       |
| Модифицированные (окисленные) ЛПНП  | КК             | 0,7304         | 0,0638        |
|                                     | Характер связи | Сильная прямая | Слабая прямая |
|                                     | t              | 7,0123*        | 0,2859        |

Примечание: \* – достоверность связи ( $p < 0,05$ ).

Отмечено, что наибольшая взаимосвязь уровня эндотелина-1 в плазме крови шахтеров с ППЛ в сочетании с атеросклерозом, как и у оксида азота,

имеется с уровнем модифицированных (окисленных) ЛПНП, только эта взаимосвязь прямая, т.е. при высоком уровне модифицированных ЛПНП характерен высокий уровень эндотелина-1 (таблица 66).

Выявлена прямая корреляционная взаимосвязь уровня молекул адгезии sVCAM-1 в плазме крови шахтеров с ППЛ в сочетании с атеросклерозом со среднесменной концентрацией угольно-породной пыли на рабочем месте, а также с кратностью превышения ПДК угольно-породной пыли на рабочем месте, что подтверждает влияние профессиональных факторов на экспрессию молекул адгезии лейкоцитов sVCAM-1 (таблица 67).

Таблица 67

Наиболее значимые корреляционные взаимосвязи производственных и непрофессиональных факторов риска с уровнем молекул адгезии sVCAM-1 в плазме крови шахтеров с ППЛ в сочетании с атеросклерозом и без атеросклероза

| Показатель                                                                |                | ППЛ с АТ       | ППЛ без АТ    |
|---------------------------------------------------------------------------|----------------|----------------|---------------|
| Уровень среднесменной концентрации угольно-породной пыли на рабочем месте | КК             | 0,38176        | 0,15912       |
|                                                                           | Характер связи | Средняя прямая | Слабая прямая |
|                                                                           | t              | 2,70851*       | 0,6645*       |
| Кратность превышения ПДК угольно-породной пыли на рабочем месте           | КК             | 0,37794        | 0,1253        |
|                                                                           | Характер связи | Средняя прямая | Слабая прямая |
|                                                                           | t              | 2,67686*       | 0,59214       |

Примечание: \* – достоверность связи ( $p < 0,05$ ).

С другой стороны, имеется обратная корреляционная взаимосвязь уровня молекул адгезии sVCAM-1 в плазме крови шахтеров с ППЛ с показателями бронхиальной обструкции (ОФВ<sub>1</sub> и ОФВ<sub>1</sub> / ЖЕЛ). То есть развитие бронхиальной обструкции и дыхательной недостаточности (наличие гипоксии) вызывает повышение уровня sVCAM-1 у шахтеров с ППЛ (таблица 68).

Таблица 68

Наиболее значимые корреляционные взаимосвязи показателей функции внешнего дыхания с уровнем молекул адгезии sVCAM-1 в плазме крови шахтеров с ППЛ в сочетании с атеросклерозом и без атеросклероза

| Показатель             |                | ППЛ с АТ         | ППЛ без АТ       |
|------------------------|----------------|------------------|------------------|
| ОФВ <sub>1</sub>       | КК             | -0,34092         | -0,1234          |
|                        | Характер связи | Средняя обратная | Средняя обратная |
|                        | t              | -2,1479*         | -0,556           |
| ОФВ <sub>1</sub> / ЖЕЛ | КК             | -0,36149         | -0,0741          |
|                        | Характер связи | Средняя обратная | Слабая обратная  |
|                        | t              | -2,1915*         | -0,0334          |

Примечание: \* – достоверность связи ( $p < 0,05$ ).

Выявлена также прямая взаимосвязь уровня экспрессий молекул адгезии с показателями общей окислительной способности, фактора некроза опухоли- $\alpha$  и модифицированных (окисленных) ЛПНП (таблица 69). Литературные данные подтверждают, что экспрессия молекул адгезии происходит под влиянием медиаторов воспаления, окисленных ЛПНП и других стимулов. При этом повышение адгезивности эндотелия и неконтролируемая адгезия



лейкоцитов имеют большое значение в патогенезе атеросклероза и других патологических процессов.

Таблица 69

Наиболее значимые корреляционные взаимосвязи показателей оксидантного стресса, иммуно-воспалительных маркеров и перекисного окисления липидов с уровнем молекул адгезии sVCAM-1 в плазме крови шахтеров с ППЛ в сочетании с атеросклерозом и без атеросклероза

| Показатель                         |                | ППЛ с АТ       | ППЛ без АТ     |
|------------------------------------|----------------|----------------|----------------|
| Общая окислительная способность    | КК             | 0,37608        | 0,127924       |
|                                    | Характер связи | Средняя прямая | Слабая прямая  |
|                                    | t              | 3,25743*       | 1,0881         |
| Фактор некроза опухоли- $\alpha$   | КК             | 0,42752        | 0,34821        |
|                                    | Характер связи | Средняя прямая | Средняя прямая |
|                                    | t              | 2,215*         | 2,142*         |
| Модифицированные (окисленные) ЛПНП | КК             | 0,52082        | 0,44802        |
|                                    | Характер связи | Средняя прямая | Средняя прямая |
|                                    | t              | 11,16662*      | 2,2411*        |

Примечание: \* – достоверность связи ( $p < 0,05$ ).

Оценка взаимосвязей уровня фактора Виллебранда в плазме крови шахтеров с ППЛ в сочетании с атеросклерозом показала достоверную прямую взаимосвязь этого показателя с производственными факторами – уровнем среднесменной концентрации угольно-породной пыли на рабочем месте, а также с уровнем модифицированных (окисленных) ЛПНП в плазме крови шахтеров (таблица 70).

Наиболее значимые корреляционные взаимосвязи производственных и непрофессиональных факторов риска с уровнем фактора Виллебранда в плазме крови шахтеров с ППЛ в сочетании с атеросклерозом и без атеросклероза

| Показатель                                                                |                | ППЛ с АТ       | ППЛ без АТ     |
|---------------------------------------------------------------------------|----------------|----------------|----------------|
| Уровень среднесменной концентрации угольно-породной пыли на рабочем месте | КК             | 0,38871        | 0,34096        |
|                                                                           | Характер связи | Средняя прямая | Средняя прямая |
|                                                                           | t              | 2,26143*       | 2,18326*       |
| Модифицированные (окисленные) ЛПНП                                        | КК             | 0,4129         | 0,20871        |
|                                                                           | Характер связи | Средняя прямая | Слабая прямая  |
|                                                                           | t              | 2,74326*       | 1,39942        |

Примечание: \* – достоверность связи ( $p < 0,05$ ).

Отмечена корреляция некоторых маркеров с показателями эндотелиальной дисфункции у шахтеров с ППЛ без АТ. В частности имеется умеренная (средняя) корреляционная взаимосвязь профессиональных факторов (высокий уровень среднесменной концентрации и кратность превышения ПДК угольно-породной пыли на рабочем месте – с эндотелином-1 и фактором Виллебранда), воспалительных маркеров (уровень фактора некроза опухоли- $\alpha$  – с уровнем оксида азота и молекул адгезии sVCAM-1), показателей функции внешнего дыхания (ОФВ1 – с уровнем эндотелина-1 и молекул адгезии sVCAM-1), а также уровня модифицированных (окисленных) ЛПНП с уровнем молекул адгезии sVCAM-1 у шахтеров с ППЛ без клинико-инструментальных признаков атеросклероза. Это подтверждает, что

воздействие профессиональных вредностей, хроническое системное воспаление, развитие осложнений в виде дыхательной недостаточности и модификация ХСЛПНП, развивающиеся на фоне пылевой патологии легких, способствуют развитию эндотелиальной дисфункции и атерогенезу у шахтеров с ППЛ.

Важным являются взаимосвязи маркеров функции эндотелия между собой. Анализ показал, что у оксида азота имеется обратная корреляционная связь с другими маркерами функции эндотелия – эндотелином -1, молекул адгезии sVCAM-1 и фактором Виллебранда (при этом с эндотелином -1 имеется сильная взаимосвязь, с молекулами адгезии sVCAM-1 – слабая взаимосвязь, с фактором Виллебранда – умеренная взаимосвязь), что указывает на большую значимость снижения уровня оксида азота в развитии эндотелиальной дисфункции и атерогенезе у шахтеров с ППЛ (таблица 71).

Таблица 71

Наиболее значимые корреляционные взаимосвязи уровня оксида азота с другими маркерами функции эндотелия у шахтеров с ППЛ в сочетании с атеросклерозом и без атеросклероза

| Показатель               |                | ППЛ с АТ         | ППЛ без АТ      |
|--------------------------|----------------|------------------|-----------------|
| Эндотелин -1             | КК             | - 0,85062        | - 0,1917        |
|                          | Характер связи | Сильная обратная | Слабая обратная |
|                          | t              | -10,6088*        | -0,873272*      |
| Молекулы адгезии sVCAM-1 | КК             | - 0,22713        | - 0,05367       |
|                          | Характер связи | Слабая обратная  | Слабая обратная |
|                          | t              | -1,52936         | - 0,240366      |

|                       |                   |                  |                    |
|-----------------------|-------------------|------------------|--------------------|
| Фактор<br>Виллебранда | КК                | - 0,4055         | - 0,1171           |
|                       | Характер<br>связи | Средняя обратная | Слабая<br>обратная |
|                       | t                 | -3,10797*        | - 0,527315         |

Примечание: \* – достоверность связи ( $p < 0,05$ ).

У шахтеров с ППЛ в сочетании с атеросклерозом для показателей уровня эндотелина-1 наряду с обратной корреляционной связью с оксидом азота имеются значимые прямые корреляционные связи с молекулами адгезии ВКАМ-1 и фактором Виллебранда (таблица 72). Наличие прямой корреляционной взаимосвязи эндотелина-1 с уровнем молекул адгезии лейкоцитов (sVCAM-1) объясняется взаимодействием лейкоцитов и эндотелия при участии специальных адгезивных молекул, в том числе sVCAM-1.

Таблица 72

Наиболее значимые корреляционные взаимосвязи уровня эндотелина-1 с показателями других маркеров функции эндотелия у шахтеров с ППЛ в сочетании с атеросклерозом и без атеросклероза

| Показатель                  |                   | ППЛ с АТ       | ППЛ без АТ    |
|-----------------------------|-------------------|----------------|---------------|
| Молекулы адгезии<br>sVCAM-1 | КК                | 0,33831        | 0,14867       |
|                             | Характер<br>связи | Средняя прямая | Слабая прямая |
|                             | t                 | 2,3575*        | 0,67234       |

|                       |                   |                |               |
|-----------------------|-------------------|----------------|---------------|
| Фактор<br>Виллебранда | КК                | 0,35859        | 0,1334        |
|                       | Характер<br>связи | Средняя прямая | Слабая прямая |
|                       | t                 | 2,5071*        | 0,60196       |

Примечание: \* – достоверность связи ( $p < 0,05$ ).

У шахтеров с ППЛ в сочетании с атеросклерозом есть слабая прямая корреляционная взаимосвязь показателей sVCAM-1 и фактора Виллебранда (таблица 73).

Таблица 73

Корреляционные взаимосвязи молекул адгезии sVCAM-1 с фактором Виллебранда у шахтеров с ППЛ в сочетании с атеросклерозом и без атеросклероза

| Показатель                       |                   | ППЛ с АТ      | ППЛ без АТ    |
|----------------------------------|-------------------|---------------|---------------|
| Фактор<br>Виллебранда<br>sVCAM-1 | КК                | 0,1923        | 0,04014       |
|                                  | Характер<br>связи | Слабая прямая | Слабая прямая |
|                                  | t                 | 0,8763        | 0,26343       |

Таким образом, имеются корреляционные взаимосвязи маркеров функции эндотелия с производственными факторами, в частности большое значение имеют взаимосвязи со стажем работы во вредных условиях труда, уровнем среднесменной концентрации угольно-породной пыли на рабочем месте и кратностью превышения ПДК угольно-породной пыли, что подтверждает влияние пыли на развитие эндотелиальной дисфункции, а также связь

функции эндотелия с маркерами оксидативного стресса, перекисного окисления липидов и иммуно-воспалительных реакций, которые имеют большое значение в патогенезе атеросклероза у шахтеров с ППЛ.

Выявлено, что у шахтеров с ППЛ в сочетании с атеросклерозом маркеры функции эндотелия взаимосвязаны между собой. При этом у оксида азота обратная взаимосвязь с эндотелином -1, sVCAM-1 и фактором Виллебранда, а между остальными изученными маркерами функции эндотелия имеется прямая корреляционная взаимосвязь.

Изучение атерогенеза в клинических исследованиях позволило нам предложить следующую схему патогенеза атеросклероза у работников угольных шахт с профессиональной пылевой патологией легких (рисунок 11).

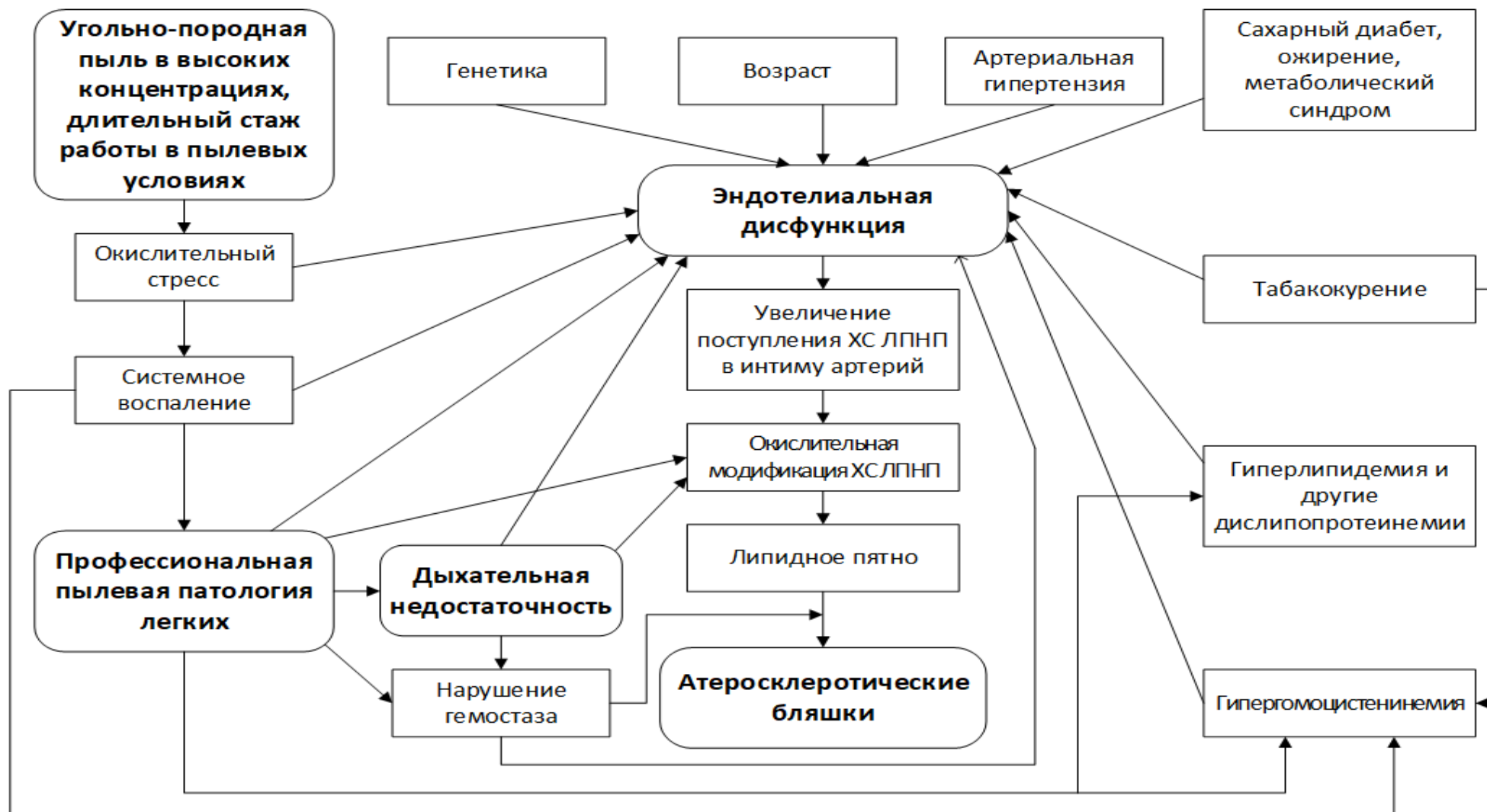


Рисунок 11 – Схема патогенеза атеросклероза у шахтеров с профессиональной пылевой патологией легких

Схема патогенеза атеросклероза у шахтеров с профессиональной пылевой патологией легких показывает, 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: 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.



## **ГЛАВА 6 ОЦЕНКА НЕКОТОРЫХ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИХ АСПЕКТОВ АТЕРОГЕНЕЗА НА ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ МОДЕЛИ АНТРАКОСИЛИКОЗА**

Для своевременной диагностики и проведения профилактических мероприятий важно проследить ранние метаболические изменения крови при вдыхании угольно-породной пыли. Это позволяют осуществить экспериментальные модели.

Предпосылкой развития атеросклероза на патогенетическом уровне является: нарушение морфологической структуры органов (сердца и сосудов), метаболические нарушения (дислипидемия), активация перекисного окисления липидов, иммуно-воспалительные механизмы, признаки эндотелиальной дисфункции. При экспериментальном изучении антракосиликоза в той или иной степени были выявлены вышеперечисленные проявления.

Изучение некоторых патогенетических аспектов атерогенеза на экспериментальной модели антракосиликоза проводилось совместно с сотрудниками лаборатории молекулярно-генетических и экспериментальных исследований НИИ КППЗ.

Активизация метаболических процессов в ранние сроки воздействия УПП на организм крыс выразилась в изменении липидного профиля крови. На первой 1-й неделе воздействия угольно-породной пылью было выявлено значимое снижение общего холестерина, ХС ЛПВП при нормальных показателях ХС ЛПНП и тенденции к снижению триглицеридов. 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 (таблица 74). Это привело к повышению коэффициента атерогенности, что согласуется с результатами наших клинических исследований.

## Показатели липидного профиля 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     |
| Триглицериды, ммоль/л     | опытная         | 0,49 ± 0,06                                       | 0,59 ± 0,03** | 0,63 ± 0,06   | 0,59 ± 0,13   | 0,66 ± 0,06   |
|                           | контрольная     | 0,64 ± 0,12                                       | 0,75 ± 0,03   | 0,73 ± 0,07   | 0,82 ± 0,04   | 0,86 ± 0,12   |
| Общий ХС, ммоль/л         | опытная         | 1,10 ± 0,07*                                      | 1,63 ± 0,14   | 1,28 ± 0,09*  | 1,68 ± 0,11   | 1,11 ± 0,11** |
|                           | контрольная     | 1,56 ± 0,11                                       | 1,70 ± 0,1    | 1,61 ± 0,11   | 1,75 ± 0,15   | 1,72 ± 0,15   |
| ХС ЛПВП, ммоль/л          | опытная         | 0,53 ± 0,04**                                     | 0,62 ± 0,02** | 0,55 ± 0,05** | 0,77 ± 0,10** | 0,48 ± 0,05** |
|                           | контрольная     | 0,99 ± 0,08                                       | 1,09 ± 0,09   | 1,09 ± 0,07   | 1,22 ± 0,07   | 1,18 ± 0,08   |
| ХС ЛПНП, ммоль/л          | опытная         | 0,50 ± 0,09                                       | 1,04 ± 0,17** | 0,59 ± 0,05*  | 0,71 ± 0,12*  | 0,5 ± 0,08    |
|                           | контрольная     | 0,43 ± 0,05                                       | 0,49 ± 0,05   | 0,38 ± 0,05   | 0,31 ± 0,07   | 0,37 ± 0,1    |
| Коэффициент атерогенности | опытная         | 1,15 ± 0,21*                                      | 1,64 ± 0,25*  | 1,33 ± 0,09*  | 1,18 ± 0,29*  | 1,34 ± 0,17*  |
|                           | контрольная     | 0,56 ± 0,06                                       | 0,58 ± 0,07   | 0,48 ± 0,02   | 0,43 ± 0,04   | 0,45 ± 0,07   |

Примечания:

\* -  $p < 0,05$ ; \*\* -  $p < 0,01$  – достоверные различия по отношению к соответствующему показателю в группе контрольных животных.

Снижение холестерина и триглицеридов связано с их активным участием в системе энергообеспечения, которая определяет период острой фазы адаптации.

Результаты экспериментальных и клинических исследований указывают на дисбаланс двух фракций холестерина за счет преобладания ХС ЛПНП, что способствует атерогенезу. Важным является снижение концентрации ХС ЛПВП, обладающих антиатерогенными свойствами, осуществляя обратный транспорт холестерина в печень и замедляя пероксидацию ЛПНП. По литературным, данным это может способствовать развитию тимус-зависимого иммунодефицита и сенсбилизации к апо-В липопротеидам, что способствует развитию и прогрессированию атеросклероза и дисфункции эндотелия [270]. Имеются данные, что модифицированные ЛПНП способствуют развитию иммунного воспаления, которое в дальнейшем переходит в хроническую форму независимо от содержания холестерина и триглицеридов в крови [164, 192].

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 75).

Таблица 75

Иммунологические показатели плазмы крови крыс в динамике развития антракосиликоза

| Показатели | Группы животных    |                                                   |               |                |
|------------|--------------------|---------------------------------------------------|---------------|----------------|
|            | Контрольная группа | Основная группа                                   |               |                |
|            |                    | Продолжительность затравки угольно-породной пылью |               |                |
|            |                    | 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*      |
| Ig M, г/л  | 0,36 ± 0,01        | 0,45 ± 0,01*                                      | 0,5 ± 0,01*   | 0,3±0,03       |

Примечания:

\* -  $p < 0,05$ ; \*\* -  $p < 0,01$  – достоверные различия по отношению к соответствующему показателю в группе контрольных животных.

Отмечено наибольшее (двукратное) увеличение концентрации IgA, который важен для защиты слизистых оболочек различных органов, в частности дыхательных путей. Сывороточный IgA может связывать антиген без участия комплемента, играет большую роль в невоспалительном удалении антигенов [185].

При продолжении эксперимента до 6 недели отмечается снижение уровня сывороточного IgA при достоверном увеличении концентрации IgM, что свидетельствует о нарушении переключения синтеза IgM на синтез иммуноглобулинов других классов (таблица 75).

IgM синтезируется при первичном иммунном ответе на проникновение антигена в организм, затем его уровень снижается и основную функцию выполняют антитела других классов [435]. Ксенобиотики могут влиять на процесс выработки антител, воздействуя на созревание В-лимфоцитов либо блокируя процессинг антигена в В-лимфоцитах, за счет нарушения распознавания антигена Т-хелперами [87].

При продолжении ингаляций угольно-породной пыли до 12 недель появились признаки иммунной недостаточности: снижение уровня IgA и IgG в 1,5 раза по сравнению с контрольной группой (таблица 75).

Ранняя активация продукции Ig с последующим снижением их уровня свидетельствует о перенапряжении иммунной системы, с последующим нарушением функции гуморального звена иммунитета и хронизацией воспалительного процесса.

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 [83, 6].

В начальный период воздействия угольно-породной пыли (на 1 неделе) отмечено снижение уровня провоспалительного цитокина IL-6 и повышение концентрации противовоспалительного IL-4, подавляющего выработку провоспалительных цитокинов (таблица 76). IL-4 способствует переключению

выработки IgM на IgA, замедляет макрофагальное воспаление и процессы фиброобразования в бронхолегочной системе [363]. Уровень других цитокинов значимо не отличался от контрольной группы.

На 9-й неделе воздействия угольно-породной пыли отмечено снижение синтеза провоспалительного IL-2 и повышение концентрации противовоспалительного IL-4. На 12-й неделе эксперимента увеличился уровень провоспалительных цитокинов IFN- $\gamma$ , IL-2 и IL-6, что свидетельствовало о хронизации воспалительного процесса (таблица 76).

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- $\alpha$ , IL-2, IL-6), а также значимое повышение уровня окисленных ЛПНП.

Таблица 76

Уровень интерлейкинов плазмы крови крыс в динамике развития антракосиликоза

| Показатель   | Группа животных | Продолжительность заправки 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:

\* -  $p < 0,05$ ; \*\* -  $p < 0,01$  – достоверные различия по отношению к соответствующему показателю в группе контрольных животных.

По данным других исследований показано, что окисленные ЛПНП и содержащие их иммунные комплексы повышают секрецию провоспалительных цитокинов, ускоряющих атерогенез [119].

Развитие воспалительного процесса при воздействии УПП – подтверждается высоким уровнем одного из основных белков острой фазы – гаптоглобина (рисунок 12). Значимое повышение уровня гаптоглобина в эксперименте согласуется с нашими клиническими наблюдениями у шахтеров с пылевой патологией легких.

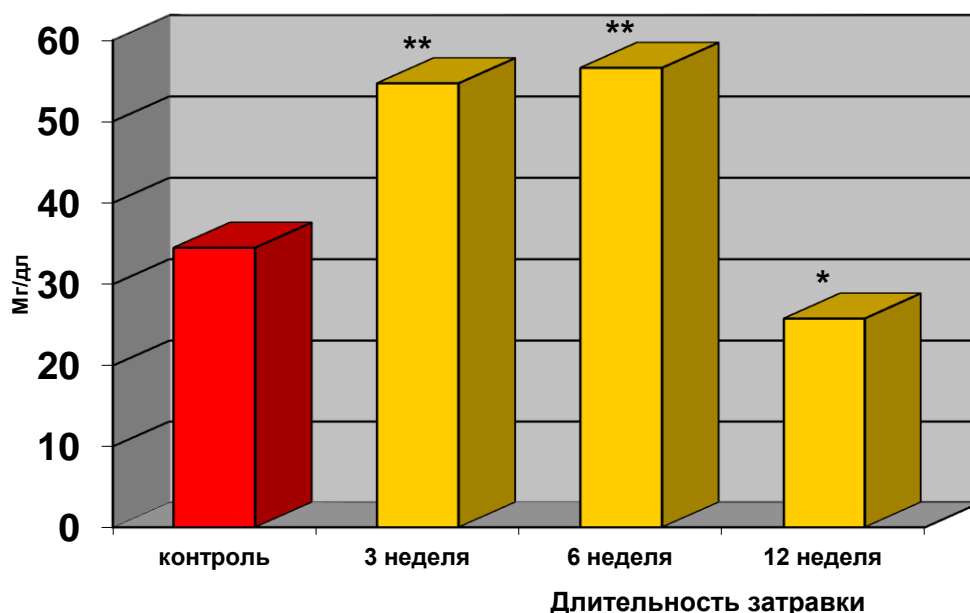


Рисунок 12 – Динамика изменения уровня гаптоглобина в крови крыс в условиях экспериментального антракосиликоза

Примечания:

\* -  $p \leq 0,05$ ; \*\* -  $p \leq 0,01$  – достоверные различия по отношению к соответствующему показателю в группе контрольных животных.

Перекисное окисление липидов является важным показателем гомеостаза организма. Патогенез многих заболеваний связан с изменением интенсивности свободнорадикального окисления. Необходимым условием



нормального функционирования клеток является сохранность соотношения свободнорадикальных процессов и антиоксидантной системы [222].

Пылевые частицы, попадая на мембрану, активируют фагоциты, особая ферментная система которых, имеющаяся во внешней клеточной мембране NADPH-оксидазу, изменяет молекулу кислорода, превращая его в кислородные радикалы, избыточное количество которых активирует процессы перекисного окисления липидов. В ответ повышается активность антиоксидантной системы, чем объясняется полуторократное увеличение уровня церулоплазмينا в плазме крови животных на третьей неделе запыления УПП как один из компенсаторных механизмов (рисунок 13). Экспериментальные данные согласуются с нашими клиническими исследованиями – увеличением уровня церулоплазмينا на фоне высокого уровня общей окислительной способности и эндогенной перексидантной активности у шахтеров с пылевой патологией легких.

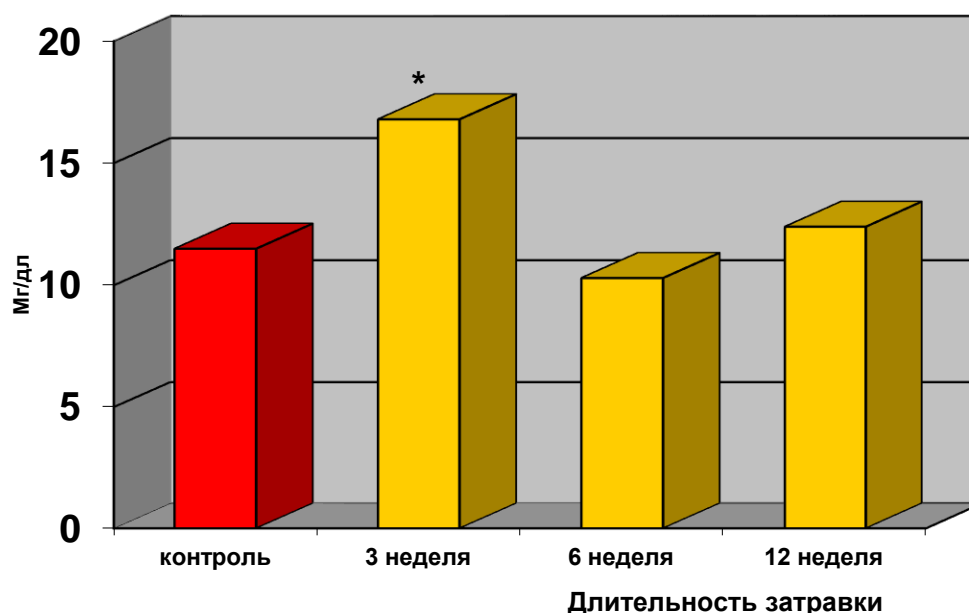


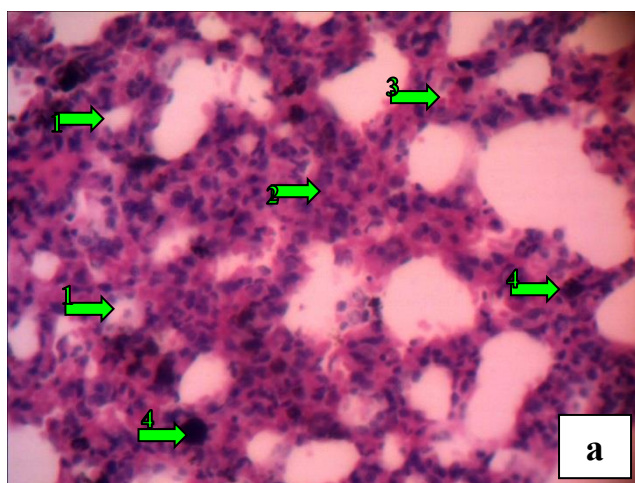
Рисунок 13 – Динамика изменения уровня церулоплазмينا в крови крыс в условиях экспериментального антракосиликоза

Примечание:

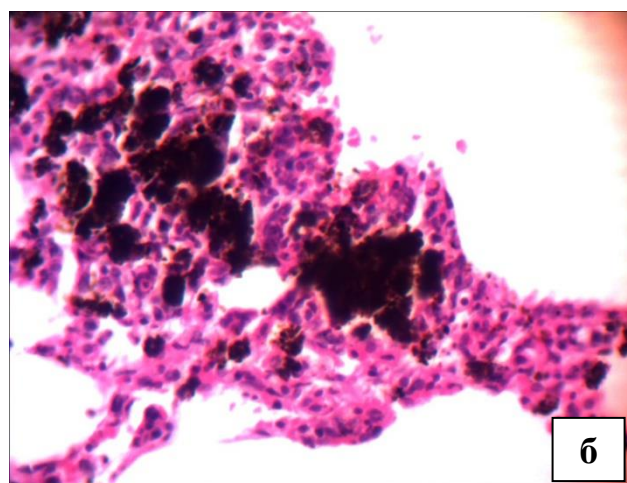
\* -  $p < 0,05$  – достоверные различия по отношению к соответствующему показателю в группе контрольных животных

Морфологические изменения легких показывают, что к 12 неделе затравки УПП в бронхолегочной системе сформировалась картина выраженного пневмокониоза: в паренхиме легких отмечалось выраженное утолщение межалвеолярных перегородок за счет пролиферативной активности лимфогистиоцитарных элементов и значительного скопления УПП и макрофагов. Формировались мелкие и средние гранулемы, диффузные пневмосклеротические изменения, зоны ателектазов и дистелектазов (рисунок 14).

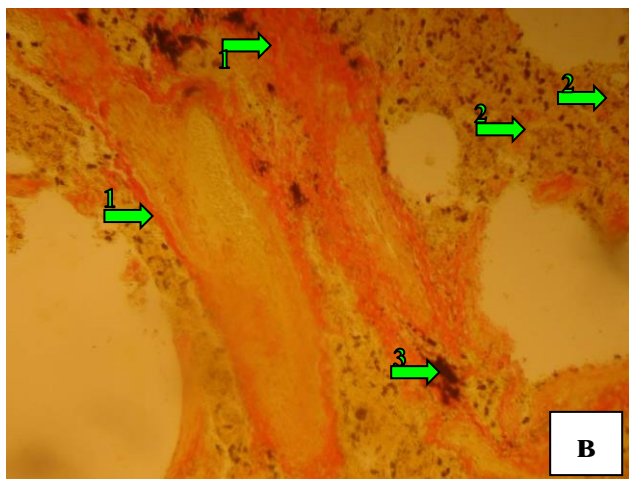
У крупных бронхов были расширены просветы, слизистая оболочка всех типов бронхов уплощена, имелись субатрофические и атрофические изменения. Утолщена базальная мембрана, которая местами четко не прослеживалась, размыта клетками иммунной системы.



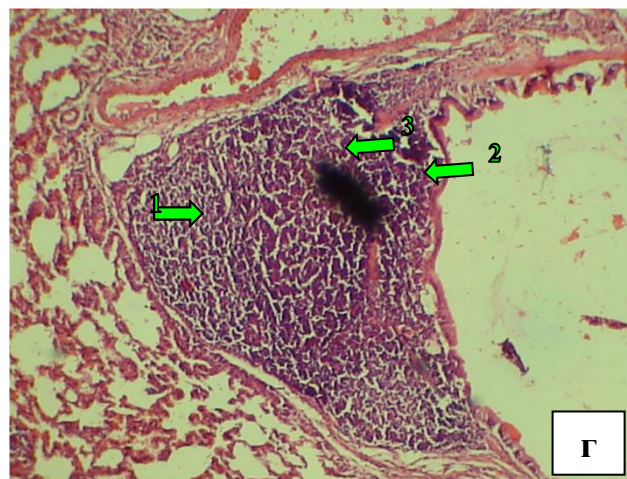
1 - дистелектазы, 2 - ателектазы,  
3 - утолщение межалвеолярных перегородок,  
4 - скопления частиц УПП (ув. 20)



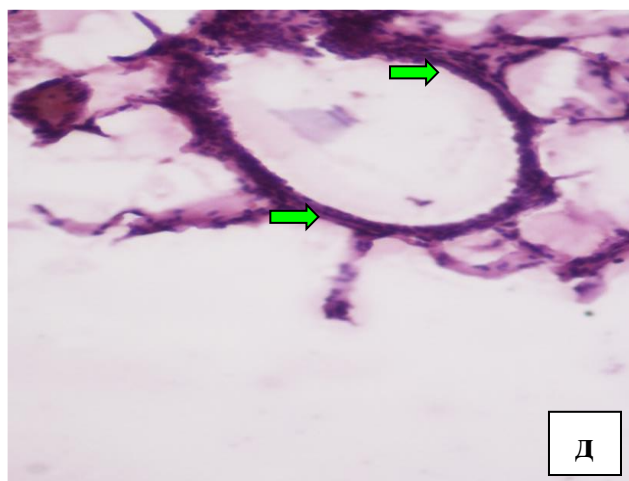
скопления УПП в межалвеолярных перегородках  
(ув. 40)



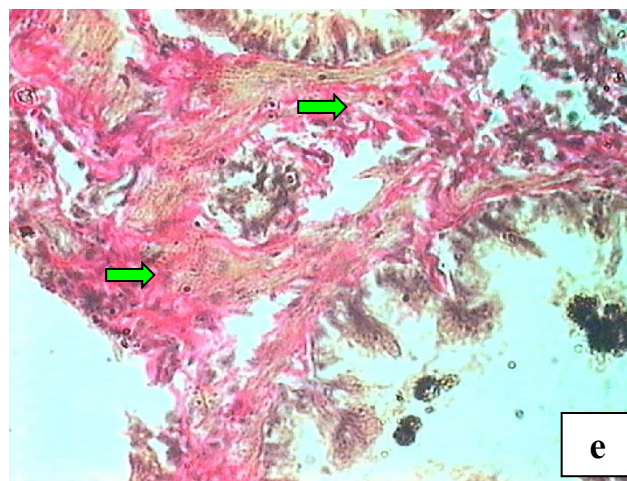
1 - резко выраженный периваскулярный склероз с распространением на респираторный отдел, 2 - очаговый склероз, 3 - очаговые скопления угольной пыли (ув. 20)



1 - стенка бронха с ярко выраженной лимфо-плазмоцитарной инфильтрацией, 2 - атрофия слизистой оболочки, 3 - фрагментация мышечной пластинки (ув. 20)



атрофия слизистой оболочки (ув. 100)



перибронхиальный фиброз (ув. 40)

Рисунок 14 – Морфологические изменения в бронхолегочной системе крыс при затравке УПП (12 недель), окраска гематоксилином-эозином, пикрофуксином по методу Ван Гизона

Иммунное воспаление при воздействии на организм УПП проявилось морфологическими изменениями системного характера не только в легких, но и в сосудах легких, в миокарде, в сосудах сердца, головного мозга.

В контрольной группе животных гистологическая структура сердца соответствовала норме (рисунок 15).

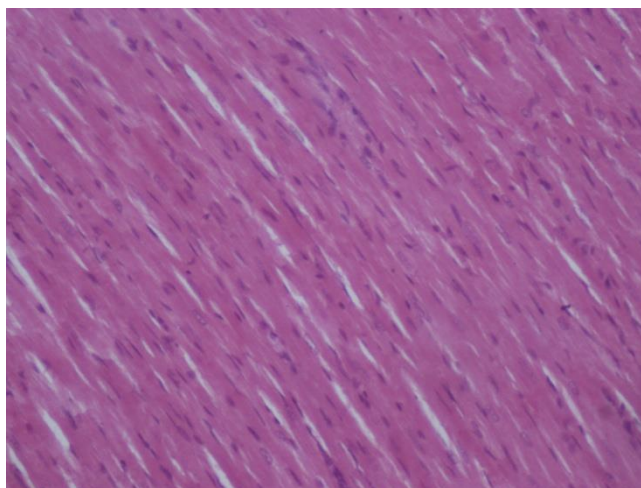
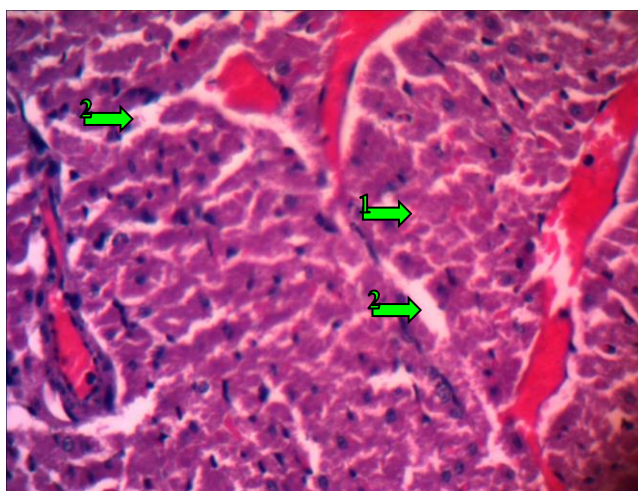


Рисунок 15 – Морфоструктура сердца крысы (контроль), окраска гематоксилином-эозином

В миокарде опытной группы животных на 1-й неделе эксперимента отмечались невыраженные диффузные дистрофические изменения кардиомиоцитов. Часть волокон резко увеличены в размерах, имели подчеркнутую поперечную исчерченность, что носило компенсаторно-приспособительный характер из-за снижения функциональной активности клеток с дистрофическими изменениями. Ядра кардиомиоцитов располагались в центральных участках мышечной клетки, без выраженных изменений. В межмышечных пространствах выявлялся отек и единичные лимфоплазмоцитарные элементы (рисунок 16).



1 - дистрофические изменения кардиомиоцитов; 2 - отек в межмышечных пространствах (ув. 40)

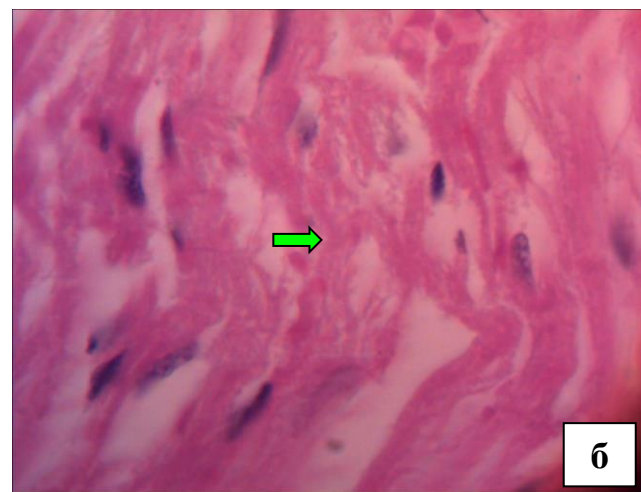
Рисунок 16 – Морфологические изменения в миокарде крыс при затравке УПП

(1 неделя), окраска гематоксилином-эозином

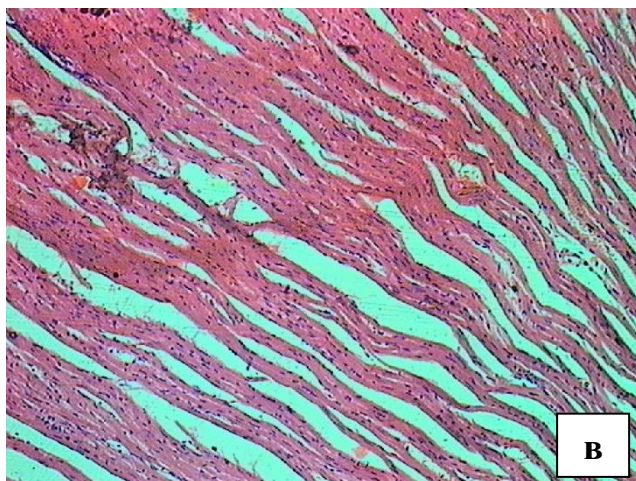
На 12-й неделе эксперимента в миокарде выявлялось диффузное разрастание рыхлой волокнистой соединительной ткани (мелкосетчатый диффузный кардиосклероз), дистрофические изменения кардиомиоцитов различной степени выраженности, с фрагментацией и миоцитоллизом отдельных фрагментов мышечных волокон. В межмышечных пространствах увеличивалось количество лимфоплазмочитарных элементов. Часть волокон истончены и атрофичны (рисунок 17).



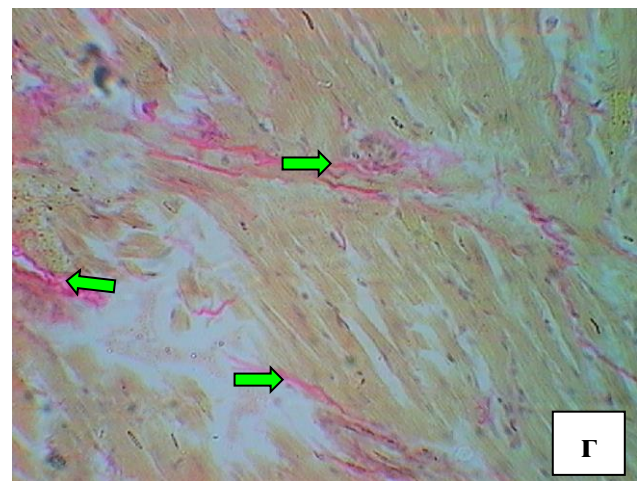
выраженные дистрофические изменения мышечных волокон (ув. 100)



фрагментация мышечных волокон (ув. 100)



атрофия мышечных волокон (ув. 20)

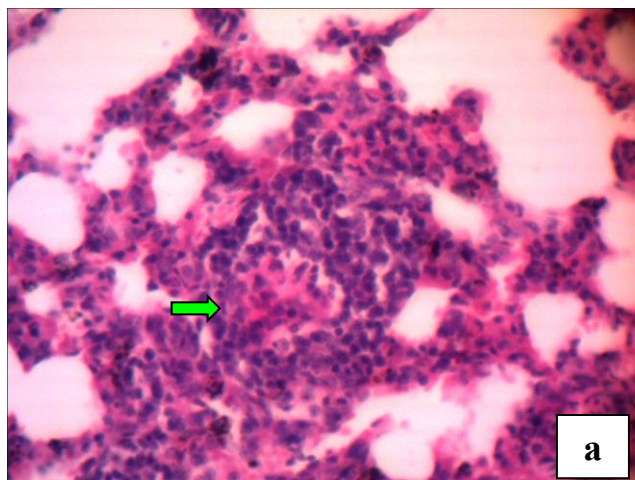


диффузный кардиосклероз (ув. 20)

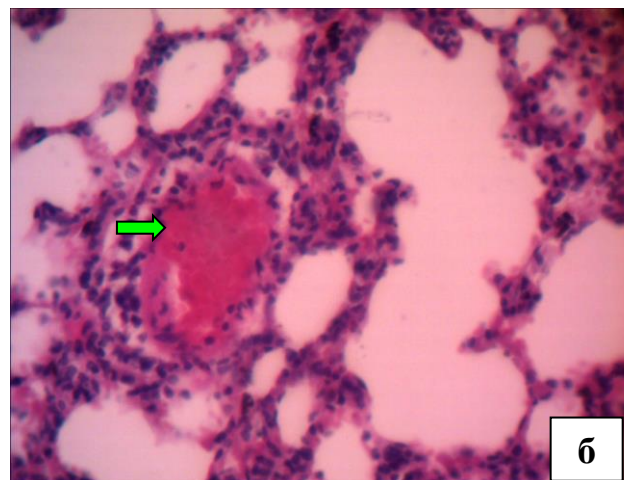
Рисунок 17 – Морфологические изменения в миокарде крыс при затравке УПП (12 недель), окраска гематоксилином-эозином, пикрофуксином по методу Ван Гизона

**Сосудистая система легких.** Гистологическая структура сосудов у крыс контрольной группы соответствовала норме, без морфологических признаков расстройства кровообращения.

В опытной группе животных на 12-й неделе экспериментальной затравки УПП выявлялись утолщенные стенки сосудов легких за счет выраженной лимфоцитарной инфильтрации, гипертрофии ГМК меди и изменений эндотелия. Большая часть клеток была уменьшена в размерах с пикнотичными ядрами. Некоторые клетки резко гипертрофированы, с гиперхромными или просветленными ядрами и разреженной цитоплазмой. Часть клеток неправильной формы, вытянуты, выступали в просвет, отдельные слущивались. Сосуды находились в состоянии полнокровия, со стазом крови и сладжированием эритроцитов, а также лимфоцитарными и лейкоцитарными элементами в просвете (рисунок 18).



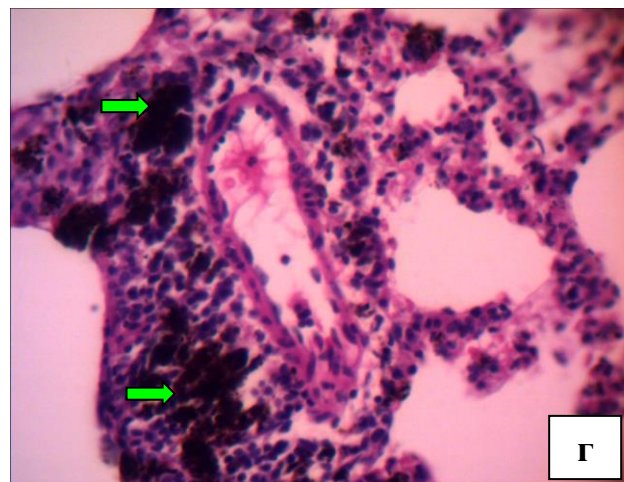
периваскулярная лимфоцитарная инфильтрация с распространением на стенку сосуда (ув. 40)



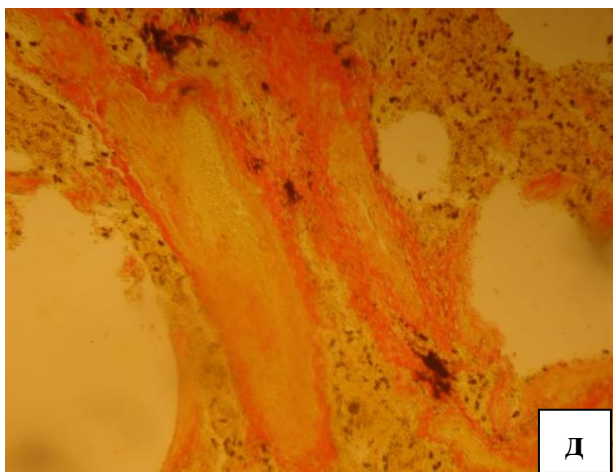
сладжи крови (ув. 40)



1 - утолщенные стенки сосудов,  
2 - эндотелиоз (ув. 40)



отложения частиц УПП в периваскулярных зонах (ув. 40)



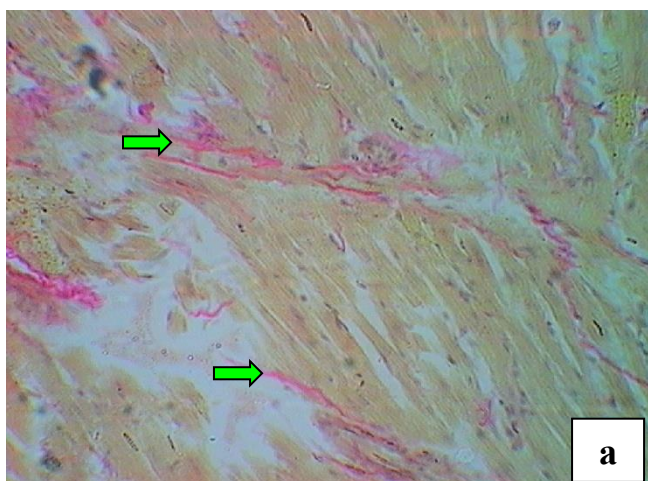
резко выраженный периваскулярный склероз и склероз стенки сосудов (ув. 20)

Рисунок 18 – Морфологические изменения в легких крыс при затравке УПП (12 недель), окраска гематоксилином-эозином, пикрофуксином по методу Ван Гизона

В периваскулярных зонах выявляется выраженный отек и фибропластические изменения с лимфогистиоцитарно-макрофагальной очаговой инфильтрацией. В большинстве сосудов развивались выраженные склеротические изменения, в некоторых зонах формировался гиалиноз (рисунок 18).

#### **Сосудистая система сердца.**

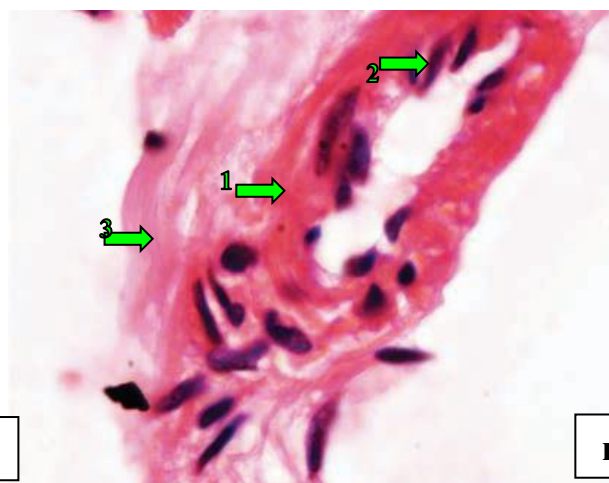
В опытной группе животных на 12-й неделе затравки УПП в сосудах отмечалось полнокровие. Артериолы были с утолщенными стенками за счет инфильтрации клетками лимфоидного ряда, развития склеротических изменений, усиления гипертрофии гладкомышечных клеток меди и эндотелиоза (клетки большей частью гиперхромные, уменьшены в размерах, на отдельных участках интимы не просматривались). В периваскулярных зонах имелось разрастание фиброзной ткани и выраженная лимфоцитарная инфильтрация (рисунок 19).



периваскулярный фиброз (ув. 20)



1- полнокровие сосудов, 2 - утолщение стенки сосуда (ув. 40)



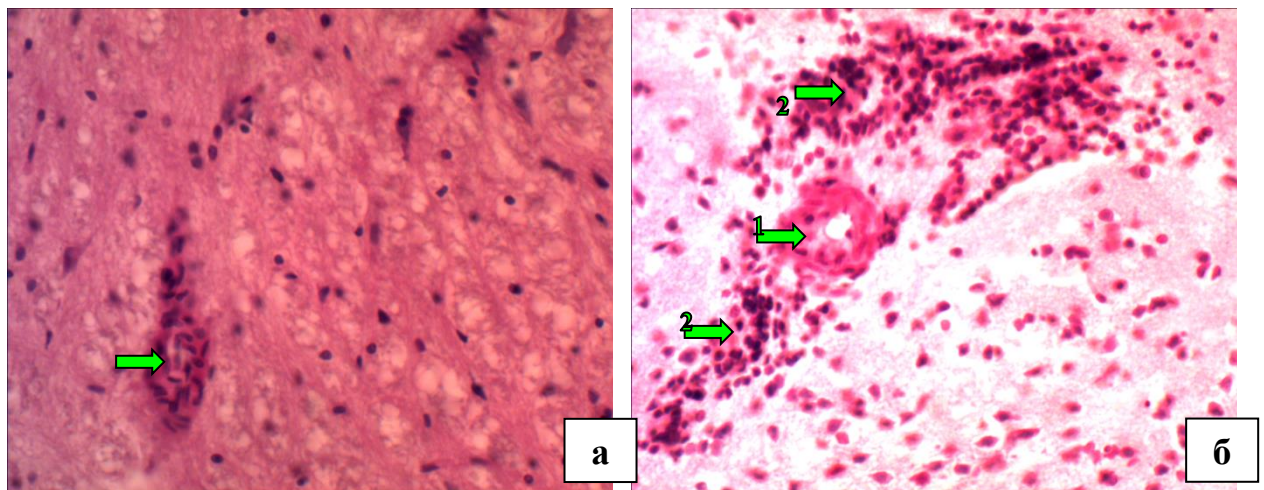
1 - гипертрофия гладкомышечных клеток мидии, 2 - эндотелиоз, 3 - периваскулярный склероз (ув. 100)

Рисунок 19 – Морфологические изменения в миокарде крыс при затравке УПП (12 недель), окраска гематоксилином-эозином, пикрофуксином по методу Ван Гизона

### **Сосудистая система головного мозга и мягкой мозговой оболочки.**

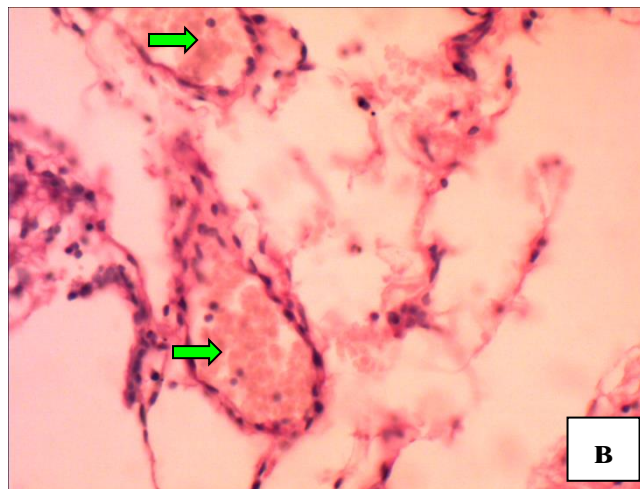
На 12-й неделе эксперимента в опытной группе животных в мозговой оболочке отмечалось полнокровие сосудов с единичными лимфоцитами и лейкоцитами в просвете, утолщение стенок с явлениями плазморрагии и гиалиноза, выраженные дистрофические изменения эндотелиоцитов. В сосудах головного мозга отмечались аналогичные изменения, в стенке отмечалась воспалительная инфильтрация из лимфоидных элементов, распространяющаяся на периваскулярное пространство (рисунок 20).





эндотелиоз (ув. 40)

1 - плазматическое пропитывание стенки сосуда, 2 -  
периваскулярная лимфоцитарная инфильтрация  
(ув. 40)



полнокровие сосудов (ув. 40)

Рисунок 20 – Морфологические изменения в головном мозге и мягкой мозговой оболочке крыс при затравке УПП (12 недель), окраска гематоксилином-эозином

Таким образом, при экспериментальном изучении антракосиликоза в той или иной степени были выявлены предпосылки развития атеросклероза на патогенетическом уровне: нарушение морфологической структуры органов (сердца и сосудов); метаболические нарушения (дислипидемия); иммуновоспалительные изменения; признаки эндотелиальной дисфункции, что указывает на наличие патогенетических и морфологических признаков риска атерогенеза под влиянием УПП и подтверждает результаты клинико-лабораторных исследований атерогенеза у шахтеров с пылевой патологией легких.

Имеются аналогичные изменения отдельных звеньев патогенеза атеросклероза, выявленные при оценке развития экспериментального антракосиликоза и в клинических исследованиях (у шахтеров с ППЛ в сочетании с атеросклерозом). Отмечено наличие дислипидемии (снижение уровня ХС ЛПВП, повышение коэффициента атерогенности) в эксперименте при длительном воздействии угольно-породной пыли с развитием антракосиликоза, выявление дислипидемии (повышение уровня ХС ЛПНП, снижение уровня ХС ЛПВП, повышение коэффициента атерогенности) в клинических исследованиях – у шахтеров с ППЛ в сочетании с атеросклерозом. Отмечено усиление процессов свободнорадикального окисления (увеличение уровня церулоплазмينا) в эксперименте и значимое увеличение уровня церулоплазмينا, общей окислительной способности и эндогенной пероксидантной активности у шахтеров с пылевой патологией легких в сочетании с атеросклерозом. Выявлено усиление секреции провоспалительных цитокинов IFN- $\gamma$ , IL-2 и IL-6 в поздних стадиях при формировании экспериментального антракосиликоза и повышенная цитокиновая активность с увеличением уровня провоспалительных цитокинов (ФНО, IL-2 и IL-6) у шахтеров с ППЛ в сочетании с атеросклерозом. Имеются признаки воспаления в виде достоверного повышения гаптоглобина в эксперименте и высокий уровень белков острой фазы воспаления (С-реактивного белка и гаптоглобина) у шахтеров с пылевой патологией легких в сочетании с атеросклерозом. При этом при формировании экспериментального антракосиликоза имеются признаки эндотелиоза и склеротических изменений в сосудах сердца и головного мозга, а в клинических исследованиях у шахтеров с ППЛ отмечается повышение частоты атеросклероза различной локализации.

## ГЛАВА 7 ФАКТОРЫ РИСКА И ПРОГНОЗИРОВАНИЕ АТЕРОСКЛЕРОЗА У ШАХТЕРОВ С ПЫЛЕВОЙ ПАТОЛОГИЕЙ ЛЕГКИХ

### 7.1 Факторы риска развития атеросклероза у шахтеров с пылевой патологией легких

Для разработки системы прогнозирования атеросклероза была изучена распространенность факторов риска у 493 шахтеров с ППЛ, а также у 217 шахтеров без профессиональной патологии (контрольная группа).

Проведенный анализ распространенности основных факторов риска атеросклероза (АГ, курения, нарушений углеводного обмена, наследственной предрасположенности) показал, что у шахтеров с пылевой патологией легких чаще, чем в контрольной группе (у шахтеров без ППЛ) встречается артериальная гипертензия ( $\chi^2=20,46$ ,  $p<0,001$ ,  $OR=1,73$ , 95% ДИ=1,34-2,23,  $EF=42,2\%$ ), за счет повышения частоты АГ у шахтеров с ППЛ в сочетании с атеросклерозом (таблица 77).

Так, АГ у шахтеров с ППЛ и атеросклерозом отмечена чаще – у 45,27 %, чем у горняков с ППЛ без атеросклероза – 30,39 % ( $\chi^2=7,34$ ,  $p<0,01$ ,  $OR=1,49$ , 95% ДИ=1,09-2,04,  $EF=32,89\%$ ) и в контрольной группе (у шахтеров без ППЛ) – 24,42 % ( $\chi^2=25,78$ ,  $p<0,001$ ,  $OR=1,85$ , 95% ДИ=1,43-2,39,  $EF=45,95\%$ ) (таблица 77).

Отмечено также, что среди шахтеров с ППЛ табакокурение встречается чаще, чем в контрольной группе ( $\chi^2=28,77$ ,  $p<0,001$ ,  $OR=1,49$ , 95% ДИ=1,27-1,75,  $EF=32,89\%$ ), в большей степени за счет повышения частоты табакокурения у шахтеров с ППЛ в сочетании с атеросклерозом. Среди шахтеров с ППЛ в сочетании с АГ курящие встречаются чаще, чем среди шахтеров с ППЛ без АГ ( $\chi^2=17,85$ ,  $p<0,001$ ,  $OR=1,46$ , 95% ДИ=1,18-1,8,  $EF=31,51\%$ ) и в контрольной группе ( $\chi^2=39,94$ ,  $p<0,001$ ,  $OR=1,59$ , 95% ДИ=1,35-1,87,  $EF=37,11\%$ ). Разница в частоте табакокурения у горняков с ППЛ без АГ и контрольной группой статистически незначима (таблица 77).

Частота главных факторов риска у шахтеров с пылевой патологией легких, имеющих и не имеющих атеросклероз

| Группы                              | Факторы риска |                    |                    |                     |                               |            |                                           |       |
|-------------------------------------|---------------|--------------------|--------------------|---------------------|-------------------------------|------------|-------------------------------------------|-------|
|                                     | АГ            |                    | Табакоку-<br>рение |                     | Гипергли-<br>кемия<br>натошак |            | Отягощен-<br>ная<br>наследст-<br>венность |       |
|                                     | Абс.          | %                  | Абс.               | %                   | Абс.                          | %          | Абс.                                      | %     |
| Шахтеры с ПЛЛ<br>n= 493             | 208           | 42,19<br>^^^       | 324                | 65,72<br>^^^        | 58                            | 11,76      | 109                                       | 22,11 |
| Шахтеры с ПЛЛ<br>с АГ<br>n= 391     | 177           | 45,27<br>**<br>^^^ | 275                | 70,33<br>***<br>^^^ | 49                            | 12,53<br>^ | 90                                        | 23,02 |
| Шахтеры с ПЛЛ<br>без АГ,<br>n = 102 | 31            | 30,39              | 49                 | 48,04               | 9                             | 8,82       | 19                                        | 18,63 |
| Контрольная группа<br>n= 217        | 53            | 24,42              | 96                 | 44,24               | 16                            | 7,37       | 49                                        | 22,58 |

Примечания: n – количество обследованных;

\*, \*\*, \*\*\* – значимость различия частоты факторов риска ( $p < 0,05$ ,  $p < 0,01$ ,  $p < 0,001$ ) у шахтеров с ПЛЛ с АГ и без АГ;

^, ^^, ^^^ – значимость различия частоты факторов риска ( $p < 0,05$ ,  $p < 0,01$ ,  $p < 0,001$ ) по сравнению с контрольной группой.

При этом у злостных курильщиков риск развития атеросклероза выше – наиболее значимым является индекс курения более 20 (таблица 78). У шахтеров с ПЛЛ в сочетании с АГ индекс курения более 20 был у 41,43 %, у шахтеров с ПЛЛ без АГ – у 22,5 % ( $\chi^2=12,33$ ,  $p < 0,001$ , OR=1,84, 95% ДИ=1,26-2,69, EF=45,65%), в контрольной группе – 15,67 % ( $\chi^2=42,44$ ,  $p < 0,001$ , OR=2,64, 95% ДИ=1,9-3,67, EF=62,12%). Индекс курения равный или ниже 20 одинаково часто встречался у шахтеров с ПЛЛ и в контрольной группе.

Индекс курения у шахтеров с пылевой патологией легких, имеющих и не имеющих атеросклероз

| Группы                              | Индекс курения более 20 |                     | Индекс курения равен или ниже 20 |       | Не курит |                     |
|-------------------------------------|-------------------------|---------------------|----------------------------------|-------|----------|---------------------|
|                                     | Абс.                    | %                   | Абс.                             | %     | Абс.     | %                   |
| Шахтеры с ПЛЛ<br>n= 493             | 185                     | 37,53<br>^^^        | 139                              | 28,19 | 169      | 34,28<br>^^^        |
| Шахтеры с ПЛЛ<br>с АТ<br>n= 391     | 162                     | 41,43<br>***<br>^^^ | 113                              | 28,9  | 116      | 29,67<br>***<br>^^^ |
| Шахтеры с ПЛЛ<br>без АТ,<br>n = 102 | 23                      | 22,55               | 26                               | 25,49 | 53       | 51,96               |
| Контрольная группа<br>n= 217        | 34                      | 15,67               | 62                               | 28,57 | 121      | 55,76               |

\*, \*\*, \*\*\* – значимость различия частоты факторов риска ( $p < 0,05$ ,  $p < 0,01$ ,  $p < 0,001$ ) у шахтеров с ПЛЛ с АТ и без АТ;

^, ^^, ^^^ – значимость различия частоты факторов риска ( $p < 0,05$ ,  $p < 0,01$ ,  $p < 0,001$ ) по сравнению с контрольной группой.

Гипергликемия натощак у шахтеров с ПЛЛ в сочетании с АТ встречается чаще, чем в контрольной группе ( $\chi^2=3,89$ ,  $p < 0,05$ , ОР=1,7, 95% ДИ=0,99-2,92, EF=41,18%), а с шахтерами с ПЛЛ без АТ разница недостоверна ( $\chi^2=1,07$ ,  $p > 0,1$ , ОР=1,42, 95% ДИ=0,72-2,79, EF=29,58%) (таблица 77).

В распространенности отягощенной по атеросклерозу наследственности (раннее заболевание ИБС, инсультом) среди шахтеров с пылевой патологией легких с АТ, без АТ и в контрольной группе разница статистически незначима (таблица 77).

Таким образом, наличие АГ и табакокурения (особенно при индексе курения более 20) увеличивает относительный риск формирования атеросклероза у шахтеров с ППЛ.

При оценке липидного обмена отмечено, что у шахтеров с ППЛ гиперхолестеринемия встречается чаще, чем в контрольной группе ( $\chi^2=7,39$ ,  $p<0,01$ , ОР=1,17, 95% ДИ=1,04-1,32, EF=14,53%). При этом, отмечено, что гиперхолестеринемия встречается у шахтеров с ППЛ в сочетании с АГ чаще, чем у шахтеров с ППЛ без АГ ( $\chi^2=18,67$ ,  $p<0,001$ , ОР=1,39, 95% ДИ=1,16-1,67, EF=28,06%) и в контрольной группе – ( $\chi^2=14,75$ ,  $p<0,001$ , ОР=1,24, 95% ДИ=1,1-1,4, EF=19,35%) (таблица 79).

Таблица 79

Частота гипертриглицеридемии и гиперхолестеринемии у шахтеров с пылевой патологией легких, имеющих и не имеющих атеросклероз

| Группы                              | гиперТГ |            | гиперХС |                     |
|-------------------------------------|---------|------------|---------|---------------------|
|                                     | Абс.    | %          | Абс.    | %                   |
| Шахтеры с ППЛ<br>n= 493             | 170     | 34,48      | 355     | 72,01<br>^^         |
| Шахтеры с ППЛ<br>с АГ<br>n= 391     | 137     | 35,04<br>^ | 299     | 76,47<br>***<br>^^^ |
| Шахтеры с ППЛ<br>без АГ,<br>n = 102 | 33      | 32,35      | 56      | 54,9                |
| Контрольная группа<br>n= 217        | 59      | 27,19      | 134     | 61,75               |

Примечания: n – количество обследованных;

\*, \*\*, \*\*\* – значимость различия частоты факторов риска ( $p<0,05$ ,  $p<0,01$ ,  $p<0,001$ ) у шахтеров с ППЛ с АГ и без АГ;

^, ^^, ^^ – значимость различия частоты факторов риска ( $p<0,05$ ,  $p<0,01$ ,  $p<0,001$ ) по сравнению с контрольной группой.

У шахтеров с ПЛЛ в сочетании с АТ гипертриглицеридемия встречается чаще, чем в контрольной группе ( $\chi^2=3,94$ ,  $p<0,05$ , ОР=1,29, 95% ДИ=1-1,67, EF=22,48%), а при сравнении с шахтерами с ПЛЛ без АТ разница статистически незначима (таблица 79).

Важным является оценка распространенности ХС ЛПНП ( $\beta$ -липопротеидов), которые по данным ряда исследователей, являются атерогенными, даже не в окисленной форме [264]. Анализ показал, что у шахтеров с ПЛЛ повышение уровня ХС ЛПНП встречается чаще – у 70,59 %, чем в контрольной группе – у 59,45% ( $\chi^2=8,48$ ,  $p<0,005$ , ОР=1,19, 95% ДИ=1,05-1,35, EF=15,97%) (таблица 80).

Таблица 80

Частота гипер ХСЛПНП, гипо ХСЛПНП у шахтеров с пылевой патологией легких, имеющих и не имеющих атеросклероз

| Группы                              | Гипер ХСЛПНП |                     | Гипо ХСЛПНП |                    |
|-------------------------------------|--------------|---------------------|-------------|--------------------|
|                                     | Абс.         | %                   | Абс.        | %                  |
| Шахтеры с ПЛЛ<br>n= 493             | 348          | 70,59<br>^^         | 133         | 26,98<br>^^^       |
| Шахтеры с ПЛЛ<br>с АТ<br>n= 391     | 294          | 75,19<br>***<br>^^^ | 116         | 29,67<br>**<br>^^^ |
| Шахтеры с ПЛЛ<br>без АТ,<br>n = 102 | 54           | 52,94               | 17          | 16,67              |
| Контрольная группа<br>n= 217        | 129          | 59,45               | 31          | 14,29              |

Примечания: n – количество обследованных;

\*, \*\*, \*\*\* – значимость различия частоты факторов риска ( $p<0,05$ ,  $p<0,01$ ,  $p<0,001$ ) у шахтеров с ПЛЛ с АТ и без АТ;

^, ^^, ^^^ – значимость различия частоты факторов риска ( $p < 0,05$ ,  $p < 0,01$ ,  $p < 0,001$ ) по сравнению с контрольной группой.

ГиперХСЛПНП отмечена за счет шахтеров с ППЛ в сочетании с АТ: у них повышение уровня ХС ЛПНП встречается чаще – у 75,19 %, чем у шахтеров с ППЛ без АТ – у 52,94 % ( $\chi^2=19,29$ ,  $p < 0,001$ , ОР=1,42, 95% ДИ=1,17-1,72, EF=29,58%) и в контрольной группе – у 59,45% ( $\chi^2=16,34$ ,  $p < 0,001$ , ОР=1,26, 95% ДИ=1,11-1,43, EF=20,63%) (таблица 80).

Снижение уровня ХС ЛПВП ( $\alpha$ -холестерин), являющегося антиатерогенным, также чаще встречалось у шахтеров с ППЛ по сравнению с контрольной группой ( $\chi^2=13,66$ ,  $p < 0,001$ , ОР=1,89, 95% ДИ=1,32-2,7, EF=47,09%), в большей степени за счет шахтеров с ППЛ с АТ: у них снижение уровня ХС ЛПВП встречается чаще – у 29,67 %, чем у шахтеров с ППЛ без АТ – у 16,67 % ( $\chi^2=6,94$ ,  $p < 0,01$ , ОР=1,78, 95% ДИ=1,12-2,82, EF=43,82%) и в контрольной группе – у 14,29 % ( $\chi^2=18,01$ ,  $p < 0,001$ , ОР=2,08, 95% ДИ=1,45-2,98, EF=51,92%) (таблица 80).

Следовательно, нарушения липидного обмена (гиперхолестеринемия, гиперХСЛПНП и гипоХСЛПВП) повышают относительный риск развития атеросклероза у шахтеров с ППЛ.

Установлена большая частота абдоминального типа ожирения (индекс ОТ/ОБ более 0,9) у шахтеров с ППЛ по сравнению с контролем ( $\chi^2=13,64$ ,  $p < 0,001$ , ОР=1,47, 95% ДИ=1,18-1,83, EF=31,97%) (таблица 81). В большей степени повышение частоты абдоминального типа ожирения отмечено за счет шахтеров с ППЛ с АТ – 51,92 % против 26,47 % у шахтеров с ППЛ без АТ ( $\chi^2=21,05$ ,  $p < 0,001$ , ОР=1,96, 95% ДИ=1,4-2,75, EF=48,98%); с контролем разница также значима ( $\chi^2=22,85$ ,  $p < 0,001$ , ОР=1,63, 95% ДИ=1,31-2,02, EF=38,65%) (таблица 81). У шахтеров с ППЛ без АТ и контрольной группы разница статистически незначима ( $\chi^2=0,94$ ,  $p > 0,1$ , ОР=0,83, 95% ДИ=0,57-1,21, EF=-20,48%).



Отмечена также большая частота метаболического синдрома у шахтеров с ППЛ с АТ по сравнению с шахтерами с ППЛ без АТ ( $\chi^2=9,25$ ,  $p<0,005$ ,  $OR=3,09$ , 95% ДИ=1,38-6,91,  $EF=67,64\%$ ) и с контролем ( $\chi^2=14,53$ ,  $p<0,001$ ,  $OR=2,63$ , 95% ДИ=1,55-4,48,  $EF=61,98\%$ ) (таблица 81).

Таблица 81

Частота избыточной массы тела, абдоминального ожирения и метаболического синдрома у шахтеров с пылевой патологией легких, имеющих и не имеющих атеросклероз

| Группы                              | ИМТ  |              | ОТ/ОБ > 0,9 |                     | Метаболический синдром |                    |
|-------------------------------------|------|--------------|-------------|---------------------|------------------------|--------------------|
|                                     | Абс. | %            | Абс.        | %                   | Абс.                   | %                  |
| Шахтеры с ППЛ<br>n= 493             | 373  | 75,66<br>^^^ | 230         | 46,65<br>^^^        | 77                     | 9,71<br>^^         |
| Шахтеры с ППЛ<br>с АТ<br>n= 391     | 298  | 76,21<br>^^^ | 203         | 51,92<br>***<br>^^^ | 71                     | 18,16<br>**<br>^^^ |
| Шахтеры с ППЛ<br>без АТ,<br>n = 102 | 75   | 73,53        | 27          | 26,47               | 6                      | 5,88               |
| Шахтеры без ППЛ<br>n= 217           | 91   | 41,94        | 69          | 31,8                | 15                     | 6,91               |

Примечания: n – количество обследованных;

\*, \*\*, \*\*\* – значимость различия частоты факторов риска ( $p<0,05$ ,  $p<0,01$ ,  $p<0,001$ ) у шахтеров с ППЛ с АТ и без АТ;

^, ^^, ^^^ – значимость различия частоты факторов риска ( $p<0,05$ ,  $p<0,01$ ,  $p<0,001$ ) по сравнению с контрольной группой.

У шахтеров с ППЛ отмечена также более частая, чем в контрольной группе избыточная масса тела ( $\chi^2=75,68$ ,  $p<0,001$ ,  $OR=1,8$ , 95% ДИ=1,53-2,12,  $EF=44,44\%$ ), но у шахтеров с ППЛ с АТ и шахтеров с ППЛ без АТ разница в

частоте избыточной массы тела статистически незначима ( $\chi^2=0,32$ ,  $p>0,1$ ,  $OR=1,04$ ,  $95\%$  ДИ=0,91-1,18,  $EF=3,85\%$ ) (таблица 81).

В последние годы широко обсуждается роль «новых» факторов риска развития атеросклероза (гомоцистеина и маркеров воспаления). Анализ показал, что у шахтеров с ППЛ гипергомоцистеинемия (более 15 мкмоль/л) встречается чаще, чем в контрольной группе ( $\chi^2=7,62$ ,  $p<0,01$ ,  $OR=2,17$ ,  $95\%$  ДИ=1,22-3,85,  $EF=53,92\%$ ), в большей степени за счет шахтеров с ППЛ в сочетании с АТ – у 15,09 % против 5,99 % у шахтеров с ППЛ без АТ ( $\chi^2=7,43$ ,  $p<0,01$ ,  $OR=3,08$ ,  $95\%$  ДИ=1,27-7,47,  $EF=67,53\%$ ) и в контрольной группе – 4,9 % ( $\chi^2=11,07$ ,  $p<0,001$ ,  $OR=2,52$ ,  $95\%$  ДИ=1,41-4,49,  $EF=60,32\%$ ) (таблица 82). У шахтеров с ППЛ без АТ и в контрольной группе разница статистически незначима ( $\chi^2=0,02$ ,  $p>0,1$ ,  $OR=0,82$ ,  $95\%$  ДИ=0,3-2,24,  $EF=-21,95\%$ ).

Таблица 82

Частота гипергомоцистеинемии и высокого уровня СРБ у шахтеров с пылевой патологией легких, имеющих и не имеющих атеросклероз

| Группы                             | Гипергомоцистеинемия |                    | Уровень СРБ выше 2 г/л |                     |
|------------------------------------|----------------------|--------------------|------------------------|---------------------|
|                                    | Абс.                 | %                  | Абс.                   | %                   |
| Шахтеры с ППЛ<br>n= 493            | 64                   | 12,98<br>^^        | 181                    | 36,71<br>^^         |
| Шахтеры с ППЛ<br>с АТ<br>n= 391    | 59                   | 15,09<br>**<br>^^^ | 160                    | 40,92<br>***<br>^^^ |
| Шахтеры с ППЛ<br>без АТ<br>n = 102 | 5                    | 4,9                | 21                     | 20,59               |
| Контрольная группа<br>n= 217       | 13                   | 5,99               | 53                     | 24,42               |

Примечания: n – количество обследованных;

\*, \*\*, \*\*\* – значимость различия частоты факторов риска ( $p < 0,05$ ,  $p < 0,01$ ,  $p < 0,001$ ) у шахтеров с ППЛ с АТ и без АТ;

^, ^^, ^^^ – значимость различия частоты факторов риска ( $p < 0,05$ ,  $p < 0,01$ ,  $p < 0,001$ ) по сравнению с контролем.

Отмечена также большая частота повышенного уровня СРБ (выше 2 г/л) у шахтеров с ППЛ по сравнению с контрольной группой ( $\chi^2=10,30$ ,  $p < 0,005$ , ОР=1,5, 95% ДИ=1,16-1,95, EF=33,33%), в большей степени за счет шахтеров с ППЛ в сочетании с АТ – у 40,92 %, против 20,59 % у шахтеров с ППЛ без АТ ( $\chi^2=14,39$ ,  $p < 0,001$ , ОР=1,99, 95% ДИ=1,33-2,97, EF=49,75%) и контрольной группы – 24,42 ( $\chi^2=16,69$ ,  $p < 0,001$ , ОР=1,68, 95% ДИ=1,29-2,18, EF=40,48%) (таблица 82). У шахтеров с ППЛ без АТ и в контрольной группе разница статистически незначима ( $\chi^2=0,57$ ,  $p > 0,1$ , ОР=0,84, 95% ДИ=0,54-1,31, EF=-19,05%).

Оценка показателей системы гемостаза выявила высокую частоту гиперфибриногенемии (выше 4,0 г/л) у шахтеров с ППЛ – у 17,44 %, по сравнению с контрольной группой – у 8,76 % ( $\chi^2=9,03$ ,  $p < 0,005$ , ОР=1,99, 95% ДИ=1,24-3,19, EF=49,75%) (таблица 83). Увеличение частоты гиперфибриногенемии отмечено в большей степени за счет шахтеров с ППЛ в сочетании с атеросклерозом (у 19,69 %), что значительно больше, чем у шахтеров с ППЛ без атеросклероза – у 8,82 % ( $\chi^2=6,64$ ,  $p < 0,01$ , ОР=2,23, 95% ДИ=1,16-4,29, EF=55,16%) и в контрольной группе – у 8,76 % ( $\chi^2=12,56$ ,  $p < 0,001$ , ОР=2,25, 95% ДИ=1,4-3,61, EF=55,56%).

Частота гиперфибриногенемии и высокого уровня РФМК у шахтеров с пылевой патологией легких, имеющих и не имеющих атеросклероз

| Группы                              | Гиперфибриногенемия |                    | Уровень РФМК<br>выше 4,0 мг/дл |                    |
|-------------------------------------|---------------------|--------------------|--------------------------------|--------------------|
|                                     | Абс.                | %                  | Абс.                           | %                  |
| Шахтеры с ПЛЛ,<br>n= 493            | 86                  | 17,44<br>^^        | 74                             | 15,01<br>^^        |
| Шахтеры с ПЛЛ<br>с АТ,<br>n= 391    | 77                  | 19,69<br>**<br>^^^ | 67                             | 17,14<br>**<br>^^^ |
| Шахтеры с ПЛЛ<br>без АТ,<br>n = 102 | 9                   | 8,82               | 7                              | 6,86               |
| Контрольная<br>группа,<br>n= 217    | 19                  | 8,76               | 14                             | 6,45               |

Примечания: n – количество обследованных;

\*, \*\*, \*\*\* – значимость различия частоты факторов риска ( $p < 0,05$ ,  $p < 0,01$ ,  $p < 0,001$ ) у шахтеров с ПЛЛ с АТ и без АТ;

^, ^^, ^^ – значимость различия частоты факторов риска ( $p < 0,05$ ,  $p < 0,01$ ,  $p < 0,001$ ) по сравнению с контролем.

Выявлено также, что у шахтеров с ПЛЛ высокий уровень РФМК (выше 4,0 мг/дл) у 15,01 %, что больше, чем в контрольной группой – у 6,45 % ( $\chi^2=10,16$ ,  $p < 0,005$ , ОР=2,33, 95% ДИ=1,35-4,03, EF=57,08%), (таблица 83). Увеличение частоты высокого уровня РФМК отмечено в большей степени за счет шахтеров с ПЛЛ в сочетании с атеросклерозом (у 17,14 %), что значительно больше, чем у шахтеров с ПЛЛ без атеросклероза – у 6,86 % ( $\chi^2=6,69$ ,  $p < 0,01$ , ОР=2,5, 95% ДИ=1,18-5,28, EF=60%) и в контрольной группе ( $\chi^2=13,79$ ,  $p < 0,001$ , ОР=2,66, 95% ДИ=1,53-4,62, EF=62,41%).

Таким образом, у шахтеров с ПЛЛ наличие гипергомоцистеинемии увеличивает относительный риск развития атеросклероза в 3 раза, а повышение уровня фибриногена, СРБ и РФМК более чем в 2 раза.

И в то же время, не выявлено различий в частоте коронарного типа личности и гиподинамии у шахтеров с ПЛЛ и контрольной группы (таблица 84).

Таблица 84

Частота гиподинамии и коронарного типа личности у шахтеров с пылевой патологией легких, имеющих и не имеющих атеросклероз

| Группы                              | Гиподинамия |       | Коронарный тип личности |       |
|-------------------------------------|-------------|-------|-------------------------|-------|
|                                     | Абс.        | %     | Абс.                    | %     |
| Шахтеры с ПЛЛ<br>n= 493             | 264         | 53,55 | 130                     | 26,37 |
| Шахтеры с ПЛЛ<br>с АТ<br>n= 391     | 212         | 54,22 | 106                     | 27,11 |
| Шахтеры с ПЛЛ<br>без АТ,<br>n = 102 | 52          | 50,98 | 24                      | 23,53 |
| Контрольная группа<br>n= 217        | 106         | 48,85 | 58                      | 26,73 |

Примечания: n – количество обследованных.

Анализ особенностей питания не выявил различий в распространенности атеросклероза среди шахтеров в зависимости от употребления продуктов, содержащих много жиров и соли, частого употребления алкоголя (таблица 85).

Таблица 85

Распределение шахтеров, имеющих и не имеющих атеросклероз по наличию избыточного употребления соли, и частого употребления алкоголя

| Группы                              | Избыточное употребление соли |       | Избыточное употребление жиров |       | Частое употребление алкоголя |       |
|-------------------------------------|------------------------------|-------|-------------------------------|-------|------------------------------|-------|
|                                     | Абс                          | %     | Абс                           | %     | Абс                          | %     |
| Шахтеры с ПЛЛ<br>n= 493             | 196                          | 39,76 | 79                            | 16,02 | 59                           | 11,97 |
| Шахтеры с ПЛЛ<br>с АТ<br>n= 391     | 159                          | 40,66 | 67                            | 17,14 | 49                           | 12,53 |
| Шахтеры с ПЛЛ<br>без АТ,<br>n = 102 | 37                           | 36,27 | 12                            | 11,76 | 10                           | 9,8   |
| Контрольная группа<br>n= 217        | 89                           | 41,01 | 34                            | 15,67 | 23                           | 10,6  |

Примечания: n – количество обследованных.

## 7.2 Особенности распределения конституционально-морфологических признаков и групп крови среди шахтеров с пылевой патологией легких в сочетании с атеросклерозом

Среди шахтеров с ПЛЛ имеется тенденция к увеличению количества лиц с гиперстеническим КМТ – у 47,06 %, по сравнению с контрольной группой – 39,63 %, но разница статистически незначима ( $\chi^2=3,36$ ,  $p<0,1$ ,  $OR=1,19$ , 95% ДИ=0,99-1,44,  $EF=15,97\%$ ) (таблица 86). В то же время у шахтеров с ПЛЛ в сочетании с АТ число лиц с гиперстеническим КМТ значительно больше (у 49,1 %), чем у горнорабочих с ПЛЛ без АТ – у 37,25 % ( $\chi^2=4,56$ ,  $p<0,05$ ,  $OR=1,32$ , 95% ДИ=1,01-1,73,  $EF=24,24\%$ ) и в контрольной группе ( $\chi^2=5,05$ ,  $p<0,05$ ,  $OR=1,24$ , 95% ДИ=1,02-1,5,  $EF=19,35\%$ ).

Типы конституции Риса-Айзенка у шахтеров с сочетанием пылевой патологии легких и атеросклероза

| Группы                              | Тип конституции |       |             |       |             |             |
|-------------------------------------|-----------------|-------|-------------|-------|-------------|-------------|
|                                     | Астеник         |       | Нормостеник |       | Гиперстеник |             |
|                                     | Абс             | %     | Абс         | %     | Абс         | %           |
| Шахтеры с ПЛЛ<br>n= 493             | 40              | 8,11  | 221         | 44,83 | 232         | 47,06       |
| Шахтеры с ПЛЛ<br>с АТ<br>n= 391     | 28              | 7,16  | 171         | 43,73 | 192         | 49,1<br>* ^ |
| Шахтеры с ПЛЛ<br>без АТ,<br>n = 102 | 12              | 11,76 | 52          | 50,98 | 38          | 37,25       |
| Контрольная<br>группа<br>n= 217     | 27              | 12,44 | 104         | 47,93 | 86          | 39,63       |

Примечания: n – количество обследованных;

\*, \*\*, \*\*\* – значимость различия частоты факторов риска ( $p < 0,05$ ,  $p < 0,01$ ,  $p < 0,001$ ) у шахтеров с ПЛЛ с АТ и без АТ;

^, ^^, ^^ – значимость различия частоты факторов риска ( $p < 0,05$ ,  $p < 0,01$ ,  $p < 0,001$ ) по сравнению с контролем.

Следовательно, гиперстенический КМТ ассоциирован с предрасположенностью к развитию атеросклероза у шахтеров с ПЛЛ в сочетании с АТ, что соответствует литературным данным о преобладании гиперстеников среди больных ИБС [257]. В распространенности других КМТ, определяемых по индексу Риса-Айзенка, в группах шахтеров с ПЛЛ, имеющих и не имеющих атеросклероз, не было значимых различий.

Анализ распределения типов конституции по индексу Тэннера (андроморфный, мезоморфный, гинекоморфный конституционально-

морфологические типы), во всех группах не выявил статистически значимых различий (таблица 87).

Таблица 87

Типы конституции Тэннера у шахтеров с сочетанием пылевой патологии легких и атеросклероза

| Группы                              | Тип конституции |       |          |       |           |       |
|-------------------------------------|-----------------|-------|----------|-------|-----------|-------|
|                                     | Гинекоморф      |       | Мезоморф |       | Андроморф |       |
|                                     | Абс             | %     | Абс      | %     | Абс       | %     |
| Шахтеры с ПЛЛ<br>n= 493             | 67              | 13,59 | 215      | 43,61 | 221       | 44,83 |
| Шахтеры с ПЛЛ<br>с АТ,<br>n= 391    | 52              | 13,3  | 167      | 42,71 | 172       | 43,99 |
| Шахтеры с ПЛЛ<br>без АТ,<br>n = 102 | 15              | 14,71 | 48       | 47,06 | 39        | 38,24 |
| Контрольная<br>группа<br>n= 217     | 28              | 12,9  | 93       | 42,86 | 96        | 44,24 |

Примечания: n – количество обследованных.

Не выявлено также статистически достоверной разницы при оценке показателей длины тела у обследованных (таблица 88), то есть показатели роста не являются маркерами предрасположенности или резистентности к развитию атеросклероза у шахтеров с ПЛЛ.



Таблица 88

Показатели роста у шахтеров с сочетанием пылевой патологии легких и атеросклероза

| Группы                              | Показатели роста |       |               |       |
|-------------------------------------|------------------|-------|---------------|-------|
|                                     | Рост ≤ 170 см    |       | Рост > 170 см |       |
|                                     | Абс              | %     | Абс           | %     |
| Шахтеры с ПЛЛ<br>n= 493             | 229              | 46,45 | 246           | 49,9  |
| Шахтеры с ПЛЛ<br>с АТ,<br>n= 391    | 177              | 45,27 | 212           | 54,22 |
| Шахтеры с ПЛЛ<br>без АТ,<br>n = 102 | 52               | 50,98 | 52            | 50,98 |
| Контрольная группа<br>n= 217        | 105              | 48,39 | 112           | 51,61 |

Примечания: n – количество обследованных.

Не выявлено значимых различий между всеми группами шахтеров в распределении фенотипов групп крови системы АВО (таблица 89) и системы резус (Rh) (таблица 90).

Таблица 89

Распределение групп крови АВО у больных пылевой патологией легких с атеросклерозом и без атеросклероза

| Группы                   | Фенотипы АВО |      |       |       |        |       |        |      |
|--------------------------|--------------|------|-------|-------|--------|-------|--------|------|
|                          | О(I)         |      | А(II) |       | В(III) |       | АВ(IV) |      |
|                          | Абс          | %    | Абс   | %     | Абс    | %     | Абс    | %    |
| Шахтеры с ПЛЛ,<br>n= 493 | 175          | 35,5 | 174   | 35,29 | 108    | 21,91 | 36     | 7,30 |

Продолжение таблицы 89

|                                     |     |       |     |       |    |       |    |      |
|-------------------------------------|-----|-------|-----|-------|----|-------|----|------|
| Шахтеры с ПЛЛ<br>с АТ,<br>n= 391    | 135 | 34,53 | 137 | 35,04 | 91 | 23,27 | 28 | 7,16 |
| Шахтеры с ПЛЛ<br>без АТ,<br>n = 102 | 40  | 39,22 | 37  | 36,27 | 17 | 16,67 | 8  | 7,84 |
| Контрольная группа<br>n= 217        | 81  | 37,33 | 68  | 31,34 | 54 | 24,88 | 14 | 6,45 |

Примечания: n – количество обследованных.

Таблица 90

Распределение групп крови системы резус (Rh) у больных пылевой патологией легких с атеросклерозом и без атеросклероза

| Группы                              | Фенотипы Rh |       |     |       |
|-------------------------------------|-------------|-------|-----|-------|
|                                     | Rh+         |       | Rh- |       |
|                                     | Абс         | %     | Абс | %     |
| Шахтеры с ПЛЛ,<br>n= 493            | 435         | 88,24 | 58  | 11,76 |
| Шахтеры с ПЛЛ<br>с АТ,<br>n= 391    | 346         | 88,49 | 45  | 11,51 |
| Шахтеры с ПЛЛ<br>без АТ,<br>n = 102 | 89          | 87,25 | 13  | 12,75 |
| Контрольная группа<br>n= 217        | 191         | 88,02 | 26  | 11,98 |

Примечания: n – количество обследованных.

Однако, анализ фенотипов групп крови системы MN выявил, что среди шахтеров с ПЛЛ с АТ обнаружено достоверно большее число лиц с группой

крови NN – 16,88 %, чем у шахтеров с ППЛ без АТ – 7,84 % ( $\chi^2=5,18$ ,  $p<0,05$ ,  $OR=2,15$ , 95% ДИ=1,07-4,33, EF=53,49%) и в контрольной группе – 8,29 % ( $\chi^2=6,02$ ,  $p<0,05$ ,  $OR=1,81$ )( $\chi^2=8,64$ ,  $p<0,005$ ,  $OR=2,03$ , 95% ДИ=1,24-3,33, EF=50,74% (таблица 91).

Таблица 91

Распределение групп крови MN у больных пылевой патологией легких с атеросклерозом и без атеросклероза

| Группы                              | Генотипы MN |                  |     |       |     |                  |
|-------------------------------------|-------------|------------------|-----|-------|-----|------------------|
|                                     | MM          |                  | MN  |       | NN  |                  |
|                                     | Абс         | %                | Абс | %     | Абс | %                |
| Шахтеры с ППЛ<br>n= 493             | 295         | 59,84<br>^^      | 124 | 25,15 | 74  | 15,01<br>^       |
| Шахтеры с ППЛ<br>с АТ<br>n= 391     | 223         | 57,03<br>*<br>^^ | 102 | 26,09 | 66  | 16,88<br>*<br>^^ |
| Шахтеры с ППЛ<br>без АТ,<br>n = 102 | 72          | 70,59            | 22  | 21,57 | 8   | 7,84             |
| Контрольная группа<br>n= 217        | 152         | 70,05            | 47  | 21,66 | 18  | 8,29             |

Примечания: n – количество обследованных;

\*,\*\*,\*\*\* – значимость различия частоты факторов риска ( $p<0,05$ ,  $p<0,01$ ,  $p<0,001$ ) у шахтеров с ППЛ с АТ и без АТ.

^, ^^, ^^ – значимость различия частоты факторов риска ( $p<0,05$ ,  $p<0,01$ ,  $p<0,001$ ) по сравнению с контролем.

Имеется тенденция к увеличению количества лиц с атеросклерозом и группой крови MN по сравнению с шахтерами с ППЛ без АТ и контрольной группой, но статистически разница незначима (таблица 91). Отмечается

уменьшение количества лиц с атеросклерозом и группой крови MM – 57,03 %, по сравнению с шахтерами с ППЛ без АТ – 70,59 % ( $\chi^2=6,18$ ,  $p<0,05$ , OR=0,81, 95% ДИ=0,7-0,94, EF=-23,46%) и контрольной группой – 70,05 % ( $\chi^2=10,00$ ,  $p<0,005$ , OR=0,81, 95% ДИ=0,72-0,92, EF=-23,46%). То есть наличие группы крови NN ассоциировано с предрасположенностью к развитию атеросклероза у шахтеров с ППЛ, а группы крови MM – с устойчивостью к его возникновению.

Таким образом, анализ частоты изученных факторов риска, фенотипических признаков, биохимических показателей и групп крови у шахтеров с ППЛ с атеросклерозом и без атеросклероза, 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, группа крови NN, а также возраст 50 лет и старше, стаж работы во вредных условиях труда 25 лет и более, наличие осложнения ППЛ – дыхательной недостаточности.

Обнаруженные маркеры предрасположенности можно использовать для прогнозирования вероятности возникновения атеросклероза у работников угольных шахт с ППЛ.

### **7.3 Персонафицированная система прогнозирования атеросклероза у шахтеров с пылевой патологией легких**

Для создания системы прогнозирования атеросклероза нами был использован Байесовский подход, который позволяет связать апостериорные вероятности выбранных моделей с их априорными вероятностями и

правдоподобиями, рассчитанными на основе результатов исследования. Метод Байеса для независимых признаков с последовательным анализом Вальда заключается в определении группы коэффициентов по формуле: прогностический коэффициент (ПК) =  $10 \lg (P_1/P_2)$ , где  $P_1$  – частота (в процентах) каждого из изученных факторов риска у шахтеров с легочной патологией, имеющих атеросклероз,  $P_2$  – частота этих же факторов у шахтеров с патологией легких без атеросклероза, с последующей коррекцией с помощью поправочного коэффициента [67, 141].

Выявлено, что с наибольшим риском формирования атеросклероза у шахтеров с пылевой патологией легких ассоциированы: возраст 50 лет и старше, стаж работы во вредных условиях труда 25 лет и более, табакокурение (особенно при индексе курения более 20), артериальная гипертензия, индекс ОТ/ОБ более 0,9, метаболический синдром, наличие дыхательной недостаточности, гиперхолестеринемия, повышение уровня ЛПНП, снижение уровня ЛПВП, гипергомоцистеинемия, гиперфибриногенемия, повышение уровня РФМК и СРБ, наличие гиперстенического КМТ по индексу Риса-Айзенка, группы крови NN и MN, а с протекторным действием связаны: возраст моложе 45 лет, отсутствие АГ и табакокурения, индекс ОТ/ОБ равен или ниже 0,9, отсутствие метаболического синдрома, дыхательной недостаточности, нормальный уровень холестерина, ХСЛПНП, ХСЛПВП, гомоцистеина, фибриногена, РФМК, СРБ, наличие нормостенического и астенического типов по Рису-Айзенку, группа крови MM.

На основе анализа полученных данных разработана **персонафицированная прогностическая система**, которая включает в себя: сбор анамнеза (возраст, стаж работы во вредных условиях труда, отсутствие или наличие табакокурения с определением индекса курильщика), 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 Рису-Айзенку, забор крови с определением уровня

липидов крови, гомоцистеина, фибриногена, РФМК, СРБ, группы крови системы MN.

В соответствии с таблицей 92 определяют прогностические коэффициенты (ПК) маркеров риска развития атеросклероза. Затем путем простого арифметического сложения подсчитывается сумма ПК. По контрольной группе вычислены границы определения предрасположенности и устойчивости к развитию 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. Некоторые признаки, изученные у шахтеров, оказались неинформативными (ПК=0).

В таблице 92 приведены все информативные факторы, увеличивающие или уменьшающие вероятность развития атеросклероза у шахтеров с ППЛ. Степень риска возрастает с увеличением количества маркеров с положительным знаком у обследуемого шахтера и уменьшается при большем числе ПК с отрицательным знаком. Информативность ПК возрастает с увеличением его абсолютного значения.

Таблица 92

Таблица прогнозирования вероятности развития атеросклероза у шахтеров с пылевой патологией легких

| № | Фактор  | Значение        | P <sub>1</sub> (%) | P <sub>2</sub> (%) | 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 мг/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 |

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

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. Клиники стенокардии нет, проведенные ЭКГ, холтеровское мониторирование ЭКГ, велоэргометрия также не выявили признаков ишемической болезни сердца. По данным УЗИ 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 УЗИ (признаки стенозов в экстракраниальных артериях) рекомендована консультация сосудистого хирурга для решения вопроса об оперативном лечении.

Страдает АГ, курит до 10 сигарет в сутки в течение 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, что подтверждено диагностикой стенозирующего атеросклероза экстракраниальных (сонных) артерий.

Больному рекомендовано проведение лечебно-профилактических мероприятий, включающих липидснижающую терапию статинами, изменение образа жизни (прекращение табакокурения, диета со снижением количества насыщенных жиров и увеличением продуктов, богатых пищевыми волокнами). По результатам УЗИ (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, данных за атеросклероз при обследовании в клинике не выявлено.

Не курит. АГ нет. ОТ/ОБ = 0,84. Метаболического синдрома нет. Липидный обмен, уровень гомоцистеина, фибриногена, РФМК, СРБ в норме, нормостеник, группа крови MM.

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, УЗИ экстракраниальных и периферических артерий подтвердило отсутствие у Р. признаков атеросклероза.

Таким образом, при обследовании шахтеров, имеющих легочную патологию, можно с использованием предложенной нами системы прогнозирования быстро, с забором крови во время проведения профилактических медицинских осмотров выделить группу лиц с повышенным риском развития атеросклероза с различной локализацией.

Работникам, предрасположенным к развитию атеросклероза, нужно проводить профилактические мероприятия, включающие немедикаментозные методы и, при необходимости, лекарственные препараты для коррекции имеющихся факторов риска.

**РЕЗЮМЕ:** Разработанная нами персонифицированная система прогнозирования на основе байесовского подхода позволит путем анализа доступных для определения в амбулаторно-поликлинических условиях факторов риска, фенотипических маркеров, групп крови, биохимических и других маркеров риска развития атеросклероза, повысить обоснованность формирования из шахтеров с пылевой патологией легких группы лиц с высокой вероятностью развития атеросклероза различной локализации для проведения первичной профилактики его возникновения.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У работников угольной промышленности фиксируется наиболее высокий уровень профессиональной заболеваемости в Российской Федерации [94, 236, 242, 154].

В структуре соматической патологии, возникающей у работников угольных шахт, большое место занимает атеросклероз с его клиническими проявлениями в виде ИБС, ЦВБ, поражения периферических артерий.

Отмечена высокая заболеваемость и смертность, в том числе на рабочем месте от сердечно-сосудистой и коронарной патологии у рабочих угольной промышленности [57, 262].

Однако в целом проблема распространенности, клинических проявлений, факторов риска, патогенеза и прогнозирования атеросклероза у работников угольных шахт недостаточно изучена, является очень актуальной в связи с высокой смертностью от болезней системы кровообращения у лиц трудоспособного возраста.

Используемый нами методический подход – изучение состояния здоровья и факторов риска атеросклероза у работников с большим профессиональным стажем, с наличием и отсутствием пылевой патологии легких представляется нам более приемлемым, чем эпидемиологическое исследование рабочих коллективов (наличие различного трудового стажа, недостаточно глубокого клинико-лабораторного и инструментального обследования и т.д.). Кроме того, в качестве группы сравнения мы обследовали неэкспонированную группу – жителей города Новокузнецка, никогда не работающих во вредных условиях труда, без патологии бронхолегочной системы.

В нашем исследовании в основную группу вошли рабочие, которым диагноз профессиональной пылевой патологии легких (ППЛ) установлен после многократного углубленного обследования в клинике НИИ КППЗ г. Новокузнецка.

Для диагностики атеросклероза проводилось ультразвуковое исследование экстракраниальных артерий и артерий нижних конечностей. Для выявления стенокардии мы использовали опросник Роуза, для подтверждения – велоэргометрию, суточное мониторирование ЭКГ. Наличие ИБС верифицировалось также перенесенным ранее инфарктом миокарда, подтвержденным инструментальными методами.

При сравнении практически одинаковых по возрасту групп шахтеров с ППЛ, горняков, длительно работавших в условиях запыленности, без профессиональных заболеваний (контрольная группа), а также не работающих во вредных условиях труда жителей города Новокузнецка без патологии легких (неэкспонированная группа) установлена более высокая частота атеросклероза у шахтеров с ППЛ.

Отмечено также, что наличие сопутствующей вибрационной болезни значительно увеличивает частоту атеросклероза у больных с ППЛ, поэтому для изучения влияния ППЛ на риск развития атеросклероза пациенты с сопутствующей вибрационной болезнью были исключены из дальнейшего исследования.

При этом, оказалось, что у шахтеров с ППЛ без ВБ атеросклероз встречался также чаще, чем в контрольной и неэкспонированной группах.

Относительный риск формирования атеросклероза у больных пылевой патологией легких (как с профессиональным бронхитом, так и с антракосиликозом и с хронической обструктивной болезнью легких) значительно выше, чем в контрольной и неэкспонированной группах.

Частота атеросклероза у больных ХБ, АС и ХОБЛ близка по значениям и разница статистически незначима во всех возрастных группах. Учитывая близкие значения частоты атеросклероза у больных ХПБ, АС и ХОБЛ, в том числе в разных возрастных группах, в дальнейшем анализ распространенности атеросклероза различной локализации проводился в целом по группе ППЛ.

Уже в возрасте 40-44 лет у больных с ППЛ чаще, чем в контрольной и неэкспонированной группах, встречается атеросклероз экстракраниальных артерий и периферических артерий. У шахтеров с ППЛ также чаще, чем у жителей города, не работающих во вредных условиях труда, встречается ИБС, особенно стенокардия напряжения 2 функционального класса. С контрольной группой (шахтерами без ППЛ) разница статистически незначима.

Возрастает у больных ППЛ во всех изученных возрастных группах от 40 до 54 лет относительный риск развития атеросклероза различной локализации и мультифокального атеросклероза с поражением 2 сосудистых бассейнов, а в возрасте 50-54 лет – увеличивается также риск развития мультифокального атеросклероза с поражением 3 сосудистых бассейнов по сравнению с контрольной и неэкспонированной группами.

При сравнительном анализе уровня распространенности атеросклероза в зависимости от наличия или отсутствия дыхательной недостаточности (ДН) выявлено, что частота атеросклероза у шахтеров с пылевой патологией легких, имеющих ДН больше, чем у шахтеров с пылевой патологией легких без ДН. При этом, отмечено, что при формировании ДН отмечается увеличение частоты различных клинических форм атеросклероза: ИБС, преимущественно стенокардии 2 функционального класса, атеросклероза с поражением экстракраниальных и периферических артерий. Выяснено также, что дыхательная недостаточность способствует большей распространенности мультифокального атеросклероза с поражением 2-х и 3-х сосудистых бассейнов.

Следовательно, относительный риск развития атеросклероза для шахтеров с патологией легких и ДН значительно увеличивается, что может быть обусловлено наличием у них гипоксемии, способствующей развитию эндотелиальной дисфункции, нарушениям в системе гемостаза, возникновению и росту атеросклеротических бляшек, тромбозу артерий различной локализации.

Важным является также выявленное нами увеличение частоты атеросклероза при значительном увеличении стажа работы в пылевых условиях (независимо от возраста).

В настоящее время большое значение уделяется коморбидной патологии.

Особенностью развития патологии у шахтеров является коморбидность развития профессиональных и производственно обусловленных заболеваний, в частности поражения респираторной системы и сердца. Оценка клинико-функциональных изменений при сочетании профессиональной пылевой патологии легких, ишемической болезни сердца и артериальной гипертензии позволила изучить структурно-функциональные изменения миокарда, гемодинамические нарушения и особенности прогрессирования заболеваний при сочетанной патологии у работников угольной промышленности.

Выявлено, что структурно-функциональная перестройка миокарда у шахтеров с сочетанием профессиональной пылевой патологией легких и ИБС зависит от наличия артериальной гипертензии: при пылевой патологии легких с артериальной гипертензией, пылевой патологией легких с ИБС и артериальной гипертензией развивается концентрическое ремоделирование обоих желудочков; при пылевой патологией легких с ИБС без артериальной гипертензии – эксцентрическое ремоделирование левого желудочка и концентрическое – правого желудочка.

При сочетанной патологии возникает своеобразный порочный круг: ремоделирование миокарда, возникающее при пылевой патологии легких, потенцирует изменения не только правых, но и левых отделов сердца, а болезни системы кровообращения (ИБС и артериальная гипертензия) ускоряют развитие вторичной легочной гипертензии и хронического легочного сердца.

Использование антиортостатической пробы позволяет выявить ранние признаки легочной гипертензии при пылевой патологии легких и при её сочетании с ишемической болезнью сердца и артериальной гипертензией, а также оценить прогноз течения сочетанных заболеваний – выявить скрытую

диастолическую дисфункцию правого желудочка, являющуюся предиктором неблагоприятного течения сочетанной патологии.

Важным для разработки профилактических мероприятий является изучение атерогенеза и влияния основных факторов риска на отдельные звенья патогенеза атеросклероза.

У шахтеров с пылевой патологией легких в сочетании с атеросклерозом отмечается достоверное увеличение общего холестерина и ХСЛПНП, снижение уровня ХСЛПВП по сравнению с шахтерами с пылевой патологией легких без атеросклероза и контрольными группами.

При этом у шахтеров с атеросклерозом в сочетании с пылевой патологией легких, осложнившейся дыхательной недостаточностью, более выраженные нарушения липидного обмена, чем у больных без дыхательной недостаточности: у них выше уровень общего холестерина и ХСЛПНП по сравнению с больными атеросклерозом в сочетании с ППЛ без ДН.

Обнаружено также, что у больных ППЛ с АТ выше уровень апопротеина В по сравнению с больными ППЛ без АТ, с контрольной и неэкспонированной группами. Выявленное повышение уровня апопротеина В способствует раннему атерогенезу у больных с ППЛ. Выявлено, что у больных ППЛ, осложненной ДН, как при сочетании с атеросклерозом, так и без атеросклероза, уровень апополипротеина В выше, чем у шахтеров с ППЛ без ДН.

Анализ показал, что у больных ППЛ в сочетании с атеросклерозом значительно выше уровень общей окислительной способности и эндогенной пероксидазной активности и ниже уровень общей антиоксидантной способности, чем у больных ППЛ без атеросклероза и лиц контрольной и неэкспонированной групп. Это свидетельствует о наличии состоянии оксидантного стресса у больных ППЛ в сочетании с атеросклерозом. У больных ППЛ без атеросклероза уровень общей окислительной способности и эндогенной пероксидазной активности также выше, а уровень общей антиоксидантной способности ниже, чем в контрольной и неэкспонированной

группах, что говорит о большом значении оксидантного стресса в формировании ППЛ.

Отмечено также, что и у шахтеров без ППЛ повышен уровень общей окислительной способности по сравнению с жителями города, не работающими во вредных условиях труда. Это указывает на то, что состояние оксидантного стресса появляется у большинства шахтеров, длительно работающих в условиях запыленности угольно-породной пылью в концентрациях, значительно превышающих предельно допустимые уровни, и может быть расценено у практически здоровых шахтеров как состояние предболезни – период дезадаптации или формирования предпатологического состояния без клинических проявлений заболевания.

У всех шахтеров, как с ППЛ, так и без ППЛ, повышен уровень церулоплазмينا в сыворотке крови, что свидетельствует о большой свободнорадикальной активности у всех горнорабочих, длительно работающих в условиях воздействия угольно-породной пыли в высоких концентрациях и подтверждает наличие у них состояния оксидантного стресса.

Отмечено, что у шахтеров с ППЛ, осложненной ДН, при сочетании с атеросклерозом, показатели общей окислительной способности и эндогенной пероксидазной активности выше, чем у шахтеров с ППЛ без ДН в сочетании с АТ, что указывает на то, что активация процессов свободнорадикального окисления способствует как формированию ППЛ, осложненной дыхательной недостаточностью, так и атерогенезу.

Кроме того, у больных ППЛ с АТ уровень модифицированных (окисленных) ЛПНП значительно выше, чем у больных ППЛ без АТ и лиц в контрольной и неэкспонированной группах. У шахтеров с ППЛ без АТ уровень ЛПНП также выше, чем в контроле. То есть влияние угольно-породной пыли вызывает модификацию ЛПНП у работников угольных шахт, что связано с развивающимися у шахтеров нарушениями в системе процессов



свободнорадикального окисления липидов и антиоксидантной системы организма.

Это подтверждается тем, что уровень модифицированных ЛПНП у шахтеров с ППЛ, осложненной ДН, значительно выше, чем у шахтеров с ППЛ без ДН, как при сочетании с атеросклерозом, так и у шахтеров с ППЛ без атеросклероза, что указывает на то, что активация процессов свободнорадикального окисления способствует как формированию ППЛ, осложненной дыхательной недостаточностью, так и атерогенезу.

Важным звеном в патогенезе атеросклероза в настоящее время считаются иммуно-воспалительные механизмы. Анализ иммунологических исследований показал, что при большой вариабельности показателей количества лимфоцитов и их субпопуляций нет статистически значимых различий у шахтеров с ППЛ в сочетании с атеросклерозом, шахтерами с ППЛ без атеросклероза и лицами контрольной и неэкспонированной групп.

При этом у шахтеров с ППЛ в сочетании с атеросклерозом отмечается активация гуморального звена иммунитета (увеличение концентрации иммуноглобулина А в сыворотке крови) по сравнению с шахтерами с ППЛ без атеросклероза и обследованными в контрольной и неэкспонированной группах, что может свидетельствовать о более высоком уровне хронического воспаления у шахтеров с ППЛ в сочетании с атеросклерозом.

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- $\alpha$  и интерлейкина-2 по сравнению с шахтерами с ППЛ без атеросклероза и лицами контрольной и неэкспонированной групп, что отражает наличие выраженной активности иммуно-воспалительного процесса у больных ППЛ в сочетании с атеросклерозом.

Оценка уровня белков острой фазы воспаления у больных ППЛ в сочетании с атеросклерозом показала, что у больных ППЛ в сочетании с

атеросклерозом значительно повышен СРБ по сравнению со всеми остальными группами обследованных.

У больных ППЛ без атеросклероза уровень СРБ также выше, чем в контрольной и неэкспонированной группах. Это подтверждает наличие хронического воспалительного процесса разной степени выраженности у большинства больных ППЛ.

Анализ результатов исследования показал большое значение гипергомоцистеинемии в атерогенезе у больных с ППЛ: у больных ППЛ в сочетании с атеросклерозом уровень гомоцистеина выше, чем в остальных изучаемых группах.

При этом развитие гипергомоцистеинемии в большей степени связано с воздействием угольно-породной пыли, так как при анкетировании основной, контрольной и неэкспонированной групп, больших различий в особенностях питания выявлено не было. Причиной гипергомоцистеинемии у шахтеров может быть хроническое воспаление, которое развивается при длительном воздействии на горнорабочих угольно-породной пыли в высоких концентрациях, а также курение (особенно с индексом курения более 20), частота которого у шахтеров с ППЛ в сочетании с АТ почти в 2 раза выше, чем у шахтеров с ППЛ без АТ.

Анализ изученных показателей системы гемостаза у шахтеров с патологией легких в сочетании с атеросклерозом и без атеросклероза показал, что у шахтеров с пылевой патологией легких в сочетании с атеросклерозом обнаружено повышение уровня фибриногена по сравнению с шахтерами с ППЛ без атеросклероза, лицами контрольной и неэкспонированной групп. При этом, у шахтеров с пылевой патологией легких как в сочетании с атеросклерозом, так и без атеросклероза при наличии дыхательной недостаточности показатели фибриногена и РФМК выше, чем у шахтеров без дыхательной недостаточности, что указывает на наличие гиперкоагуляции при развитии дыхательной недостаточности у горнорабочих с пылевой патологией

легких, что может способствовать развитию клинических проявлений атеросклероза.

Изучение гуморальных маркеров эндотелиальной функции показало, что у больных ППЛ в сочетании с атеросклерозом уровень оксида азота значительно ниже, чем у шахтеров с ППЛ без атеросклероза, а также лиц контрольной и неэкспонированной групп. 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 и обследованных в контрольной и неэкспонированной группах. Следовательно, результаты наших исследований показали, что у шахтеров с ППЛ в сочетании с атеросклерозом развивается несколько форм эндотелиальной дисфункции: вазомоторной, гемостатической и адгезивной.

Выявлено, что у шахтеров с пылевой патологией легких с дыхательной недостаточностью в сочетании с атеросклерозом показатели уровня оксида азота ниже, а уровня эндотелина-1 и эндотелиальных молекул адгезии sVCAM-1 выше, чем у шахтеров без дыхательной недостаточности, что указывает на развитие эндотелиальной дисфункции на фоне гипоксии, что может способствовать атерогенезу. Большое значение дыхательной недостаточности в развитии эндотелиальной дисфункции подтверждается тем, что у шахтеров с ППЛ, осложненной дыхательной недостаточностью без атеросклероза уровень оксида азота также ниже, чем у шахтеров с ППЛ без дыхательной недостаточности.

Важным для оценки патогенеза является наличие взаимосвязей между показателями его отдельных звеньев и факторов риска заболевания.

Обнаружено, что имеются статистически значимые корреляционные связи маркеров функции эндотелия с производственными факторами. В частности, имеют большое значение взаимосвязи со стажем работы во вредных условиях труда, уровнем среднесменной концентрации угольно-породной пыли на рабочем месте и кратностью превышения ПДК уровня

угольно-породной пыли, что подтверждает влияние пыли на развитие эндотелиальной дисфункции. Выявлена также связь показателей функции эндотелия с маркерами оксидативного стресса, перекисного окисления липидов и иммуно-воспалительных реакций, которые имеют большое значение в патогенезе атеросклероза у шахтеров с ППЛ.

Показано, что у шахтеров с ППЛ в сочетании с атеросклерозом маркеры функции эндотелия взаимосвязаны между собой. При этом у оксида азота обратная взаимосвязь с эндотелином -1, sVCAM-1 и фактором Виллебранда, а между остальными маркерами функции эндотелия имеется прямая корреляционная взаимосвязь.

Результаты наших исследований подтверждаются литературными данными о том, что в патогенезе коморбидности имеет значение развитие системного воспаления [121, 271, 387]. В системных механизмах эндотелиальной дисфункции и ремоделирования периферических сосудов при артериальной гипертензии в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких важную роль играет снижение оксида азота, повышение эндотелина-1 и фактора Виллебранда, активация провоспалительных цитокинов (FNO- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ ) и гипергомоцистеинемия [281, 20, 137].

Изучение атерогенеза в клинических исследованиях позволило нам предложить схему патогенеза атеросклероза у работников угольных шахт с профессиональной пылевой патологией легких, показывающую, что одним из пусковых факторов атерогенеза, наряду с известными факторами риска, является воздействие аэрогенных частиц угольно-породной пыли на организм шахтеров с развитием оксидативного стресса, хронического системного воспаления, гипергомоцистеинемии, дислипидемии, способствующих формированию различных форм эндотелиальной дисфункции (вазомоторной, гемостатической, адгезивной), ключевым звеном атерогенеза, а также гиперкоагуляции, предрасполагающей к прогрессированию атеросклероза.

Важным является изучение отдельных звеньев патогенеза атеросклероза в экспериментальной модели на животных. Изучение патогенеза

антракосиликоза на экспериментальной модели выявило определенные изменения метаболических показателей (липидного профиля, иммунного статуса, системного воспаления) и морфологических изменений в сердце и сосудах (ассоциированных с длительностью воздействия угольно-породной пыли), которые могут свидетельствовать о риске атерогенеза.

При оценке частоты изученных факторов риска, фенотипических признаков, биохимических и других показателей между шахтерами с пылевой легочной патологией в сочетании с атеросклерозом, шахтеров с ППЛ без атеросклероза и рабочими группы контроля, выявлены маркеры, информативные для диагностики предрасположенности или устойчивости к развитию атеросклероза различной локализации.

Оказалось, что с наибольшим риском развития атеросклероза у шахтеров с легочной патологией ассоциированы: возраст 50 лет и старше, стаж работы во вредных условиях труда 25 лет и более, табакурение (особенно при индексе курения более 20), артериальная гипертензия, индекс ОТ/ОБ более 0,9, метаболический синдром, наличие дыхательной недостаточности, гиперхолестеринемия, повышение уровня ЛПНП, снижение уровня ЛПВП, гипергомоцистеинемии, гиперфибриногенемия, повышение уровня РФМК и СРБ, наличие гиперстенического КМТ по индексу Риса-Айзенка, группы крови NN и MN, а с протекторным действием связаны: возраст моложе 45 лет, отсутствие АГ и табакокурения, индекс ОТ/ОБ равен или ниже 0,9, отсутствие метаболического синдрома, дыхательной недостаточности, нормальный уровень холестерина, ХСЛПНП, ХСЛПВП, гомоцистеина, фибриногена, РФМК, СРБ, наличие нормостенического и астенического типов по Рису-Айзенку, группа крови MM.

Выявленные маркеры можно использовать для прогнозирования риска возникновения атеросклероза у работников угольных шахт с пылевой патологией легких.

Созданная на основе изучения факторов риска развития атеросклероза и байесовского подхода математическая модель позволила разработать

персонифицированную прогностическую систему. Использование доступных для определения в амбулаторно-поликлинических условиях маркеров риска развития атеросклероза, может усилить обоснованность формирования из шахтеров с пылевой патологией легких группы лиц с высокой вероятностью развития атеросклероза различной локализации для проведения первичной профилактики его возникновения.

Разработанные системы индивидуального прогнозирования можно применять при проведении углубленного обследования групп повышенного профессионального риска и диспансеризации работников угольной и других отраслей промышленности.

Таким образом, проведенное нами исследование позволило решить поставленные цели и задачи.

Были выявлены наиболее информативные факторы риска и маркеры предрасположенности к развитию атеросклероза, закономерности развития и течения атеросклероза различной локализации у шахтеров с профессиональной пылевой патологией легких, что позволяет разработать способы ранней диагностики, эффективные меры профилактики, лечения и реабилитации, снизить уровень заболеваемости у работников угольной промышленности.

Работники угольных шахт нуждаются в систематическом контроле состояния сердечно-сосудистой системы, а шахтеры из группы риска развития атеросклероза – в регулярном наблюдении и проведении адекватных лечебно-профилактических мероприятий.

Разработанная для работников угольной промышленности персонифицированная система прогнозирования риска формирования атеросклероза позволит усовершенствовать комплекс мероприятий по его первичной профилактике, снизить показатели нетрудоспособности, заболеваемости и смертности от болезней системы кровообращения в группах повышенного риска, что обеспечит значительный социально-экономический эффект.

В связи с тем, что формирование ДН у шахтеров с пылевой патологией легких увеличивает риск формирования атеросклероза, в систему профилактики атеросклероза различной локализации в этой группе необходимо ввести мероприятия по комплексному оздоровлению и своевременному активному лечению болезней органов дыхания (оптимальная лекарственная терапия, респираторная реабилитация, санаторно-курортное лечение), а также реабилитационные мероприятия для предупреждения прогрессирования дыхательной недостаточности у больных пылевой патологией легких.

При проведении реабилитационных мероприятий у больных с профессиональной пылевой патологией легких необходимо исследование уровня липидов крови, гомоцистеина, СРБ, фибриногена, РФМК и проведение ультразвукового исследования артерий для раннего выявления атеросклероза. При наличии гиперлипидемии следует рекомендовать диету, богатую клетчаткой с ограничением продуктов с большим содержанием холестерина. При неэффективности диеты показано применение статинов и других препаратов с гиполипидемическим действием. Целесообразно организовать централизованное обеспечение питания в рабочее время с учетом диетических рекомендаций. При наличии гипергомоцистеинемии необходим отказ от курения, при необходимости – лечение фолиевой кислотой и витаминами В<sub>6</sub>, В<sub>12</sub>.

Прекращение курения является важным для реабилитации больных пылевой патологией легких. Кроме того, выявлено, что курение является важным фактором атерогенеза у больных ППЛ. Для лечения табачной зависимости следует использовать наиболее эффективные методы по данным доказательной медицины – беседы врача и никотинзаместительную терапию. Важным для профилактики атеросклероза также является адекватная терапия сопутствующих соматических и профессиональных заболеваний – артериальной гипертензии, метаболического синдрома, вибрационной

болезни, имеющих большое значение в атерогенезе у больных с пылевой патологией легких.

**Перспективы проведенного исследования.** Коморбидность профессиональной патологии и болезней системы кровообращения является недостаточно исследованной проблемой. Выявленные особенности клиники, патогенеза и прогнозирования атеросклероза у работников угольных шахт требуют дальнейшего изучения у работающих в различных производственных условиях. Воздействие вредных производственных факторов может не только приводить к формированию профессиональных заболеваний, но и модифицировать известные факторы риска, способствуя развитию сочетанной сердечно-сосудистой патологии.

Моделирование патологического процесса, закономерностей развития и течения атеросклероза, выявление информативных факторов риска с разработкой индивидуального прогноза развития атеросклероза различной локализации, позволят создать способы ранней диагностики, эффективные меры профилактики и реабилитации у шахтеров с профессиональной пылевой патологией органов дыхания, снизить уровень заболеваемости у работников угольной промышленности.

Разработанная на основе наиболее информативных маркеров риска модель и научно обоснованная персонифицированная система прогнозирования атеросклероза у шахтеров с пылевой патологией легких может быть преобразована и внедрена у работающих во вредных условиях труда работников других отраслей 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.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При проведении реабилитационных мероприятий у больных с пылевой патологией легких необходимо исследование уровня липидов крови, гомоцистеина, СРБ, исследование системы гемостаза, а также проведение ультразвукового исследования артерий для раннего выявления атеросклероза. Использование разработанной и внедренной в клинику НИИ КППЗ персонифицированной системы прогнозирования вероятности развития атеросклероза с локализацией в экстракраниальных, коронарных, периферических артериях и с мультифокальным поражением позволит сформировать группы повышенного риска развития атеросклероза и разработать для шахтеров своевременные лечебно-профилактические мероприятия. При наличии гиперлипидемии следует рекомендовать диету богатую клетчаткой с ограничением продуктов с большим содержанием холестерина. При неэффективности диеты показано применение статинов и других препаратов с гиполипидемическим действием. Целесообразно организовать централизованное обеспечение питания в рабочее время с учетом диетических рекомендаций. Проведение соответствующего лечения при выявлении гипергомоцистеинемии и нарушений в системе гемостаза позволит уменьшить риск развития и прогрессирования атеросклероза у шахтеров с пылевой патологией легких.

2. При проведении диспансерного наблюдения и реабилитационных мероприятий у шахтеров с профессиональной пылевой патологией легких необходимо учитывать наличие сопутствующих болезней системы кровообращения (ИБС и артериальной гипертензии), которые утяжеляют течение профессиональной патологии.

3. Шахтерам с профессиональной пылевой патологией легких с наличием сопутствующих болезней системы кровообращения (ИБС и АГ) необходимо ежегодно проводить в динамике ультразвуковое исследование сердца с

оценкой типов ремоделирования миокарда желудочков и диастолической функции левого и правого желудочков.

4. Для ранней диагностики нарушений диастолической функции правого желудочка у шахтеров с сочетанием профессиональной пылевой патологии легких с ИБС и артериальной гипертензией рекомендуется проведение эхокардиографии с антиортостатической пробой.

5. Больных с сочетанием профессиональной пылевой патологией легких с ИБС и артериальной гипертензией необходимо включать в группу повышенного риска формирования хронической сердечной недостаточности и проводить им комплексную терапию кардиореспираторных нарушений.

## ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ

- А лж – скорость трансмитрального потока в позднюю диастолу
- А пж – скорость транстрикуспидального потока в позднюю диастолу
- АГ – артериальная гипертензия
- АД – артериальное давление
- АДФ – аденозиндифосфорная кислота
- АЛТ - аланинаминотрансфераза
- АОП – антиортостатическая проба
- АПФ – ангиотензинпревращающий фермент
- АС – антракосиликоз
- АСТ – аспаргатаминотрансфераза
- АТ – атеросклероз
- АТЛА – время ускорения потока в легочной артерии
- АТ III – антитромбин III
- АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время
- БИМ – безболевого ишемия миокарда
- ВБ – вибрационная болезнь
- ГЖ – газожирный уголь
- ГМК – гладкомышечные клетки
- ГРОЗ – горнорабочий очистного забоя
- ГТГ – гипертриглицеридемия
- ГХС – гиперхолестеринемия
- ДН – дыхательная недостаточность
- ДИ – доверительный интервал
- ДД ЛЖ – диастолическая дисфункция левого желудочка
- ДД ПЖ – диастолическая дисфункция правого желудочка
- ДСМУ – диагональная складка мочки уха
- Е лж – скорость трансмитрального потока в раннюю диастолу
- Е пж – скорость транстрикуспидального потока в раннюю диастолу

Е/А лж – отношение скоростей трансмитрального потоков в раннюю и позднюю диастолу

Е/А пж – отношение скоростей транстрикуспидального потоков в раннюю и позднюю диастолу

ЕТЛА – время изгнания потока в легочной артерии

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИКДО – индекс конечно-диастолического объема

ИКСО – индекс конечно-систолического объема

ИЛ – интерлейкин

ИМ – перенесенный ИМ

ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка

ИМТ – избыточная масса тела

ИОТС, отн – индекс относительной толщины стенок

ИРП – индекс резерва плазминогена

ИС, отн – индекс сферичности

КА – коэффициент атерогенности

КВБТ – каолиновое время свертывания бедной тромбоцитами плазмы

КВТ – каолиновое время свертывания богатой тромбоцитами плазмы

КК- коэффициент корреляции

КМТ – конституционально-морфологический тип

ЛЖ – левый желудочек

ЛП – левое предсердие

ЛП (а) – липопротеид (а)

ЛПВП – липопротеиды высокой плотности

ЛПНП – липопротеиды низкой плотности

МГВМ – машинист горных выемочных машин

ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка

МС – метаболический синдром

НРС – нарушение ритма сердца

НФА – низкая физическая активность

ОР – относительный риск  
ОТ/ОБ – отношение окружности талии к окружности бедер  
ОФВ – объем форсированного выдоха  
ОХС – общий холестерин сыворотки  
ПБ – профессиональный бронхит  
ПДК – предельно допустимая концентрация  
ПЖ – правый желудочек  
ПИО – показатель изменения объема  
ПК – прогностический коэффициент  
ППЛ – пылевая патология легких  
ПНЖК – полиненасыщенные жирные кислоты  
ПОЛ – перекисное окисление липидов  
ПП – правое предсердие  
Пр С – протеин С  
ПТИ – протромбиновый индекс  
РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система  
РФМК – растворимые фибрин-мономерные комплексы  
САТ – спонтанная агрегация тромбоцитов  
СД – сахарный диабет  
СДГ - сукцинатдегидрогеназа  
СистДЛА – систолическое давление в легочной артерии  
СРБ – С-реактивный белок  
СрДЛА – среднее давление в легочной артерии  
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания  
ТВ – тромбиновое время  
ТГ – триглицериды  
ТЗСЛЖ – толщина задней стенки левого желудочка  
ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки  
ТПСПЖ – толщина передней стенки правого желудочка  
УИ – ударный индекс



УПП – угольно-породная пыль  
ФВ – фактор Виллебранда  
ФВ – фракция выброса  
ФВД – функция внешнего дыхания  
ФГ – фибриноген  
ФНО- $\alpha$  – фактор некроза опухоли  
ФР – факторы риска  
ХНЗЛ – хронические неспецифические заболевания легких  
ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких  
ХПБ – хронический пылевой бронхит  
ХС – холестерин  
ХС ЛПВП – холестерин липопротеины высокой плотности  
ХС ЛПНП – холестерин липопротеины низкой плотности  
цГМФ – циклический гуанозинмонофосфат  
ЧСС – частота сердечных сокращений  
ЭА – экспериментальный антракосиликоз  
ЭГФ – эуглобулиновый фибринолиз  
ЭКГ – электрокардиограмма  
ЭхоКГ – эхокардиография  
 $\beta$ -ЛП –  $\beta$ -липопротеиды  
 $\alpha$ -ХС –  $\alpha$ -холестерин  
DT – время замедления фазы быстрого наполнения левого желудочка  
EF – etiological fraction (этиологическая доля)  
IVRT – время изоволюметрического расслабления  
NO – оксид азота  
TF – тканевой фактор  
XII-K3Ф – XII-калликреинзависимый фибринолиз  
 $\alpha$ -ГФДГ мит. - альфа-глицерофосфатдегидрогеназа митохондриальная  
 $\alpha$ -ГФДГ цит. - альфа-глицерофосфатдегидрогеназа цитоплазматическая

## **СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА**

### **РИСУНКИ**

Рисунок 1 – Дизайн исследования.

Рисунок 2 – Частота атеросклероза у шахтеров с пылевой патологией легких.

Рисунок 3 – Частота атеросклероза у больных с пылевой патологией легких в сочетании с ВБ и без ВБ.

Рисунок 4 – Частота атеросклероза у шахтеров с пылевой патологией легких без ВБ.

Рисунок 5 – Частота атеросклероза в различных возрастных группах у шахтеров с пылевой патологией легких.

Рисунок 6 – Частота атеросклероза у шахтеров с ППЛ с ДН и ППЛ без ДН.

Рисунок 7 – Количество шахтеров с ИБС в исследуемой группе.

Рисунок 8 – Количество шахтеров с артериальной гипертензией в исследуемой группе.

Рисунок 9 – Количество шахтеров с ИБС в группе с проведенной антиортостатической пробой.

Рисунок 10 – Количество шахтеров с артериальной гипертензией в группе с проведенной антиортостатической пробой.

Рисунок 11 – Схема патогенеза атеросклероза у шахтеров с профессиональной пылевой патологией легких.

Рисунок 12 – Динамика изменения уровня гаптоглобина в крови крыс в условиях экспериментального антракосиликоза.

Рисунок 13 – Динамика изменения уровня церулоплазмينا в крови крыс в условиях экспериментального антракосиликоза.

Рисунок 14 – Морфологические изменения в бронхолегочной системе крыс при заправке УПП (12 недель), окраска гематоксилином-эозином, пикрофуксином по методу Ван Гизона.

Рисунок 15 – Морфоструктура сердца крысы (контроль), окраска гематоксилином-эозином.

Рисунок 16 – Морфологические изменения в миокарде крыс при затравке УПП (1 неделя), окраска гематоксилином-эозином.

Рисунок 17 – Морфологические изменения в миокарде крыс при затравке УПП (12 недель), окраска гематоксилином-эозином, пикрофуксином по методу Ван Гизона.

Рисунок 18 – Морфологические изменения в легких крыс при затравке УПП (12 недель), окраска гематоксилином-эозином, пикрофуксином по методу Ван Гизона.

Рисунок 19 – Морфологические изменения в миокарде крыс при затравке УПП.

(12 недель), окраска гематоксилином-эозином, пикрофуксином по методу Ван Гизона.

Рисунок 20 – Морфологические изменения в головном мозге и мягкой мозговой оболочке крыс при затравке УПП (12 недель), окраска гематоксилином-эозином.

## **ТАБЛИЦЫ**

Таблица 1 Распределение обследованных групп по возрасту.

Таблица 2 Распределение по профессиям шахтеров с ППЛ и контрольной группы.

Таблица 3 Распределение групп шахтеров по стажу работы во вредных условиях труда.

Таблица 4 Оценка степени причинно-следственной связи нарушений здоровья с работой (по данным эпидемиологических исследований).

Таблица 5 Частота атеросклероза у шахтеров с ХПБ, АС и ХОБЛ.

Таблица 6 Частота атеросклероза в различных возрастных группах у шахтеров с ХПБ, АС и ХОБЛ.

Таблица 7 Частота и структура ИБС у шахтеров с пылевой патологией легких.

Таблица 8 Возрастные различия частоты ИБС у шахтеров с пылевой патологией легких, в контрольной и неэкспонированной группах.

Таблица 9 Возрастные различия частоты атеросклероза экстракраниальных артерий у шахтеров с пылевой патологией легких, в контрольной и неэкспонированной группах.

Таблица 10 Возрастные различия частоты атеросклероза периферических артерий у шахтеров с пылевой патологией легких, в контрольной и неэкспонированной группах.

Таблица 11 Частота атеросклероза с поражением 1 сосудистого бассейна и с мультифокальным поражением артерий у шахтеров с пылевой патологией легких.

Таблица 12 Частота атеросклероза с поражением 1 сосудистого бассейна и с мультифокальным поражением артерий у шахтеров с пылевой патологией легких в возрастной группе 40-44 лет.

Таблица 13 Частота атеросклероза с поражением 1 сосудистого бассейна и с мультифокальным поражением артерий у шахтеров с пылевой патологией легких в возрастной группе 45-49 лет.

Таблица 14 Частота атеросклероза с поражением 1 сосудистого бассейна и с мультифокальным поражением артерий у шахтеров с пылевой патологией легких в возрастной группе 50-54 лет.

Таблица 15 Частота различных форм атеросклероза у больных ППЛ с ДН и ППЛ без ДН.

Таблица 16 Частота атеросклероза с поражением 1 сосудистого бассейна и с мультифокальным поражением артерий у больных ППЛ с ДН и без ДН.

Таблица 17 Частота атеросклероза в зависимости от специализации шахтеров с патологией легких и в контрольной группе.

Таблица 18 Частота атеросклероза в зависимости от уровня запыленности угольно-породной пылью у шахтеров с патологией легких.

Таблица 19 Частота атеросклероза в зависимости от стажа работы во вредных условиях труда у шахтеров с пылевой патологией легких.

Таблица 20 Количество пациентов с различной степенью дыхательной недостаточности (ДН).

Таблица 21 Структурно-функциональные показатели левых отделов сердца у шахтеров с пылевой патологией легких в зависимости от степени ДН ( $M \pm m$ ).

Таблица 22 Структурно-функциональные показатели правых отделов сердца и легочной гемодинамики у шахтеров с пылевой патологией легких в зависимости от степени ДН ( $M \pm m$ ).

Таблица 23 Показатели диастолы левого и правого желудочков у шахтеров с пылевой патологией легких в зависимости от степени ДН ( $M \pm m$ ).

Таблица 24 Количественный состав обследованных групп.

Таблица 25 Показатели систолического, диастолического и среднего давлений у лиц в исследуемых группах ( $M \pm m$ ).

Таблица 26 Показатели ФВД в изучаемых группах.

Таблица 27 Объемные показатели левых отделов сердца и системной гемодинамики у шахтеров с сочетанием пылевой патологии легких, ИБС и АГ ( $M \pm m$ ).

Таблица 28 Структурно-геометрические показатели левых отделов сердца у шахтеров с сочетанием пылевой патологии легких, ИБС и АГ ( $M \pm m$ ).

Таблица 29 Структурно-геометрические показатели правых отделов у шахтеров с сочетанием пылевой патологии легких, ИБС и АГ ( $M \pm m$ ).

Таблица 30 Показатели легочной гемодинамики у шахтеров с сочетанием пылевой патологии легких, ИБС и АГ ( $M \pm m$ ).

Таблица 31 Показатели диастолы левого желудочка у шахтеров с сочетанием пылевой патологии легких, ИБС и АГ ( $M \pm m$ ).

Таблица 32 Показатели диастолы правого желудочка у шахтеров с сочетанием пылевой патологии легких, ИБС и АГ ( $M \pm m$ ).

Таблица 33 Частота различных типов ДД левого желудочка у шахтеров с сочетанием пылевой патологии легких, ИБС и АГ.

Таблица 34 Частота различных типов ДД правого желудочка у шахтеров с сочетанием пылевой патологии легких, ИБС и АГ.

Таблица 35 Количественный состав обследованных групп с проведением антиортостатической пробы.

Таблица 36 Показатели среднего и систолического давления в легочной артерии до и после АОП у шахтеров с сочетанием пылевой патологии легких, ИБС и АГ ( $M \pm m$ ).

Таблица 37 Показатели систолической функции левого желудочка до и после АОП у шахтеров с сочетанием пылевой патологии легких, ИБС и АГ ( $M \pm m$ ).

Таблица 38 Показатели диастолической функции левого желудочка до и после АОП у шахтеров с сочетанием пылевой патологии легких, ИБС и АГ ( $M \pm m$ ).

Таблица 39 Показатели систолической функции правого желудочка до и после АОП у шахтеров с сочетанием пылевой патологии легких, ИБС и АГ ( $M \pm m$ ).

Таблица 40 Показатели диастолической функции правого желудочка до и после АОП у шахтеров с сочетанием пылевой патологии легких, ИБС и АГ ( $M \pm m$ ).

Таблица 41 Количество пациентов с увеличением отношения Е пж / А пж после АОП у шахтеров с сочетанием пылевой патологии легких, ИБС и АГ ( $M \pm m$ ).

Таблица 42 Уровень липидов в плазме крови шахтеров с ППЛ в сочетании с атеросклерозом и без атеросклероза ( $M \pm m$ ).

Таблица 43 Уровень липидов в плазме крови у шахтеров с ППЛ с наличием и отсутствием дыхательной недостаточности при сочетании с атеросклерозом ( $M \pm m$ ).

Таблица 44 Уровень апопротеинов в плазме крови у шахтеров с ППЛ в сочетании с атеросклерозом и без атеросклероза ( $M \pm m$ ).

Таблица 45 Уровень апопротеинов в плазме крови у шахтеров с профессиональной пылевой патологией легких с наличием и отсутствием

дыхательной недостаточности при сочетании с атеросклерозом ( $M \pm m$ ).

Таблица 46 Состояние процессов свободнорадикального окисления липидов и антиоксидантной системы организма шахтеров с ППЛ в сочетании с атеросклерозом и без атеросклероза ( $M \pm m$ ).

Таблица 47 Состояние процессов свободнорадикального окисления липидов и антиоксидантной системы организма у шахтеров с ППЛ с наличием и отсутствием дыхательной недостаточности при сочетании с атеросклерозом ( $M \pm m$ ).

Таблица 48 Уровень модифицированных (окисленных) ЛПНП в плазме крови шахтеров при пылевой патологии легких в сочетании с атеросклерозом ( $M \pm m$ ).

Таблица 49 Состояние процессов свободнорадикального окисления липидов и антиоксидантной системы организма у шахтеров с ППЛ с наличием и отсутствием дыхательной недостаточности при сочетании с атеросклерозом ( $M \pm m$ ).

Таблица 50 Показатели количества иммунокомпетентных клеток у шахтеров с ППЛ в сочетании с атеросклерозом ( $M \pm m$ ).

Таблица 51 Показатели гуморального иммунитета у шахтеров с ППЛ в сочетании с атеросклерозом ( $M \pm m$ ).

Таблица 52 Показатели фагоцитоза у шахтеров с ППЛ в сочетании с атеросклерозом ( $M \pm m$ ).

Таблица 53 Уровень цитокинов в плазме крови шахтеров с ППЛ в сочетании с атеросклерозом ( $M \pm m$ ).

Таблица 54 Уровень белков острой фазы воспаления в плазме крови шахтеров с ППЛ в сочетании с атеросклерозом ( $M \pm m$ ).

Таблица 55 Уровень гомоцистеина в плазме крови у шахтеров с ППЛ в сочетании с атеросклерозом ( $M \pm m$ ).

Таблица 56 Показатели системы гемостаза у шахтеров с ППЛ в сочетании с атеросклерозом ( $M \pm m$ ).

Таблица 57 Показатели системы гемостаза у шахтеров с ППЛ с наличием и отсутствием дыхательной недостаточности при сочетании с атеросклерозом ( $M \pm m$ ).

Таблица 58 Показатели функции сосудистого эндотелия у шахтеров с ППЛ в сочетании с атеросклерозом ( $M \pm m$ ).

Таблица 59 Показатели функции сосудистого эндотелия у шахтеров с ППЛ с наличием и отсутствием дыхательной недостаточности при сочетании с атеросклерозом ( $M \pm m$ ).

Таблица 60 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.

Таблица 61 Наиболее значимые корреляционные взаимосвязи показателей функции внешнего дыхания с уровнем оксида азота в плазме крови шахтеров с ППЛ в сочетании с атеросклерозом и без атеросклероза.

Таблица 62 Наиболее значимые корреляционные взаимосвязи показателей оксидантного стресса, иммуно-воспалительных маркеров и перекисного окисления липидов с уровнем оксида азота в плазме крови шахтеров с ППЛ в сочетании с атеросклерозом и без атеросклероза.

Таблица 63 Корреляционные взаимосвязи уровня гомоцистеина с уровнем оксида азота в плазме крови шахтеров с ППЛ в сочетании с атеросклерозом и без атеросклероза.

Таблица 64 Наиболее значимые корреляционные взаимосвязи производственных и непроизводственных факторов риска с уровнем эндотелина-1 в плазме крови шахтеров с ППЛ в сочетании с атеросклерозом и без атеросклероза.

Таблица 65 Наиболее значимые корреляционные взаимосвязи показателей функции внешнего дыхания с уровнем эндотелина-1 в плазме крови шахтеров с ППЛ в сочетании с атеросклерозом и без атеросклероза.



Таблица 66 Наиболее значимые корреляционные взаимосвязи показателей оксидантного стресса, иммуно-воспалительных маркеров и перекисного окисления липидов с уровнем эндотелина-1 в плазме крови шахтеров с ППЛ в сочетании с атеросклерозом и без атеросклероза.

Таблица 67 Наиболее значимые корреляционные взаимосвязи производственных и непроизводственных факторов риска с уровнем молекул адгезии sVCAM-1 в плазме крови шахтеров с ППЛ в сочетании с атеросклерозом и без атеросклероза.

Таблица 68 Наиболее значимые корреляционные взаимосвязи показателей функции внешнего дыхания с уровнем молекул адгезии sVCAM-1 в плазме крови шахтеров с ППЛ в сочетании с атеросклерозом и без атеросклероза.

Таблица 69 Наиболее значимые корреляционные взаимосвязи показателей оксидантного стресса, иммуно-воспалительных маркеров и перекисного окисления липидов с уровнем молекул адгезии sVCAM-1 в плазме крови шахтеров с ППЛ в сочетании с атеросклерозом и без атеросклероза.

Таблица 70 Наиболее значимые корреляционные взаимосвязи производственных и непроизводственных факторов риска с уровнем фактора Виллебранда в плазме крови шахтеров с ППЛ в сочетании с атеросклерозом и без атеросклероза.

Таблица 71 Наиболее значимые корреляционные взаимосвязи уровня оксида азота с другими маркерами функции эндотелия у шахтеров с ППЛ в сочетании с атеросклерозом и без атеросклероза.

Таблица 72 Наиболее значимые корреляционные взаимосвязи уровня эндотелина-1 с показателями других маркеров функции эндотелия у шахтеров с ППЛ в сочетании с атеросклерозом и без атеросклероза.

Таблица 73 Корреляционные взаимосвязи молекул адгезии sVCAM-1 с фактором Виллебранда у шахтеров с ППЛ в сочетании с атеросклерозом и без атеросклероза.

Таблица 74 Показатели липидного профиля плазмы крови крыс в динамике развития антракосиликоза.

Таблица 75 Иммунологические показатели плазмы крови крыс в динамике развития антракосиликоза.

Таблица 76 Уровень интерлейкинов плазмы крови крыс в динамике развития антракосиликоза.

Таблица 77 Частота главных факторов риска у шахтеров с пылевой патологией легких, имеющих и не имеющих атеросклероз.

Таблица 78 Индекс курения у шахтеров с пылевой патологией легких, имеющих и не имеющих атеросклероз.

Таблица 79 Частота гипертриглицеридемии и гиперхолестеринемии у шахтеров с пылевой патологией легких, имеющих и не имеющих атеросклероз.

Таблица 80 Частота гипер ХС ЛПНП, гипо ХС ЛПНП у шахтеров с пылевой патологией легких, имеющих и не имеющих атеросклероз.

Таблица 81 Частота избыточной массы тела, абдоминального ожирения и метаболического синдрома у шахтеров с пылевой патологией легких, имеющих и не имеющих атеросклероз.

Таблица 82 Частота гипергомоцистеинемии и высокого уровня СРБ у шахтеров с пылевой патологией легких, имеющих и не имеющих атеросклероз.

Таблица 83 Частота гиперфибриногенемии и высокого уровня РФМК у шахтеров с пылевой патологией легких, имеющих и не имеющих атеросклероз.

Таблица 84 Частота гиподинамии и коронарного типа личности у шахтеров с пылевой патологией легких, имеющих и не имеющих атеросклероз.

Таблица 85 Распределение шахтеров, имеющих и не имеющих атеросклероз по наличию избыточного употребления соли, и частого употребления алкоголя.

Таблица 86 Типы конституции Риса-Айзенка у шахтеров с сочетанием пылевой патологии легких и атеросклероза.

Таблица 87 Типы конституции Тэннера у шахтеров с сочетанием пылевой патологии легких и атеросклероза.

Таблица 88 Показатели роста у шахтеров с сочетанием пылевой патологии легких и атеросклероза.

Таблица 89 Распределение групп крови АВО у больных пылевой патологией легких дыхания с атеросклерозом и без атеросклероза.

Таблица 90 Распределение групп крови системы резус (Rh) у больных пылевой патологией легких дыхания с атеросклерозом и без атеросклероза.

Таблица 91 Распределение групп крови MN у больных пылевой патологией легких дыхания с атеросклерозом и без атеросклероза.

Таблица 92 Таблица прогнозирования вероятности развития атеросклероза у шахтеров с пылевой патологией легких.

## СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абушахманова, А.Х. Роль гормональных факторов в формировании легочной микроангиопатии при антракосиликозе / А.Х. Абушахманова // Мед. труда и пром. экология. – 2002. – №1. – С.15-17.
2. Авдеев, С.Н. Лечение легочной гипертензии при хронической обструктивной болезни легких / С.Н. Авдеев, Н.А. Царева, А.Г. Чучалин // Журнал Сердечная недостаточность. – 2002. – № 3 (3). – С. 144-148.
3. Аймагамбетова, А.О. Атерогенез и воспаление / А.О. Аймагамбетова // Наука и здравоохранение. – 2016. - № 1. – С. 24-39.
4. Акимова, Е. В. Риск сердечно сосудистой смертности в зависимости от уровней артериального давления у мужчин и женщин Тюмени: результаты 12-летнего проспективного исследования / Е.В. Акимова, Г.С. Пушкарев, В.В. Гафаров В. В. [и др.] Терапевтический архив. – 2013. – Том 85. – № 3. – 70-74.
5. Акынжанова, С.А. Взаимосвязь функционального состояния эндотелия сосудов со структурно-функциональным состоянием сердца у шахтеров / А.С. Акынжанова, Р.Ж. Карабаева, Д.С. Абзалиева // Материалы Респ. научно-практ. конф. с междунар. участием «Современные вопросы гигиены труда и профзаболеваний». – Караганда, 2007. – С. 128-132.
6. Александрова Ю.Н. О системе цитокинов / Ю.Н. Александрова // Педиатрия. – 2007. – Т. 86, № 3. – С. 124-128.
7. Аманбекова, А.У. Диагностические критерии легочной гипертензии у больных с хроническим пылевым бронхитом / А.У. Аманбекова, С.А. Ибраев // Медицина труда и пром. экология. – 2003. – № 10. – С. 20-23.
8. Анализ заболеваемости пневмокониозами у работников угольных шахт на основе автоматизированной базы данных / Г.Н. Ажиметова [и др.] // Медицина труда и пром. экология. – 2008. – № 2. – С. 42-44.

9. Андреевко, Е.Ю. Прогностическая значимость носительства аллельных вариантов генов, контролирующих систему гемостаза, и их сочетание с традиционными факторами риска в раннем развитии ишемической болезни сердца / Е.Ю. Андреевко, Л.М. Самоходская, А.В. Балацкий [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2011. – Том 10. – №8. – С. 32-39.
10. Андриенко, Л.А. Состояние клеточного и гуморального иммунитета при пылевом производственном воздействии / Л.А. Андриенко, С.А. Песков, Е.Л. Смирнова // Медицина и образование в Сибири. – 2014. – № 1. – С. 36.
11. Андрущенко, Т.А. Анализ ассоциаций генетических маркеров сердечно-сосудистой и бронхолегочной патологии у шахтеров как метод первичной профилактики мультифакторных заболеваний / Т.А. Андрущенко, А.В. Долинчук // Медицина труда и промышленная экология. – 2017. – № 9. – С. 8-9.
12. Антропова, О.Н. Эндотелиальная дисфункция как ранний маркер атеросклероза у мужчин с профессиональным стрессом / О.Н. Антропова, И.В. Осипова, В.Д. Кондаков // Архивъ внутренней медицины. – 2014. - №1. – С. 66-69.
13. Артериальная гипертония и ишемическая болезнь сердца: клинико-функциональные аспекты / Л.А. Лещинский, Б.Л. Мультиановский, С.Б. Пономарев, А.Г. Петров // Клин. мед. – 2005. – №6. – С.33-37.
14. Архипов, О.Г. Эхокардиографическая оценка диастолической функции правого и левого желудочков при легочной гипертензии / О.Г. Архипов, Н.А. Сницкая, А.Н. Сумин // Сборник тезисов междунар. симпозиума по эхокардиографии и сосудистому ультразвуку и ежегодная научно-практич. конф. с междунар. участием «Актуальные вопросы кардиологии». – Тюмень, 2007. – С. 10-11.
15. Архипова, Н.С. Распространенность и интенсивность курения у больных старшего возраста с хронической ишемической болезнью сердца,

- проживающих на крайнем Севере / Н.С. Архипова, Е.К. Попова, И.О. Попов // Успехи геронтологии. – 2019. – Том 32. – № 1-2.
16. Ассоциация гетероплазмии мутаций митохондриального генома с ишемической болезнью сердца / Н.А. Орехова, И.А. Собенин, К.Ю. Митрофанов [и др.] // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2018. - № 1. – С. 4-10.
  17. Ассоциация полиморфизма генов эндотелиальной NO-синтазы с риском развития и прогрессирования ишемической болезни сердца / С.И. Визитенко, Л.М. Огородова, К.Ю. Рукин [и др.] // Дневник казанской медицинской школы. - 2017. - №1. – С.40-44.
  18. Атаманчук, А.А. Кардиоваскулярный континуум в медицине труда / А.А. Атаманчук, Л.И. Дмитрук // Медицина труда и пром. экология. – 2015. – № 9. – С. 24-25.
  19. Атеротромбоз, роль хронического сосудистого воспаления / Г.И. Костюченко, Ю.П. Никитин, Д.Д. Арзамасцев [и др.] // Атеросклероз. – 2011. - № 2. – С. 49-56.
  20. Ахминеева, А.Х. Патогенетические особенности дисфункции эндотелия при респираторно-кардиальной коморбидности / А.Х. Ахминеева, О.С. Полунина, И.В. Севостьянова, Л.П. Воронина // Кубанский научный медицинский вестник. – 2014. – Том 146. – № 4. – С. 5-56.
  21. Бабанов, С. Уровень цитокинов и факторов роста в прогнозировании профессиональных заболеваний легких / С. Бабанов, Д. Будащ, А. Байкова // Врач. – 2018. – Том 29. – № 3. – С. 45-49.
  22. Балуда, В.П. Лабораторные методы исследования гемостаза / В.П. Балуда, З.С. Баркаган, Е.Д. Гольдберг. – Томск, 1980. – 313 с.
  23. Барбараш, О.Л. Пациент с ишемической болезнью сердца и мультифокальным атеросклерозом как оптимизировать прогноз? / О.Л. Барбараш, В.В. Кашталап // Медицинский совет. – 2018. - №16. – С. 32-38.

24. Баркаган, З.С. Основы диагностики нарушений гемостаза / З.С. Баркаган, А.П. Момот. – М.: Ньюдиамед, 1999. – 224 с.
25. Батиевская, В.Б. Динамика общей, профессиональной заболеваемости и производственного травматизма горняков Кузбасса под воздействием технологических изменений и технического переоснащения угольных разрезов / В.Б. Батиевская // Медицина труда и пром. экология. – 2019. – № 4. – С. 242-247.
26. Беккер, К.Н. Распространенность сердечно-сосудистой патологии у больных с различными фенотипами хронической обструктивной болезни легких / К.Н. Беккер, В.Ю. Мишланов, А.В. Каткова [и др.] // Вестник современной клинической медицины. – 2019. – Том 12. – № 1. – С. 24-30.
27. Беленков, Ю.Н. Оценка жизнеспособности миокарда: клинические аспекты, методы исследования / Ю.Н. Беленков, М.А. Саидова // Кардиология. – 1999. – № 1. – С. 613- 619.
28. Бифункциональное мониторирование у больных с сочетанной патологией бронхолегочной и сердечно-сосудистой систем / Н.Р. Палеев [и др.] // Пульмонология. – 2003. – № 4. – С. 63-67.
29. Бойцов, С.А. Смертность и факторы риска неинфекционных заболеваний в России: особенности, динамика, прогноз / С.А. Бойцов, А.Д. Деев, С.А. Шальнова // Терапевтический архив. – 2017. – Том 89. – № 1. – С. 5-13.
30. Болотнова, Т.В. Ишемическая болезнь сердца в сочетании с хроническим обструктивным бронхитом у больных пожилого возраста, жителей Тюменского региона / Т.В. Болотнова, Т.Н. Василькова, Ж.В. Куимова // Сибирская кардиология. – Красноярск: ИПК «Платина», 2001. – С.62-64.
31. Бондарев, О.И. Аспекты гистогенеза кониотического процесса у работников основных профессий угольной промышленности / О.И.

- Бондарев, М.С. Бугаева, А.С. Казлицкая, Е.С. Филимонов // Медицина труда и пром. экология. – 2019. – Том 59. – № 7. – С. 433-437.
32. Бондарев, О.И. Патоморфология сосудов сердечной мышцы у работников основных профессий угольной промышленности / О.И. Бондарев, М.С. Бугаева, Н.Н. Михайлова // Медицина труда и пром. экология. – 2019. – № 6. – С. 335-341.
33. Бородина, М.А. О механизмах развития легочной гипертензии при хронической обструктивной болезни легких / М.А. Бородина, Л.А. Мерзликин, В.В. Щетинин // Пульмонология. – 2003. – № 3. – С. 120-124.
34. Будащ, Д.С. Состояние центральной гемодинамики и сократительной способности миокарда при профессиональных заболеваниях легких / Д.С. Будащ, С.А. Бабанов // Терапевт. – 2018. – № 12. – С. 26-34.
35. Булаева, Н.И. Эндотелиальная дисфункция и оксидативный стресс: роль в развитии кардиоваскулярной патологии / Н.И. Булаева, Е.З. Голухова // Креативная кардиология. – 2013. – №1. – С.24-26.
36. Бутрова, С.А. Ожирение (этиология, патогенез, классификация) / С.А. Бутрова // Ожирение. Метаболический синдром. Сахарный диабет 2 типа / Под ред. И.И.Дедова. – М., 2000. – С.5-13.
37. Бухтияров, И.В. Актуальные вопросы улучшения условий труда и сохранения здоровья работников горнорудных предприятий / И.В. Бухтияров, А.Г. Чеботарёв, Н.Н. Курьеров, О.В. Сокур // Медицина труда и пром. экология. – 2019. – Том 59. – № 7. – С. 424-429.
38. Бухтияров, И.В. Проблемы сохранения здоровья работников угольной промышленности: новые вызовы и новые решения / И.В. Бухтияров, Н.П. Головкова, Н.А. Хелковский-Сергеев // Медицина труда и пром. экология. – 2017. – № 12. – С. 1-5.
39. Вавилова, В.А. Сердечно-сосудистая патология у рабочих пылевых профессий / В.А. Вавилова, О.П. Рушкевич // Матер. 15 Нац. конгр. по болезням органов дыхания. – М., 2005. – С.119.



40. Васильев, А.П. Функциональные особенности микрососудистого русла у больных ишемической болезнью сердца / А.П. Васильев, Н.Н. Стрельцова, М.А. Секисова // Сборник тезисов междунар. симпозиума по эхокардиографии и сосудистому ультразвуку и ежегодная научно-практич. конф. с междунар. участием «Актуальные вопросы кардиологии». – Тюмень, 2007. – С. 37-38.
41. Василькова, Т.Н. Клинико-функциональные особенности хронического обструктивного бронхита на фоне ишемической болезни сердца / Т.Н. Василькова, С.И. Матаев, Д.В. Сорокин // Материалы 1 съезда терапевтов Сибири и Дальнего Востока. – Новосибирск, 2005. – С. 114-115.
42. Васюк, Ю.А. Возможности и ограничения эхокардиографического исследования в оценке ремоделирования левого желудочка при ХСН / Ю.А. Васюк // Журнал Сердечная Недостаточность. – 2003. – № 2 (4). – С. 107-110.
43. Ваулин, Н.А. Нестабильная стенокардия. Маркеры воспаления при краткосрочном, раннем применении правастатина / Н.А. Ваулин, Н.А. Грацианский // Кардиология. – 2001. – №11. – С.4-10.
44. Величковский, Б.Т. Экологическая пульмонология (роль свободнорадикальных процессов) / Б. Т. Величковский. - Екатеринбург: ЕМНЦ, 2003. - 141 с.
45. Величковский, Б.Т. Патогенез и классификация пневмокониозов / Б.Т. Величковский // Медицина труда и промышленная экология. – 2003. – № 7. – С. 8-13.
46. Веселовская, Н.Г. Шкала риска коронарного атеросклероза у пациентов с ожирением / Н.Г. Веселовская, Г.А. Чумакова, О.В. Гриценко, А.В. Отт, Шенкова Н.Н. // Современные проблемы науки и образования. – 2014. – № 2. – С. 329.
47. Взаимосвязь биомаркеров воспаления с наличием традиционных факторов риска у пациентов, переносящих острый коронарный синдром

- / И.С. Скопец, Н.Н. Везикова, И.М. Марусенко [и др.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2016. - № 2. – С. 166-170.
48. Взаимосвязь между функциональным состоянием правого желудочка и степенью сердечной недостаточности у больных ишемической болезнью сердца с низкой сократительной функцией левого желудочка / Н.С. Бусленко [и др.] // Кардиология. – 2005. – № 12. – С. 25-30.
49. Взаимосвязь факторов сердечно-сосудистого риска и биологии теломер с признаками сосудистого старения / А. С. Кругликова, И. Д. Стражеско, О. Н. Ткачева [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2014. – №3. – С. 11-17.
50. Влияние гемодинамики на структурно-функциональные показатели сердечно-сосудистой системы у больных ХОПБ с артериальной гипертонией / Д.С. Абзалиева [и др.] // Материалы Респ. научно-практ. конф. с междунар. участием «Современные вопросы гигиены труда и профзаболеваний». – Караганда, 2007. – С. 348-353.
51. Влияние гомоцистеина на показатели конечных метаболитов оксида азота у больных на гемодиализе / У.В. Харламова, О.Е. Ильичева, Н.Н. Нездоймина, А.В. Щербаков // Нефрология и диализ. – Том 12. – 2010. – №1. – С. 46- 49.
52. Влияние токсико-пылевого фактора на состояние здоровья работников современного алюминиевого производства / С.Ф. Шаяхметов, Н.М. Мещакова, Г.М. Бодиенкова [и др.] // Медицина труда и пром. экология. – 2015. – № 9. – С. 154.
53. Влияние физической нагрузки на диастолическую и систолическую функции левого желудочка у больных гипертрофической кардиомиопатией / П.Х. Джанашия [и др.] // Рос. медицинский журнал. – 2006. – № 10. – С. 20-23.
54. Воробьева, Е.Н. Дисфункция эндотелия – ключевое звено в патогенезе атеросклероза / Е.Н. Воробьева, Г.И. Шумахер, М.А. Хорева, И.В.

- Осипова // Российский кардиологический журнал. – 2010. – Том 82. – №2. – С. 84-91.
55. Воробьева, Е.Н. Дисфункция эндотелия при сердечно-сосудистых заболеваниях: факторы риска, методы диагностики и коррекции / Е.Н. Воробьева, Р.И. Воробьев, Е.А. Шарлаева [и др. ] // Acta Biologica Sibirica. – 2016. – Том 2. – № 1. – С. 21-40.
56. Воробьева, Е.Н. Современные представления о роли факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в атерогенезе / Е.Н. Воробьева Д.С. Бубликов, А.В. Молчанов [и др.] // Известия АГУ. – 2012. – №3. – С. 24–28.
57. Ворошилов, Я.С. Влияние угольной пыли на профессиональную заболеваемость работников угольной отрасли / Я.С. Ворошилов, А.И. Фомин // Уголь. – 2019. – № 4. – С. 20-25.
58. Гайнитдинова, В.В. Ремоделирование крупных периферических артерий у больных хронической обструктивной болезнью легких и при её сочетании с артериальной гипертензией / В.В. Гайнитдинова, С.Н. Авдеев // Пульмонология. – 2014. – № 5. – С. 5-10.
59. Генкель, В.В. Показатели эндотелиальной скорости сдвига в сонной артерии как маркер системного атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний, обусловленных атеросклерозом / В.В. Генкель, И.И. Шапошник // Кардиология. – 2019. – Том 59. – № 5. – С. 45-52.
60. Герасименко, О.Н. Системные механизмы ремоделирования сосудов при вибрационной болезни в сочетании с артериальной гипертензией и атеросклерозом: Автореф. дис... докт. мед. наук. – Новосибирск, 2007. – 39 с.
61. Гланц, С. Медико-биологическая статистика. Пер. с англ. – М.: Практика, 1998. – 459 с.
62. Гогин, Е.Е. Гипертоническая болезнь / Е.Е. Гогин. – М., 1997. – 400 с.

63. Головкова, Н.П. Стресс, сердечно-сосудистые заболевания и внезапная смерть в угольных шахтах / Н.П. Головкова, Н.А. Хелковский-Сергеев // Медицина труда и пром. экология. – 2015. – № 9. – С. 44-45.
64. Горблянский, Ю.Ю. Сочетаемость заболеваний у шахтеров Восточного Донбасса / Ю.Ю. Горблянский, И.Н. Пиктушанская, Н.Я. Корганов // Новые направления в клинической медицине. – Ленинск-Кузнецкий, 2000. – С.318.
65. Горский, А.А. О состоянии условий труда и профессиональной заболеваемости работников в Российской Федерации / А.А. Горский, Е.С. Почтарева, В.А. Пилишенко [и др.] // Здоровье населения и среда обитания. – 2014. – № 2. – С. 8-11.
66. Гриппи, М.А. Патофизиология легких: пер. с англ. / М.А. Гриппи. – М.: ЗАО «Изд-во БИНОМ»; СПб: Невский Диалект, 2000. – 259 с.
67. Гублер, Е.В. Вычислительные методы анализа и распознавание патологических процессов / Е.В. Гублер. – Л.: Медицина, 1978. – 296 с.
68. Денисюк, В.И. Болезни сердца и сосудов в сочетании с патологией других органов и систем / В.И. Денисюк. – Винница: ДП «Державна картографічна фабрика», 2002. – 352 с.
69. Джанаева, Э.Ф. Патогенетические основы и современные подходы к ранней диагностике атеросклероза // Фундаментальные исследования. – 2012. – № 4-2. – С. 264-268.
70. Джанашия, П.Х. Дислипотеидемии: клиника, диагностика, лечение / П.Х. Джанашия, В.А. Назаренко, С.А. Николенко. – М.: РГМУ, 2000. – 48с.
71. Диагностика транзиторной легочной гипертензии у больных хроническим пылевым бронхитом / А.У. Аманбекова, [и др.] // Материалы Респ. научно-практ. конф. с междунар. участием «Актуальные вопросы охраны здоровья работающего населения» Караганда, 2008. – С. 233- 235.

72. Динамика профессиональной заболеваемости в Восточной Сибири / В.А. Панков, О.Л. Лахман, А.Н. Пережогин [и др.] // Гигиена и санитария. – 2016. – Том 95. – № 12. – С. 1171-1175.
73. Доборджгинидзе, Л.М. Дислипидемии: липиды и липопротеины, метаболизм и участие в атерогенезе / Л.М. Доборджгинидзе, Н.А. Грацианский // Русс. мед. журнал. – 2000. – Т.8, №7. – С.269-275.
74. Долгалёв, И.В. Влияние артериальной гипертензии, курения и их сочетания на смертность (по результатам 27-летнего когортного проспективного исследования неорганизованной популяции г. Томска / И.В. Долгалёв, Н.Г. Бразовская, А.Ю. Иванова // Российский кардиологический журнал. – 2019. – том 24. – №1. – С. 32-37.
75. Дунаевская, С. С. Развитие эндотелиальной дисфункции при облитерирующем атеросклерозе сосудов нижних конечностей и маркеры прогнозирования течения заболевания / С. С. Дунаевская, Ю. С. Винник // Бюллетень сибирской медицины. – 2017. - №1. – С. 108-118.
76. Екимовских, А.В. Содержание маркеров дисфункции сосудистого эндотелия у шахтеров / А.В.Екимовских, Д.Г. Данцигер, Ю.А. Чурляев [и др.] // Политравма. – 2012. – № 1. – С. 59-64.
77. Елыкомов, В.А. Атеросклеротическое поражение коронарных артерий и нарушение в системе гемостаза / В.А. Елукомов, Е.А. Номоконова, А.А. Ефремушкина // Бюллетень медицинской науки. – 2017. – Том 6. – №3. – С. 22-26.
78. Ефимова, Н.В. Условия труда и заболеваемость работающего населения Сибирского федерального округа / Н.В. Ефимова, В.С. Рукавишников // Медицина труда и пром. экология. – 2017. – № 10. – С. 1-5.
79. Ефремова, О.А. Параллели липидного обмена и гипергомоцистеинемии у больных с ИБС и метаболическим синдромом / О.А. Ефремова, Л.А. Камышникова, В.М. Никитин, Е.А. Липунова // Научный результат. Серия: медицина и фармация. – 2014. - №1. – С. 48-52.

80. Жаринов, О.И. Состояние правого желудочка и взаимодействие между желудочками у больных с хронической сердечной недостаточностью / О.И. Жаринов, Салам Саид, Р.Р. Коморовский // Кардиология. – 2000. – № 11. – С. 45-49.
81. Жижин, К.С. Медицинская статистика: Учебное пособие / К.С. Жижин. – Ростов на Дону, 2007. – 160 с.
82. Заболотникова, О.Д. Роль ультразвуковых исследований в диагностике, оценке прогноза и экспертизе профессиональной патологии / О.Д. Заболотникова // Медицина труда и пром. экология. – 2003. – № 1. – С. 35-37.
83. Забродский, П.Ф. Иммуноксикология ксенобиотиков / П.Ф. Забродский, В.Г. Мандыч. – Саратов : СВИБХБ, 2007. – 420 с.
84. Зайцева, Н.В. Оценка риска развития структурно-функциональных сосудистых нарушений у работников, занятых подземной добычей хромовой руды / Н.В. Зайцева, О.Ю. Устинова, Е.М. Власова // Вестник пермского университета. Серия: биология. – 2018. - №4. – С. 415-422.
85. Запорожец, Т.С. Оценка системной воспалительной реакции у пациентов с облитерирующим атеросклерозом сосудов нижних конечностей / Т.С. Запорожец, К.В. Майстровский, В.Г. Раповка [и др.] // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2012. – №1. – С. 72-77.
86. Захаренков, В.В. Сохранение трудового потенциала – основа государственной политики в Сибирском регионе / В.В. Захаренков, И.В. Виблая // Медицина труда и пром. экология. – 2016. – № 5. – С. 3-5.
87. Земсков, А.М. Клиническая иммунология [Электронный ресурс]: учебник / А.М. Земсков, В.М. Земсков, А.В. Караулов. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 432 с. Режим доступа: <http://www.studmedlib.ru/book/ISBN9785970407752.html>.
88. Золоева, О.С. Особенности формирования эндотелиальной дисфункции у шахтеров-подземников / О.С. Золоева, Ю.А. Чурляев, А.В. Екимовских [и др.] // Медицина в Кузбассе. – 2012. – Том 11. – № 4. – С. 26-30.

89. Золоева, П.В. Гигиенические аспекты профессионального антракосиликоза и особенности его формирования в эксперименте: автореф. дис... канд. биол. наук / П. В. Золоева. – Иркутск, 2009. – 24 с.
90. Ибраев, С.А. Системный анализ биохимических изменений при формировании пневмофиброза от воздействия угольно-породной пыли / С.А. Ибраев // Сб. трудов «Современные проблемы профессиональных заболеваний бронхолегочной системы». Караганда, 2001. – С. 125–133.
91. Иванов, Е.П. Руководство по гемостазиологии / Е.П. Иванов. – Минск: Беларусь, 1991. – 300 с.
92. Иванова, А.Ю. Формирование риска смертности в зависимости от поведенческих факторов (курение, потребление алкоголя) по результатам 27-летнего проспективного исследования / А.Ю. Иванова, И.В. Долгалёв // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2017. – Том 16. – № 5. – С. 40-45.
93. Измеров, Н.Ф. Иммунологические аспекты современных форм пневмокониозов / Н.Ф. Измеров, Л.А. Дуева, В.В. Милишникова // Мед. труда и пром. экология. – 2000. – №6. – С.1-4.
94. Измеров, Н.Ф. Исследование и анализ профиля профессионального риска /Н.Ф. Измеров, Н.И. Симонова, И.В. Низяева // Медицина труда и пром. экология. – 2015. – № 9. – С. 60-61.
95. Измеров, Н.Ф. Реализация глобального плана действий ВОЗ по охране здоровья работающих в Российской Федерации / Н.Ф. Измеров, И.В. Бухтияров, Л.В. Прокопенко, Е.Е. Шиган // Медицина труда и пром. экология. – 2015. – № 9. – С. 4-10.
96. Ингаляционный оксид азота при легочной гипертензии у больных с обострением ХОБЛ / С.Н. Авдеев [и др.] // Журнал Сердечная Недостаточность. – 2003. – № 5 (4). – С. 231-235.
97. Информативность определения маркеров иммунного воспаления при разных формах ишемической болезни сердца / О.В. Москалец, И.С.

- Белокопытова, Ф.Н. Палеев [и др.] // Актуальные проблемы гуманитарных и естественных наук. – 2014. - №8-2. – С. 113-117.
98. Исакова, Г.Ж. Структурно-функциональные изменения сердца у больных хроническим пылевым бронхитом в сочетании с артериальной гипертонией / Г.Ж. Исакова, С.А. Ибраев, Д.С. Абзалиева // Мед. труда и пром. экология. – 2006. – №4. – С.31-35.
99. Итоги фундаментальных исследований Восточно-Сибирского института медико-экологических исследований по основным проблемам труда и экологии человека / В.С. Рукавишников, О.Л. Лахман, С.Ф. Шаяхметов [и др.] // Медицина труда и пром. экология.– 2019. – № 4. – С. 196-205.
100. Ишемическое ремоделирование левого желудочка (определение патогенез, диагностика, медикаментозная и хирургическая коррекция) / Ю.И. Бузиашвили [и др.] // Кардиология. – 2002. – №. 10. – С. 88-95.
101. Казека, Г.Р. Метаболический синдром / Г.Р. Казека. – Новосибирск, 2002. – 50с.
102. Казицкая, А.С. Взаимосвязь липидного профиля и иммунного статуса в динамике длительного воздействия на организм угольно-породной пыли (экспериментальные исследования) / А.С. Казицкая, А.Г. Жукова, М.С. Бугаева, Н.Н. Жданова // Медицина в Кузбассе. – 2017. – Том 16. – №4. – С. 12-18.
103. Казицкая, А.С. Сравнительная оценка влияния угольно-породной пыли и фторида натрия на иммунный статус организма: автореф. дис... канд. биол. наук / А.С. Казицкая. – М., 2017. – 23 с.
104. Калмыкова, М.А. Информированное согласие пациента на исследование и лечение / М.А. Калмыкова, Ю.Л. Фрейгин, Н.Е. Шкловский-Корди // Тер. архив. – 2000. – №12. – С.70-72.
105. Капелько, В.И. Ремоделирование миокарда: роль матриксных металлопротеиназ / В.И. Капелько // Кардиология. – 2001. –№ 6. – С. 49-55.



106. Карабалин, С.К. Формирование эндотелиальной дисфункции у шахтеров / С.К. Карабалин, Р.Ж. Карабаева, С. Акынжанова // Медицина труда и пром. экология. – 2008. – № 2. – С. 33-37.
107. Каражанова, Л.К. Гипергомоцистеинемия как фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний (обзор литературы) / Л.К. Каражанова, А.С. Жунуспекова // Наука и Здоровоохранение. – 2016. - № 4. – С. 129- 144.
108. Кардиология: Краткое руководство / Под ред. акад. РАМН Ю.П. Никитина. – Новосибирск, 2001. – 160 с.
109. Кароли, Н.А. Факторы риска развития неблагоприятных исходов у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и хронической сердечной недостаточностью / Н.А. Кароли, А.В. Бородкин, Н.А. Кошелева, А.П. Ребров // Кардиология. – 2018. – Том 58. – № 9. – С. 39-47.
110. Карпов, Ю.А. Роль нейрогуморальных систем в развитии и прогрессировании хронической сердечной недостаточности: эндотелиальные факторы / Ю.А. Карпов // Сердечная недостаточность. – 2002. – №1 (11). – С. 22-24.
111. Катамадзе, Н.О. Прогнозирование субклинического атеросклероза сонных артерий на основании параметров отрицательного в отношении ишемии нагрузочного теста / Н.О. Катамадзе, Л.Л. Берштейн, Ю.Н. Гришкин // Кардиология. – 2015. - № 2. – С. 42-48.
112. Киреев, К.А. Распространённость модифицируемых факторов риска атеросклероза у пациентов, перенесших инфаркты миокарда / К.А. Киреев, А.А. Фокин, А.В. Краснопеев // Кубанский научный медицинский вестник. – 2016. - №1. – С.66-69.
113. Климов, А.Н. Обмен липидов и липопротеидов и его нарушения. Рук-во для врачей / А.Н. Климов, Н.Г. Никульчева. – СПб.: Питер Ком, 1999. – 245 с.
114. Клинико-патогенетические особенности формирования эндотелиальной дисфункции и артериальной ригидности у больных хронической

- обструктивной болезнью легких / М. Г. Мамаева, И. В. Демко, А. Б. Салмина [и др.] // Клиническая медицина. – 2016. - №2. – С. 113-120.
115. Кобалава, Ж.Д. Артериальная гипертония и атеросклероз: обзор результатов исследования ELSA / Ж.Д. Кобалава, Ю.В. Котовская // Сердце. –2002. – № 3. – С. 144-150.
116. Кобалава, Ж.Д. Секреты артериальной гипертонии: ответы на ваши вопросы / Ж.Д. Кобалава, К.М. Гудков. – М. – 2004. – 244 с.
117. Ковалев, Е.В. Профессиональная заболеваемость в Ростовской области и меры по её профилактике / Е.В. Ковалев, А.В. Конченко, Ю.В. Рыжков, Е.Е. Лох // Главный врач. – 2018. – № 1 (59). – С. 10-11.
118. Козиолова, Н. А. Вклад хронической обструктивной болезни легких в перестройку органов-мишеней у больных артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца на фоне хронической сердечной недостаточности / Н.А. Козиолова, О.В. Масалкина, Е. В. Козлова, М. В. Суровцева // Журнал сердечная недостаточность. – 2017. – №3. – С. 201-207.
119. Козлова Л.И. Хронические обструктивные болезни легких у больных ишемической болезнью сердца: 15-летнее наблюдение / Л.И. Козлова, Р.В. Бузунов, А.Г. Чучалин // Терапевтический архив. – 2001. – № 3. – С. 27-32.
120. Колесникова, Е. В. Особенности метаболического профиля пациентов с ассоциированным течением ишемической болезни сердца и сахарного диабета 2 типа, инфицированных *helicobacter pylori* / Е. В. Колесникова, Т. Е. Козырева // Украинский терапевтический журнал. – 2016. – №3. – С. 34-39.
121. Колесникова, Е.Н. Хроническое обструктивное заболевание легких и его сочетание с ишемической болезнью сердца: механизмы прогрессирования и медико-социальная значимость коморбидности / Е.Н. Колесникова // Sciens of Europe. – 2017. – Том 18. – № 18-1. – С. 39-47.

122. Коморбидная патология в клинической практике. Алгоритмы диагностики и лечения / Р.Г. Оганов, В.И. Симаненков, И.Г. Бакулин [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2019. - №1. – С. 5-66.
123. Коморбидная патология в клинической практике. Клинические рекомендации / Р.Г. Оганов, И.Н. Денисов, В.И. Симаненков // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2017. – Том 16. – № 6. С. 5-56.
124. Коморбидная патология при ишемической болезни сердца среди пациентов кардиохирургических центров Челябинска и Кемерово / Л. А. Эфрос, О. П. Лукин, И. В. Самородская [и др.] // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2017. - №4. – С. 71-79.
125. Комплексный подход при оценке информативности в российской популяции генетических маркеров, ассоциированных с инфарктом миокарда и его факторами риска / В.Н. Максимов, П.С. Орлов, А.А. Иванова [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2017. – № 12. – С. 33-41.
126. Концепция осуществления государственной политики, направленной на сохранение здоровья работающего населения России на период до 2010 года и дальнейшую перспективу / Н.Ф. Измеров, И.В. Бухтияров, Л.В. Прокопенко [и др.] // Здоровье населения и среда обитания. – 2014. – № 9. – С. 4-8.
127. Корж, Е.В. К механизмам бронхообструкции при хроническом пылевом бронхите у горнорабочих глубоких угольных шахт / Е.В. Корж, Е.А. Гладчук, Н.А. Волошин // Мед. труда и пром. экология. – 2001. – №12. – С.16-19.
128. Корнышева, Е.А. Эпидемиология и статистика как инструменты доказательной медицины / Е.А. Корнышева, Д.Ю. Платонов, А.А. Радионов, А.Е. Шабашов, издание второе исправленное и дополненное. – Тверь, 2009. – 80 с.

129. Корякина, Л.Б. Дисфункция сосудистого эндотелия при артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца (обзор литературы) / Л.Б. Корякина, Ю.И. Пивоваров, Т.Е. Курильская [и др.] // Бюллетень ВСНЦ. – 2013. – Том 90. – №2. – С.165-170.
130. Косарев, В.В. Охраны здоровья работающих: проблемы и перспективы / В.В. Косарев, С.А. Бабанов // Известия Самарского научного центра Российской академии наук. – 2009. – Том 6. – №1. – С.1219-1223.
131. Котина, Е.А. Факторы риска, метаболические нарушения и система цитокинов при остром ишемическом инсульте / Е.А. Котина, Л.В. Новикова // Врач-аспирант. – 2014. – № 1.1, С. 225-232.
132. Котова, О.С. Фенотипы профессиональной хронической обструктивной болезни легких (клиника, диагностика, лечение): Автореф. дис... докт. мед. наук / О.С. Котова. – Новосибирск. 2018. – 48 с.
133. Кох, Н.В. Возможности анализа полиморфизма генов липидного обмена для выявления факторов риска атеросклероза / Н.В. Кох., Г.И. Лифшиц, Е.Н. Воронина // Российский кардиологический журнал. – 2014. - №10. – С.53-57.
134. Краснова, Ю.Н. Частота сочетания больных хронической обструктивной болезнью легких с ИБС / Ю.Н. Краснова, Е.А. Петухова, А.А. Дзизинский, Н.В. Непомнящих // Матер. 15 Нац. конгр. по болезням органов дыхания. – М., 2005. – С.137.
135. Кудаева, И.В. Биохимические маркеры эндотелиальной дисфункции и состояния сердечно-сосудистой системы у лиц с профессиональной бронхолегочной патологией / И.В. Кудаева, Л.Б. Маснавиева, О.А. Дьякович [и др.] // Медицина труда и пром. экология. – 2017. – № 1. – С. 6-10.
136. Кузьмина, Л.П. Биохимический профиль организма: теоретические и практические аспекты изучения и оценки в медицине труда / Л.П. Кузьмина, Л.А. Тарасова // Мед. труда и пром. экология. – 2000. – №7. – С.1-3.

137. Кулик, Е.Г. Фактор Виллебранда и дисфункция сосудистого эндотелия у больных хронической обструктивной болезнью легких / Е.Г. Кулик, В.И. Павленко, С.В. Нарышкина // Амурский медицинский журнал. 2017. – №1. – С. 41-43.
138. Кундиев, Ю.И. Молекулярно-генетические маркеры в оценке риска развития сердечно-сосудистой патологии у шахтеров угольных шахт Украины / Ю.И. Кундиев, А.В. Басанец, Т.А. Андрущенко, Л.В. Долинчук // Медицина труда и промышленная экология. – 2014. – № 5. – С. 13-17.
139. Куранов, А.А. Некоторые аспекты патогенеза атеросклероза и факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний / А.А. Куранов, М.С. Балеев, Н.Н. Митрофанова, В.Л. Мельников //Фундаментальные исследования. – 2014. - №10-6. – С.1234-1238.
140. Кутихин, А.Г. Влияние пылевого загрязнения от угольной и углехимической промышленности на риск развития сердечно-сосудистых заболеваний / А.Г. Кутихин, О.С. Ефимова, З.Р. Исмагилов [и др.] // Химия в интересах устойчивого развития. – 2018. – №6. – С. 647-655.
141. Левченко, В.Г. Методика построения экспертных систем поддержки принятия медицинских решений на основе байесовского подхода: Методические рекомендации / В.Г. Левченко, А.И. Сидоров. – Новокузнецк, 1987. – 32с.
142. Легочная гипертензия и правожелудочковая недостаточность. Часть IV. Хронические заболевания легких / Т.А. Батыралиев [и др.] // Кардиология. – 2006. – № 5. – С. 77-88.
143. Легочная гипертензия при ХОБЛ: состояние сосудов системы легочной артерии / Г.В. Неклюдова [и др.]// Респираторная медицина. – 2007. – № 1. – С. 37-40.
144. Либис, Р.А. Возможность применения индекса висцерального ожирения в диагностике метаболического синдрома и прогнозировании риска его

- осложнений / Р.А. Либис, Е.Н. Исаева // Российский кардиологический журнал. – 2014. - № 9. – С. 48-53.
145. Липатова, Л.В. Профилактика кардиоваскулярного риска у горнорабочих / Л.В. Липатова, О.А. Измайлова // Медицина труда и пром. экология. – 2016. – № 3. – С. 34-36.
146. Липовецкий, Б.М. Факторы риска цереброваскулярной болезни и целенаправленная профилактика / Б. М. Липовецкий // Международный научно-исследовательский журнал. – 2015. - №10-4. – С. 63-64.
147. Липовецкий, Б.М. Инфаркт миокарда, инсульт, внезапная смерть / Б.М. Липовецкий. – СПб.: Специальная литература, 1997. – 191 с.
148. Лихачева, Е.И. Хроническое легочное сердце при токсико-пылевых бронхитах / Е.И. Лихачева, Е.Р. Вагина, С.Н. Халевина // Профессиональные болезни пылевой этиологии. Сборник научных трудов. – М., 1990. – С. 56-64.
149. Лупанов, В.П. Сосудистая коморбидность (научный обзор) // Терапевт. – 2019. – № 6. – С. 4-10.
150. Лычев, В.Г. Диагностика и лечение диссеминированного свертывания крови / В.Г. Лычев. – М.: Мед., 1993. – 160 с.
151. Максимов, С.А. Популяционный риск развития ишемической болезни сердца в зависимости от объемов потребления алкоголя населением (исследование ЭССЕ-РФ в Кемеровской области) / С.А. Максимов, Д.П. Цыганкова // Кардиология. – 2019. – Том 59. – № 1. – С. 62-68.
152. Максимов, С.А. Связь сочетания курения и употребления алкоголя с ишемической болезнью сердца и её факторами риска (ЭССЕ-РФ в Кемеровской области) / С.А. Максимов, Д.П. Цыганкова, Г.В. Артамонова // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2018. – Том 17. – № 3. – С. 59-64.
153. Малиновская, Л.Б. Место гипергомоцистеинемии в патогенезе атеросклероза и тромбоза / Л.Б. Малиновская, В.М. Селюк, О.И. Войтович, Б.Б. Кульчицкий // Сердце и сосуды. – 2016. - №3. – С. 97-103.

154. Маслов, Д.В. Состояние условий труда и профессиональной заболеваемости в угольной промышленности в Приморском крае / Д.В. Маслов, О.П. Еремеева, Н.А. Соснина // Здоровье. Медицинская экология. Наука. – 2014. – Том 58. – № 4. – С. 20-25.
155. Масса миокарда левого желудочка, его функциональное состояние и диастолическая функция сердца у больных артериальной гипертензией при различных типах геометрии левого желудочка сердца / А.В. Грачев [и др.] // Кардиология. – 2000. – № 3. – С. 31-38.
156. Механизмы формирования тромба при атеросклерозе / Н. Ананьева, А. Хренов, Ш. Хаусер [и др.] // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2002. – №2. – С.10-17.
157. Мешков, А.Н. Молекулярно-генетическая диагностика предрасположенности к развитию ишемической болезни сердца: современное состояние проблемы / А.Н. Мешков, Н.В. Щербакова // Consilium medicum. – 2016. - № 12. – С. 22-26.
158. Микроэлементозы человека / А.П. Авцын, А.А. Жаворонков, М.А. Риш [и др.] – М.: Мед., 1991. – 496 с.
159. Милишникова, В. В. Роль клинико-биохимических исследований в диагностике профессионального бронхита у шахтеров-угольщиков / В.В. Милишникова, Л. П. Кузьмина, О. В. Мельникова // Всероссийский съезд профпатологов, 1-й: тез. докл. – Тольятти, 2000. – С. 240.
160. Михайлова, Н.Н. Патоморфологические изменения сосудов сердца и легких при пневмокониозе / Н.Н. Михайлова, О.И. Бондарев, М.С. Бугаева // Медицина в Кузбассе. – 2017. – Том 16. – № 3. – С. 37-41.
161. Михайлова, Н.Н. Системные морфологические изменения, ассоциированные с динамикой развития пневмокониоза / Н.Н. Михайлова, М.С. Бугаева, О.И. Бондарев, Г.М. Шавцова // Медицина в Кузбассе. – 2017. – Том 16. – №4. – С. 68-73.
162. Момот, А.П. Мембранная активация свертывания крови, маркеры тромбинемии при ДВС-синдроме (разработка и апробация новых

- диагностических тестов): Автореф. дисс... д-ра мед. наук. – Барнаул, 1997. – 38 с.
163. Муравлева, Л.Е. Состояние окислительного метаболизма при пылевой патологии органов дыхания: Автореф. дисс... докт. биол. наук. – М., 1995. - 43 с.
164. Нагорнев, В.А. Атерогенез как отражение развития иммунного воспаления в сосудистой стенке / В.А. Нагорнев, О.А. Яковлева, С.В. Мальцева // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2000. – № 10. – С. 45-50.
165. Насонов, Е.Л. Иммунопатологические маркеры атеросклероза / Е.Л. Насонов // Тер. архив. – 2002. – №5. – С. 80-85.
166. Невзорова, В.А. Оценка сердечно-сосудистого риска при хронической обструктивной болезни легких с использованием показателей спирометрии / В.А. Невзорова, Н.В. Захарчук, Т.А. Бродская [и др.] // Сибирское медицинское обозрение. – 2018. – № 2. – С. 18-24.
167. Никитюк, Б.А. Интегративная биомедицинская антропология / Б.А. Никитюк, Н.А. Корнетов. – Томск: Изд-во Том. ун-та, 1998. – 182 с.
168. Норейко, С.Б., Пневмокониозы / С.Б. Норейко, Е.В. Чинякина, И.В. Пеленова // Фельдшер и акушерка. – 1990. - №1. – С. 19-23.
169. О ремоделировании легочных сосудов как первичном механизме повышения давления в легочной артерии при пылевой патологии органов дыхания / Н.А. Шацких [и др.] // Материалы III Всероссийского конгресса «Проф. и Здор.» М.: 2004. – С. 165-167.
170. О состоянии условий труда и профессиональной заболеваемости работников в Российской Федерации / А.А. Горский, Е.С. Почтарева, В.А. Пилищенко [и др.] // Здоровье населения и среда обитания. – 2014. – № 2. – С. 9-11.
171. Обострения хронической обструктивной болезни легких и коронарный атеросклероз / В.К. Зафираки, А.М. Намитоков, К.В. Скалецкий [и др.] // Атеросклероз и дислипидемии. – 2017. - № 1. – С.41-49.



172. Овчаренко, С.И. Сердечно-сосудистая патология у больных хронической обструктивной болезнью легких: как мы её лечим? / С.И. Овчаренко // Русский Медицинский Журнал. – 2018. – Том 26. – № 10-1. – С. 36-39.
173. Овчинников, А.Г. Методические аспекты доплер-ЭХОКГ в диагностике диастолической дисфункции левого желудочка / А.Г. Овчинников, Ф.Т. Агеев, В.Ю. Мареев // Сердечная недостаточность. – 2001. – № 11 (2). – С. 66-70.
174. Оганов, Р.К. Экономический ущерб от сердечно-сосудистых заболеваний в российской федерации / Р. К. Оганов, А.В. Концевая, А.М. Калинина. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2011. - № 4. – С.4-9.
175. Оганов, Р.Г. Первичная профилактика ишемической болезни сердца / Р.Г. Оганов. – М.: Мед., 1990. – 160 с.
176. Огороков, А.Н. Диагностика болезней внутренних органов: Т. 6. Диагностика болезней сердца и сосудов. – М.: Мед. лит., 2003 . – 464 с.
177. Окружающая среда как фактор риска развития ишемической болезни сердца в урбанизированном регионе с развитой химической промышленностью / Г.В. Артамонова, Э.Б. Шаповалова, С.А. Максимов [и др.] // Кардиология. – 2012. - №52. – С. 86-90.
178. Особенности наследственного полиморфизма у больных силикозом с сопутствующим хроническим бронхитом / О.А. Морозова, Я.А. Горбатовский, В.Д. Суржиков, Е.А. Лотош [и др.] // Мед. труда и пром. экология. – 2001. – №4. – С.9-11.
179. Особенности показателей Т-клеточного иммунитета при атеросклерозе сонных артерий / А.К. Осокина, Е.А. Пылаева, А.В. Потехина [и др.] // Кардиологический вестник. – 2016. - №1. – С.52-57.
180. Особенности ремоделирования правых и левых отделов сердца у больных хронической обструктивной болезнью легких и легочным

- сердцем / А.В. Струтынский [и др.] // Журнал сердечная недостаточность. – 2007. – № 6 (8). – С. 284-288.
181. Особенности структурно-функционального состояния гемостаза у больных ХОБЛ в сочетании с ИБС / Л.А. Шпагина, С.В. Бобров, И.С. Шпагин [и др.] // Матер. 16 Нац. конгр. по болезням органов дыхания. – СПб., 2006. –С.160.
182. Оценка изменения функциональных нарушений у работников, занятых на подземных горных работах, для прогнозирования профессионального риска здоровью / Е.М. Власова, В.Б. Алексеев, Д.М. Шляпников [и др.] // Здоровье населения и среда обитания. – 2015. - №12. – С. 22-25.
183. Пальцева, Е.М. Уязвимая атеросклеротическая бляшка: факторы, обуславливающие ее нестабильность / Е.М. Пальцева // Молекулярная медицина. – 2005. – №1. – С.17-22.
184. Паначева, Л.А. Функциональное состояние респираторной системы при хронической обструктивной болезни легких в сочетании с артериальной гипертензией в условиях воздействия токсических веществ / Л.А. Паначева, Л.А. Шпагина, С.М. Михайлова // Терапевт. – 2019. - № 4. – С. 28-35.
185. Перова, Н.В. Метаболический синдром: патогенетические взаимосвязи и направления коррекции / Н.В. Перова, В.А. Метельская, Р.Г. Оганов // Кардиология. – 2001. – № 3 (41). – С. 4-18.
186. Песков, С.А. О прогностическом значении некоторых фенотипических маркеров групп крови, реактивности нейтрофилов и перекисного окисления липидов при пневмокониозе / С.А. Песков, Е.Л. Потеряева, Н.Г. Никифорова // Мед. труда и пром. экология. – 2002. – №1. – С.12-15.
187. Петрищев, Н.Н. Эндотелиальная дисфункция: Типовые формы дисфункции эндотелия / Н.Н. Петрищев, Л.В. Васина, Т.Д. Власов [и др.] // Клинико-лабораторный консилиум. – 2007. – №18. – С. 31-36.

188. Пиктушанская, Т.Е. Диспансеризация работников угольной промышленности как основа профилактики профессиональных заболеваний // Медицина труда и пром. экология. – 2015. – № 9. – С. 112-113.
189. Пневмокониозы: современные взгляды / С. А. Бабанов, Л.А. Стрижаков, М.В. Лебедева [и др.] // Терапевтический архив. – 2019. – Том 91. – № 3. – С. 107-113.
190. Поздняков, Н.О. К вопросу о клиническом значении полиморфизмов генов ENOS и AGTR2 у пациентов с инфарктом миокарда, стабильной и нестабильной формами стенокардии / Н.О. Поздняков, А.Е. Мирошников, С.О. Поздняков // Universum: медицина и фармакология. – 2016. - № 1-2. – С. 8.
191. Позняк, А.Л. Chlamydoiphila pneumoniae-инфекция как фактор риска развития атеросклероза (обзор литературы) / А.Л. Позняк, С.Н. Сидорчук, А.В. Тарасов // Журнал инфектологии. – 2013. - №1. – С. 18-27.
192. Покровская, Е.В. Атеросклероз и иммунная система (по материалам семинара Европейского общества атеросклероза) / Е.В. Покровская // Кардиология. – 2001. – № 10. – С. 69-73.
193. Полонецкий, О.Л. Дисфункция эндотелия и атеросклероз / О.Л. Полонецкий, Л.З. Полонецкий // Медицинские новости. – 2012. – №6. – С. 6–11.
194. Попова, А.Ю. Состояние условий труда и профессиональная заболеваемость в Российской Федерации // Медицина труда и пром. экология. – 2015. – № 3. – С. 7-13.
195. Потеряева, Е.Л. Вопросы организации и научно-методического обеспечения профпатологической службы в Новосибирской области / Е.Л. Потеряева, В.В. Турбинский, В.Л. Ромейко, Н.В. Кругликова // Медицина труда и пром. экология. – 2015. – № 9. – С. 119.

196. Предикторы быстрого прогрессирования каротидного атеросклероза у больных стабильной ишемической болезнью сердца после операций реваскуляризации миокарда / Н.Ю. Соколова, А.В. Бакулина, Н.М. Магомедова [и др.] // Креативная кардиология. – 2017. - №3. – С. 222-234.
197. Проблемы традиционного подхода к прогнозированию риска ишемической болезни сердца / С.С. Лазнам, Н.О. Катамадзе, Л.Л. Берштейн [и др.] // Вестник российской военно-медицинской академии. – 2013. - №1. – С. 45-49.
198. Провоторов, В.М. Исследование распространённости ИБС у больных ХОБЛ / В.М. Провоторов, И.В. Гречушкина, В.И. Гречкин [и др.] // Молодой ученый. – 2011. – №12. – С.168-171.
199. Прогнозирование течения стабильной ишемической болезни сердца помощью стресс-эхокардиографии с велоэргометрией / Д.В. Дупляков [и др.] // Кардиология. – 2004. – №.10. – С. 19-25.
200. Прокоп, О. Группы крови человека: Пер. с нем. / О. Прокоп, В. Гелер. – М.: Медицина, 1991. – 512 с.
201. Профессиональная патология: национальное руководство / под ред. Н.Ф. Измерова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 784 с.
202. Профессиональная хроническая обструктивная болезнь легких / Л.А. Шпагина, О.С. Котова, И.С. Шпагин, О.Н. Герасименко // Мед. труда и пром. экология. – 2017. – № 3. – С. 47-53.
203. Профессиональные заболевания органов дыхания: национальное руководство / под ред. Н.Ф. Измерова, А.Г. Чучалина. – ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 792 с.
204. Профессиональный риск развития болезней системы кровообращения у работников, занятых на выполнении подземных горных работ / Д.М. Шляпников, П.З. Шур, Е.М. Власова // Медицина труда и пром. экология. – 2015. – № 8. – С. 6-9.

205. Психологический тип личности как фактор риска в патогенезе ишемической болезни сердца / Е.И. Соколов, А.П. Заев, В.М. Фомина [и др.] // Кардиология. – 1991. – №7. – С.102-105.
206. Рагино, Ю.И. Атерогенные окислительно-антиоксидантные изменения липопротеинов низкой плотности. Популяционные данные / Ю.И. Рагино, Л.В. Щербакова, Я.В. Полонская, Е.В. Садовский // Атеросклероз. – 2014. – №2. – С.15-23.
207. Разумов, В.В. Аспекты легочной гипертензии при пылевой патологии органов дыхания / В.В. Разумов, Н.А. Шацких, М.П. Задорожная // Acta biomedica scientifica. – 2010. – Том 76. – № 6-1. – С. 92-98.
208. Разумов, В.В. Правый желудочек сердца и малый круг кровообращения как органы-мишени при гипертонической болезни / В.В. Разумов, М.П. Задорожная, Р.Р. Мандрова // Материалы Рос. конф. «Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний в первичном звене здравоохранения». – Новосибирск, 2008. – С. 172-173.
209. Разумов, В.В. Увеличение левого предсердия на начальном этапе повышения легочного давления как проявление артерио-венозного легочного шунтирования / В.В. Разумов, Н.А. Шацких, В.А. Зинченко // Материалы III Всероссийского конгресса «Профессия и Здоровье» М.: 2004. – С. 149-150.
210. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012-2013 гг. Результаты исследования ЭССЕ-РФ / Г.А. Муромцева, А.В. Концевая, В.В. Константинов [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2014. – Том 13. – № 6. – С. 4-11.
211. Резистентность к окислению субфракций ЛПНП у больных ИБС / Ю.П. Никитин, М.И. Душкин, Ю.И. Рагино // Кардиология. – 1998. – №10. – С. 54-56.
212. Результаты комплексной оценки факторов риска ишемической болезни сердца у работающего населения / С.А. Максимов, М.В. Табакаев, А.Н.

- Чигисова, Г.В. Артамонова // Гигиена и санитария. – 2018. – Том 97. – № 4. – С. 310-314.
213. Резяпкина, М.С. Оценка факторов риска у больных с первичным и повторным острым коронарным синдромом / М.С. Резяпкина, О.П. Юрлова // Бюллетень медицинских интернет-конференций. – 2015. - №5. – С. 416.
214. Реологические свойства крови и функция эндотелия у больных гипертонической болезнью / Е.В. Шляхто [и др.] // Кардиология. – 2004. – № 4. – С. 20-23.
215. Респираторная медицина: руководство: в 3 т. / под ред. А. Г. Чучалина. – 2-е изд., перераб. и доп. – М. : Литтерра, 2017. – Т. 3. – 464 с.
216. Роль воспаления в клинике внутренних болезней / Ю.Б. Белоусов, А.Г. Чучалин, Е.Л. Насонов [и др.] // Русс. мед. журнал. – 2001. – №12. – С. 487-502.
217. Роль дисфункции эндотелия в патогенезе атеросклероза / Ю.П. Никитин, Г.И. Симонова, М.А. Хорева [и др.] // Атеросклероз. – 2011. - № 1. – С. 60-69.
218. Роль провоспалительных факторов в оценке прогноза больных прогрессирующей стенокардией в сочетании с сахарным диабетом 2 типа / О.Л. Барбараш, А.Н. Сумин, О.Е. Авраменко [и др.] // Сахарный диабет. – 2012. - №4. – С. 39-45.
219. Рудакова, Д.М. Предикторы коронарного атеросклероза у мужчин с метаболическим синдромом / Д.М. Рудакова, А.А. Ефремушкина // Атеросклероз. – 2016. – № 2. – С. 11-17.
220. Рукавишников, В.С. Профессиональная заболеваемость у работающих с Сибири: основные тенденции и проблемы / В.С. Рукавишников, В.А. Семенихин // Профессиональная заболеваемость у работающих в Сибири: основные тенденции и проблемы: материалы III международного научно-практического форума. – Новополюцк-Полоцк, 2019. – С. 278-281.

221. Савенкова, Н.Г. Распространенность артериальной гипертонии среди горнорабочих угольных шахт Донбасса / Н.Г. Савенкова, В.М. Валущина // Гиг. труда и проф. заболевания. – 1985. – №2. – С. 32-36.
222. Сазонтова, Т.Г. Роль свободнорадикальных процессов в адаптации организма к изменению уровня кислорода / Т.Г. Сазонтова, Ю.В. Архипенко // В кн. Проблемы гипоксии: Молекулярные, физиологические и медицинские аспекты. Под редакцией Лукьяновой Л.Д.– Москва, 2004. – С.112-137.
223. Саидов, М.З. Краткосрочный персонифицированный прогноз клинических исходов острого коронарного синдрома по показателям эндотелиальной дисфункции / М.З. Саидов, М.Г. Алиева, А.А. Абдуллаев, С.М. Адуева // Иммунология. – 2015. - №6. – С. 368-372.
224. Свитлык, Г.В. Факторы риска развития ишемической болезни сердца / Г.В. Свитлык, В.М. Сало, М.Р. Бубняк [и др.] // Клиническая медицина. – 2013. - №12. – С. 26-30.
225. Семенихин, В.А. Профессиональная патология в промышленном регионе: факторы риска и условия формирования / В.А. Семенихин, Е.И. Окс, В.А. Куркин, О.В. Одинцова // Здоровье и окружающая среда. – 2014. – Том 2. – № 24. – С. 73-76.
226. Сергиенко, В.И. Математическая статистика в клинических исследованиях / В.И. Сергиенко, И.Б. Бондарева. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2001. – 256 с.
227. Сидоренко, Б.А. Гиперурикемия как фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний / Б.А. Сидоренко, А.А. Голикова, И.К. Иосава // Кремлевская медицина, клинический вестник. – 2015. – № 4. – С. 135-138.
228. Системные механизмы сосудистых нарушений при сочетанных формах патологии / Л.А. Шпагина, И.С. Шпагин, О.Н. Герасименко [и др.] // Вестник новосибирского государственного университета. серия: биология, клиническая медицина. – 2010. – №1. – С. 86-91.

229. Скотников, А.С. Место ХОБЛ в развитии и прогрессировании коморбидности / А.С. Скотников, О.М. Дохова // Лечащий врач. – 2015. – №10. – С.17–20.
230. Смирнова, Е.Л. Исследования ассоциаций полиморфизма генов I/D CCR5, 4a/b NOS3, VNT RILIRN, I/D CASP8 с ранним развитием и прогрессированием пневмокониоза в послеконтактном периоде / Е.Л. Смирнова, Е.Л. Потеряева, В.Н. Максимов // Медицина труда и промышленная экология. – 2017. – № 9. – С. 174.
231. Соболев, В.А. Особенности кардиореспираторных взаимоотношений при заболеваниях легких с обструктивным и рестриктивным типами нарушений вентиляции / В.А. Соболев, Б.В. Головской // Пульмонология. – 2003. – № 6. – С. 93-96.
232. Соколов, Е.И. Повреждение миокарда и сосудов при сахарном диабете / Е.И. Соколов // Тер. архив. – 2001. – №12. – С.9-13.
233. Спектр структурных вариаций генома у больных с ишемической болезнью сердца / А.А. Слепцова, М.С. Назаренко, Н.А. Скрыбин [и др.] // Медицинская генетика. – 2018. - № 3. – С. 30-33.
234. Сравнительный анализ моделей расчета индивидуального суммарного риска ишемической болезни сердца у работников железнодорожного транспорта / С.Г. Горохова, Е.В. Мурасеева, В.Ф. Пфаф [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2016. - №6. – С. 27-33.
235. Стандарты выполнения и оценки результатов исследования внешнего дыхания (на основе рекомендаций Европейского респираторного общества и Американского торакального общества ATS/ERS–2005) // Eur. Respir. J. – 2005. – Vol. 26. – P. 1–6.
236. Стародубов, В.И. Состояние здоровья работающего населения – одна из важнейших задач здравоохранения / В.И. Стародубов // Мед. труда и пром. экология. – 2005. – №1. – С.1-7.
237. Стрижаков, Л.А. Профессиональные факторы и риск развития сердечно-сосудистых заболеваний / Л.А. Стрижаков, М.В. Лебедева, В.В. Фомин,



- Н.А. Мухин // Терапевтический архив. – 2016. – Том 88. – №9. – С. 125-130.
238. Сывороточные маркеры воспаления и липидвысвобождающая способность лейкоцитов у больных артериальной гипертензией и стенокардией напряжения / В.Ю. Мишланов, В.Е. Владимирский, Л.И. Сыромятникова [и др.] // Клиническая медицина. – 2013. - № 11. – С. 34-38.
239. Сятыня, М.Л. Факторы риска появления и развития сердечно-сосудистых заболеваний / М.Л. Сятыня, Т. С. Негода, И. В. Саханда // Современный научный вестник. – 2014. - №2. – С. 29-32.
240. Танченко, О.А. Клинико-функциональные особенности артериальной ригидности при сочетании кардиопульмональной патологии (обзор литературы) / О.А. Танченко // Бюллетень физиологии и патологии органов дыхания. – 2018. – № 67. – С. 83-92.
241. Тарасова, Л.А. Заболевания кардиоваскулярной и респираторных систем в профпатологии / Л.А. Тарасова, М.А. Дымочка, М.А. Рычкова // Медицина труда и промышленная экология. – 2017. – № 9. – С. 186.
242. Тарасова, Л.А. Современные формы профессиональных заболеваний / Л.А. Тарасова, Н.С. Сорокина // Медицина труда и промышленная экология. – 2003. – №5. – С. 29-33.
243. Титов, В.Н. Кардинальные вопросы патогенеза атеросклероза: настоящее и перспективы / В.Н. Титов // Тер. архив. – 2001. – №12. – С.78-82.
244. Традиционные и новые факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний и предрасположенность к развитию атеросклероза / И.А. Собенин, А.В. Желанкин, Е.В. Чернова [и др.] // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2015. - №1. – С. 4-11.
245. Трухан, Д.И. Дифференциальный диагноз основных пульмонологических синдромов и симптомов. – Учебное пособие / Д.И. Трухан, С.Н. Филимонов. – Новокузнецк-Омск, 2016. – 141 с.

246. Тэннер, Дж. Рост и конституция человека / Дж. Тэннер // Биология человека / Под ред. Дж. Харрисона. – М.: Мир, 1979. – С. 366-471.
247. Ультразвуковые параметры атеросклероза сонных и бедренных артерий у больных ишемической болезнью сердца / А.И. Ершова, А.Н. Мешков, С.А. Шальнова [и др.] // Профилактическая медицина. – 2014. - № 6. – С. 56-63.
248. Условия труда как фактор риска повышения смертности в трудоспособном возрасте / И.В. Бухтияров, Н.Ф. Измеров, Г.И. Тихонова [и др.] // Медицина труда и пром. экология. – 2017. – № 8. – С. 43-49.
249. Устинова, О.Ю. Оценка риска развития сердечно-сосудистой патологии у шахтеров, занятых подземной добычей хромовой руды / О.Ю. Устинова, Е.М. Власова, А.Е. Носов // Анализ риска здоровью. – 2018. – № 3. – С. 94-103.
250. Устойчивость ЛПНП к окислению и ее связь с некоторыми факторами риска атеросклероза у подростков (популяционное исследование) / Д.В. Денисова [и др.] // Кард. – 2001. – №11. – С.43-47.
251. Факторы риска и прогностическая значимость мультифокального атеросклероза у больных сахарным диабетом / С.А. Грачева, М.С. Бирагова, А.М. Глазунова [и др.] // Терапевтический архив. – 2014. - №10. – С. 20-26.
252. Факторы риска развития атеросклероза у шахтеров с вибрационной болезнью / Н.И. Панев, В.В. Захаренков, Ю.С. Корчагина // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра. – 2010. – № 4. – С. 123-126.
253. Факторы риска развития ишемической болезни сердца / Г. В. Свитлык, В. М. Сало, М. Р. Бубняк [и др.] // Клиническая медицина. – 2013. - №12. – С. 26-30.
254. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких / А.Г. Чучалин, С.Н. Авдеев, З.Р. Айсанов [и др.]. – М., 2014. – 21 с.

255. Федеральные клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике пневмокониозов / Л.В. Артемова, Н.В. Баскова, Т.Б. Бурмистрова [и др.] // Мед. труда и пром. экология. – 2016. – №1. – С. 36-49.
256. Физиология системы гемостаза / В.П. Балуда, М.В. Балуда, И.И. Деянов и др. – М.: Мед., 1995. – 243 с.
257. Филимонов, С.Н. Конституционально-морфологические особенности шахтеров виброопасных профессий, страдающих ИБС / С.Н. Филимонов, Л.А. Данилевская, Я.А. Горбатовский [и др.] // Медицина труда и пром. экология. – 2002. – № 10. – С. 34-38.
258. Филимонов, С.Н. Научное обоснование прогнозирования возникновения ишемической болезни сердца у рабочих угольной и алюминиевой промышленности: Автореф. дис... докт. мед. наук. – Иркутск, 2007. – 45 с.
259. Филимонов, С.Н. Оценка значимости некоторых факторов риска для профилактики ИБС у шахтеров с пылевой патологией легких / С.Н. Филимонов, Я.А. Горбатовский, Н.Г. Станкевич [и др.] // Медицина в Кузбассе. – 2006. – №5. – С.115-117.
260. Филимонов, С.Н. 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.
261. Фишман, Б.Б. Особенности генетического полиморфизма генных локусов и морфофизиологических признаков при пылевой болезни легких / Б.Б. Фишман, Т.Н. Хайбуллин, С.Н. Мякишева // Наука и здравоохранение. – 2016. - № 2. – С. 93-105.
262. Фомин, А.И. Обзор состояния профессиональной заболеваемости работников угольной промышленности Кемеровской области и концепция мировой законодательной деятельности по выявлению и

- учету профессиональных заболеваний / А.И. Фомин, М.Н. Малышева, И.М. Анисимов [и др.] // Вестник Научного центра по безопасности работ в угольной промышленности. – 2017. – №2. – С.63-71.
263. Фомин, В.В. С-реактивный белок и его значение в кардиологической практике / В.В. Фомин, Л.В. Козловская / В.В. Фомин, Л.В. Козловская // *Consilium medicum*. – 2003. – Том 5. – № 5. – С. 247-250.
264. Фомина, К.В. Иммунный ответ против нативных липопротеинов низкой плотности вызывает атеросклероз у крыс / К.В. Фомина, Л.В. Бедулева, О.Н. Мальцева, И.В. Меньшиков // *Инновации в науке*. – 2012. – №11-1. – С. 23-31.
265. Фролов, А.В. С-реактивный белок как фактор неблагоприятного прогноза у пациентов с мультифокальным атеросклерозом, подвергшихся каротидной эндартерэктомии / А.В. Фролов, О.Л. Барбараш // *Сибирский медицинский журнал (г. Томск)*. – 2014. - №2. – С. 34-39.
266. Фролов, А.В. Клиническая и прогностическая ценность определения концентрации в крови интерлейкина-12 у пациентов с мультифокальным атеросклерозом, подвергшихся каротидной эндартерэктомии / А.В. Фролов, О.Л. Барбараш // *Атеросклероз*. – 2014. - №2. – С. 31-37.
267. Функциональная активность тромбоцитов при ишемической болезни сердца у больных с высоким содержанием холестерина в циркулирующих иммунных комплексах / С.А. Уразгильдеева, Л.В. Шатилина, В.И. Иванов [и др.] // *Тромбоз, гемостаз и реология*. – 2000. – №2. – С.34-36.
268. Функциональные предикторы атеросклероза и профессиональный стресс / И.В. Осипова, О.Н. Антропова, В.Д. Кондаков [и др.] // *Атеросклероз*. – 2014. – № 1. – С.11-15.
269. Халед Шумари. Диагностика типов нарушения диастолической функции левого желудочка у больных, перенесших инфаркт миокарда,

- осложненный развитием сердечной недостаточности / Халед Шумари, А.П. Пилант, В.А. Лоллини // Материалы республиканской конференции «Современные диагностические технологии в медицине». – Минск, 2000. – С. 120.
270. Хлюстов, В.Н. Иммуноморфологические аспекты патогенеза атеросклероза и алгоритмы иммуномодулирующей терапии / В.Н. Хлюстов, М.Т. Абидов, А.В. Гончарук // Успехи современного естествознания. – 2005. – № 12. – С. 58-61.
271. Ховаева, Я.Б. Состояние брахиоцефальных артерий, выраженность атеросклероза и микрососудистого воспаления у больных хронической обструктивной болезнью легких на фоне дисплазии соединительной ткани / Я.Б. Ховаева, А.А. Баталова, Л.В. Ермачкова [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2019. – № 1. – С. 67.
272. Хроническая обструктивная болезнь легких и сердечно-сосудистые заболевания: опыт применения формотерола / З.Р. Айсанов, Л.И. Козлова, Е.Н. Калманова [и др.] // Пульмонология. – 2006. – № 2. – С. 68-71.
273. Хроническая обструктивная болезнь легких: руководство для практикующих врачей / С.И. Овчаренко, И.В. Лещенко, З.Р. Айсанов [и др.] / Под ред. А.Г. Чучалина. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. – 192 с.
274. Хроническая фтористая интоксикация как фактор риска развития атеросклероза / О.Ю. Коротенко, Н.И. Панев, В.В. Захаренков [и др.] // Гигиена и санитария – 2015. – Т. 94, № 5. – С. 91-94.
275. Цепокина, А.В. Гены системы гемокоагуляции при определении рисков острых сосудистых событий при сердечно-сосудистых заболеваниях / А.В. Цепокина, А.В. Понасенко // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2016. – № 1. – С. 21-26.
276. Цибулькин, Н.А. Воспалительные механизмы в патогенезе атеросклероза / Н.А. Цибулькин, Г.В. Тухватуллина, В.Н. Цибулькина,

- А.И. Абдрахманова // Практическая медицина. – 2016. – Том 2. – №4 (96). – С. 165-169.
277. Частота и факторы риска ишемической болезни при хронической фтористой интоксикацией / С.Н. Филимонов, Е.А. Семенова, В.В. Захаренков [и др.] // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2014. – № 3. – С. 86.
278. Чеботарёв, А.Г. Прогнозирование условий труда и профессиональной заболеваемости у работников горнорудных предприятий / А.Г. Чеботарёв // Горная промышленность. – 2016. – Том. – 127. – № 3. – С. 54-57.
279. Чигисова, А. Н. Комплексная оценка факторов риска артериальной гипертензии у работников угольных шахт / А. Н. Чигисова, М. Ю. Огарков, С. А. Максимов // Социальные аспекты здоровья населения. – 2018. - №3. – С. 8.
280. Чичерина, Е.И. Применение комплексного обследования сердечно-сосудистой системы у больных бронхолегочными заболеваниями / Е.И. Чичерина, С.В. Малых // Матер. 12 Нац. конгр. по болезням органов дыхания. – М., 2002. – С. 33.
281. Чучалин, А.Г. Изменения системных воспалительных и гемостатических реакций у больных с обострением хронической обструктивной болезни легких с сопутствующими хронической сердечной недостаточностью и ожирением / А.Г. Чучалин, И.Я. Цеймах, А.П. Момот [и др.] // Пульмонология. 2014. – Т.24. – №6. – С.25–32.
282. Шабалин, В.Н. Клиническая иммуногематология / В.Н. Шабалин, Л.Д. Серова. – Л.: Мед., 1988. – 312 с.
283. Шаленкова, М.А. Роль маркеров некроза и воспаления в прогнозировании острых форм ишемической болезни сердца / М.А. Шаленкова, Э.Т. Мухаметова, З.Д. Михайлова // Клиническая медицина. – 2013. – №11. – С. 14-20.

284. Шальнова, С.А. Анализ смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в 12 регионах Российской Федерации, участвующих в исследовании «Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах России» / С.А. Шальнова, А.О. Конради, Ю.А. Карпов [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2012. – Том 97. – № 5. – С. 6-11.
285. Шацких, Н.А. К трактовке диастолической дисфункции миокарда обоих желудочков как проявление системного характера хронического легочного воспаления пылевой этиологии / Н.А. Шацких, В.В. Разумов, В.А. Зинченко // Материалы III Всероссийского конгресса «Профессия и Здоровье». – М. – 2004. – С. 164-165.
286. Шевченко, О.П. Атлас ишемической болезни сердца / О.П. Шевченко, О.Д. Мишнев. – М.: Реафарм, 2003. – 96 с.
287. Шиллер, Н. Б. Клиническая эхокардиография, второе издание // Н. Б. Шиллер, М.А. Осипов. – М., Практика, 2005. – 344 с.
288. Шпагин, И.С. Профессиональная хроническая обструктивная болезнь легких в сочетании с сердечной недостаточностью – клинико-функциональные особенности / И.С. Шпагин, О.С. Котова, Н.В. Камнева [и др.] // Медицина труда и пром. экология. – 2019. – Том 59. – № 7. – С. 388-394.
289. Шпагин, И.С. Хроническая обструктивная болезнь легких в сочетании с эссенциальной артериальной гипертензией: клинико-функциональные и молекулярно-генетические особенности / И.С. Шпагин, О.С. Котова, Т.И. Пospelова [и др.] // Вестник современной клинической медицины. – 2016. – Т. 9, № 4. – С. 56-65.
290. Шпагина, Л.А. Клеточно-молекулярные маркеры кардиоваскулярного риска при вибрационной болезни в сочетании с артериальной гипертензией / Л.А. Шпагина, О.Н. Герасименко, В.А. Дробышев, Г.В. Кузнецова // Терапевт. – 2017. – № 3. – С. 651-55.

291. Шпагина, Л.А. Особенности сердечной недостаточности у больных профессиональной хронической обструктивной болезнью легких / Л.А. Шпагина, О.С. Котова, И.С. Шпагин // Здоровье и безопасность на рабочем месте. Материалы III международного научно-практического форума. – Новополюцк-Полуцк. – 2019. – 350-355.
292. Шпагина, Л.А. Полиморфизм генов-предикторов высокого риска сосудистых осложнений при вибрационной болезни в сочетании с артериальной гипертензией / Л.А. Шпагина, О.Н. Герасименко, В.А. Дробышев, Г.В. Кузнецова // Санитарный врач. – 2017. – № 5-6. – С. 58-61.
293. Шпагина, Л.А. Ремоделирование периферических сосудов и сердца в условиях комбинированной терапии артериальной гипертензии в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких / Л.А. Шпагина, И.С. Шпагин, Т.И. Поспелова // Российский кардиологический журнал. – 2014. – Том 19. – № 1. – С. 95-100.
294. Шпагина, Л.А. Хроническая обструктивная болезнь легких, сформировавшаяся в условиях действия токсического аэрозоля: биомаркеры / Л.А. Шпагина, О.С. Котова, С.А. Кармановская, Г.В. Кузнецова // Медицина труда и промышленная экология. – 2015. – № 9. – С. 159.
295. Шпагина, Л.А. Эколого-производственные аспекты сердечно-сосудистых заболеваний / Л.А. Шпагина, С.В. Третьяков, О.Н. Герасименко. – Новосибирск. – 2003. – 368 с.
296. Эколого-производственное воздействие пылевых аэрозолей и мониторинг митохондриальной дисфункции лимфоцитов / С.А. Песков, Л.А. Андриенко, Е.Л. Потеряева [и др.] // Вестник Российской военно-медицинской академии. – 2008. – № 3 (23). – С. 83-84.
297. Экспериментальная модель атеросклероза у крыс, вызванного иммунизацией нативными липопротеинами человека / И.В. Меньшиков,



- К.В. Фомина, Л.В. Бедулева [и др.] // Вестник удмуртского университета. – 2012. - №6-1. – С. 80-86.
298. Экспрессия генов ферментов антиоксидантной системы у пациентов с атеросклерозом разной степени выраженности / Н.З. Давлятшина, С.Д. Маянская, А.Р. Мухаметгалиева [и др.] // Международный научно-исследовательский журнал. – 2017. – №3-3. – С. 58-62.
299. Этиологическая роль окисленных липопротеидов низкой плотности в развитии ишемического инсульта / О.В. Черничук, О.В. Лянг, А.Г. Кочетов [и др.] // Фарматека. – 2018. – № 5 (358). – С. 8-15.
300. Эхокардиографические параметры при хронической сердечной недостаточности / Р.М. Шакирова, А.С. Галявич, Г.М. Камалов [и др.] // Журнал сердечная недостаточность. – 2007. – №2 (8). – С. 84-85.
301. Яшникова, М.В. Клинические формы инсульта у мужчин разных производственных групп / М.В. Яшникова, Б.М. Доронин // Медицина труда и промышленная экология. – 2015. – № 9. – С. 164-165.
302. Agmon-Levin, N. Antitreponemal antibodies leading to autoantibody production and protection from atherosclerosis in Kitavans from Papua New Guinea / N. Agmon-Levin, P. Bat-sheva, O. Barzilai [et al.] // Ann. N. Y. Acad. Sci. – 2009. – № 173. – P. 675-682.
303. Almagro, P. Mortality after hospitalization for COPD / P. Almagro, E. Calbo, A. Ochoa de Echagüen [et al.] // Chest. – 2002. – V. – 121. – № 5. – P. 1441–1448.
304. Alteration of type A behavior and reduction in cardiac recurrences in postmyocardial infarction patients / M. Friedman, C.E. Thoresen, J. Gill [et al.] // Amer. Heart J. – 1984. – Vol. 108, N 2. – P.237-248.
305. Ambrosino, P. Subclinical carotid atherosclerosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis of literature studies / P. Ambrosino, R. Lupoli, G. Cafaro [et al.] // Annals of Medicine. 2017. – V. 49. – № 6. – 513-522.

306. Anemia and inflammation in COPD / M. John, S. Hoernig, W. Doehner [et al.] // Chest. – 2005. – Vol.127. – P.825-829.
307. Assesment of Diastolic Function of the heart: Background and Current Applications of Doppler Echocardiography. Part 1. Physiologic and Pathophysiologic Features / R.A. Nishimura [et al.] // Mayo Clin. Proc. – 1989. – Vol. 64. – P. 71-81.
308. Baker, B.J. Effect of the left ventricle on the right ventricle / B.J Baker, J.A. Franciosa // Cardiovasc. Clin. – 1987. – Vol. 17. – P. 145-155.
309. Behrendt, D. Endothelial function: from vascular biology to clinical applications / D. Behrendt, P. Ganz // Am. J. Cardiol. – 2002. – V. 90. – P. 40–48.
310. Blood pressure-independent cardiac hypertrophy induced by locally activated renin-angiotensin system / L. Mazzolai [et al.] // Hypertension. – 1998. – Vol. 6. – P. 1324-1330.
311. Body mass and survival in patients with chronic heart failure without cachexia: the importance obesity / C.H. Davos [et al.] // J. Card. Fail. – 2003. – V.9, № 1. – P. 29-35.
312. Bolognese, L. Early predictors of left ventricular remodeling after acute myocardial infarction / L. Bolognese, G. Cerisano // Am. Heart J. – 1999. – Vol. 138, № 2. – P. 79-83.
313. Bonaa, K.N. Association between blood pressure and serum lipids in population / K.N. Bonaa, D.S. Thelle // Circulation. – 1991. – Vol.83. – P.1305-1314.
314. Booth, G. Preventive health care, 2000 update: screening and management of hyperhomocysteinemia for the prevention of coronary artery disease events / G. Booth, E. Wang // CMAJ. – 2000. – Vol. – 163. – № 1. –P. 21–29.
315. Bornstein, N. Lifestyle changes: smoking, alcohol, diet and exercise / N. Bornstein // Cerebrovasc. Dis. – 1994. – Vol.4. – P.59-65.

316. Cai, H. Endothelial dysfunction in cardiovascular diseases: the role of oxidant stress / H. Cai, D.G. Harrison // *Circ. Res.* –2000. – V. 87: – P. 840–844.
317. Campbell, K. Lymphocytes and the adventitial immune response in atherosclerosis / K. Campbell, M. Lipinski, A. Doran [et al.] // *Circ. Res.* – 2012. – №110. – P. 889-900.
318. Campbell, L. Chlamydia pneumonia induces expression of pro-atherogenic factors through activation of the lectin-like oxidized LDL receptor-1 / L. Campbell, A. Lee, M. Rosenfeld // *Pathogens and Disease.* – 2013. – V. 69. – № 1. – P. 1-6.
319. Caplin, J. The difficulties in assessing right ventricular function / J. Caplin // *Heart.* – 1996. – Vol. 75, № 3. – P. 322.
320. Carter, B.D. Smoking and Mortality – Beyond Established Causes / B.D. Carter, C.C. Abnet, D. Feskanich [et al.] // *New. Engl. J. Med.* – 2015. – V. – 372. – P. 631-640.
321. Cell markers, cytokines, and immune parameters in cement mason apprentices / C. Carlsten [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 2007. – Vol. 57, N 1. – P. 147-153.
322. Chobanian, A.V. Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure / A.V. Chobanian, G.I. Barcis, H.R. Black [et al.] // *Hypertension.* – 2003. – V. 42. – P. 1206-1252.
323. Chronic beryllium disease: a model of interaction between environmental exposure and genetic predisposition. Pathogenesis and clinical features (Part 2) / S. Marchand-Adam [et al.] // *Rev. Mal. Respir.* – 2005. – Vol. 22. – P. 271-287.
324. Chrysant, S.G. A new paradigm in the treatment of the cardiovascular disease continuum: focus on prevention / S.G. Chrysant // *Hippokratia.* – 2011. – V. 15. – № 1. – № 1. – P. 7-11.
325. Chuang, K.J. Particulate air pollution as a risk factor for ST-segment depression in patients with coronary artery disease / K.J. Chuang, B.A. Coull, A. Zanobetti // *Circulation.* – 2008. –V. 118. – № 13. – P. 1314-1320.

326. Clini, E. COPD and the metabolic syndrome: an intriguing association / E. Clini, E. Crisafulli, A. Radaeli [et al.] // Intern. Emerg. – Med. – 2013. – V.8. – №4. – P. 283–289.
327. Comparative significance in systolic ventricular interaction / S. Yamaguchi [et al.] // Cardiovasc. Res. – 1991. – Vol. 25. – P. 774-783.
328. Congestive heart failure with normal systolic function / A.H. Dougerthy [et al.] // Am. J. Cardiol. – 1984. – Vol. 54, №7. – P. 778-782.
329. Cook, A.B. From rest to stressed: endothelin-1 levels in young healthy smokers and non-smokers / A.B. Cook, E. Toli, Y. Gomez [et al.] // Metabolism. – 2015. – V. 64. – № 9. – P. 1103-1111.
330. Davignon, J. Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis / J. Davignon, P. Ganz // Circulation. – 2004. – V.109. – №1. – P. 27–32.
331. Durrington, P. Preventive cardiology / P. Durrington. – London, 1993. – 72 p.
332. Echocardiographic measurement of right ventricular volume / R.A. Levine, [et al.] // Circulation. –1984. – Vol. 69. – P. 497-501.
333. Egan, B.M. Insulin levels are similar in obese salt-sensitive and salt-resistant hypertensive subjects / B.M. Egan // J. Hypertens. – 1994. – V. 23. – P.1-7.
334. Eikelboom, J.W. Association between high homocysteine and ischemic stroke due to large- and small-artery disease but not other etiologic subtypes of ischemic stroke / J.W. Eikelboom, G.J. Hankey, S.S. Anand [et al.] // Stroke. – 2000. – Vol. – 31. – P. 1069–1075.
335. Ellis, J.H. Right ventricular ejection fraction in severe chronic airway obstruction / J.H. Ellis, D. Kirch, P.P. Steele // Chest. – 1997. – Vol. 71. – P. 281-282.
336. Engstrom, G. Lung function and cardiovascular risk: relationship with inflammation-sensitive plasma proteins / G. Engstrom, P. Lind, B. Hedblad [et al.] // Circulation. – 2002. – V. 106. – № 20. – 2555-2560.
337. Escarqueil – Blanc, I. Oxidized LDLs Induce massive apoptosis of cultured human endothelial cells through a calcium-dependent pathway. Prevention by

- aurintricarboxylic acid / I. Escarqueil – Blanc, O. Meihac, M.T. Pieraggi // *Arterioscler Thromb Vasc. Biol.* – 1997. – Vol. 17, №2. – P. 331-339.
338. Estel, C. Global Burden of Cardiovascular Disease. / C. Estel, C.R. Conti // *Cardiovascular Innovations and Applications.* – 2016. – № 4. – P. 369-77.
339. Fabbri, L.M. Complex chronic comorbidities of COPD / L.M. Fabbri, F. Luppi, B. Beghe, K.F. Rabe // *Eur. Respir. J.* – 2008. – V. 31. – P. 204-212.
340. Farrar, D.J. Pacing-induced dilated cardiomyopathy increases left - to- right-ventricular systolic interaction / D.J. Farrar, J.C. Woodard, E.Chow // *Circulation.* – 1993. – Vol. 66. – P. 720-725.
341. Feuerstein, G.Z. Cardiac remodelink: from concepts to therapeutics. / G.Z. Feuerstein, P.K. Weck // *Heart Failure Reviews.* – 1999. – Vol. 4, № 1. – P. 7-19.
342. Fornoni, A. Metabolic syndrome and endothelial dysfunction / A. Fornoni, Raji L. // *Current Hypertension Reports.* – 2005. – V. 7. – P. 88–95.
343. Frequency and significance of cardiac arrhythmias in chronic obstructive lung disease / H.T. Shin [et al.] // *Chest.* – 1988. – Vol. 94, № 1. – P. 44-48.
344. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Revised. – 2016 // [www.goldcopd.com](http://www.goldcopd.com).
345. Gohen, G.F. A practical guide to assessment of ventricular diastolic function using Doppler echocardiography / G.F. Gohen, J.D. Thomas, A.L. Klein // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1996. – Vol. 27, № 7. – P. 1753-1760.
346. Grundy, S.M. Obesity, metabolic syndrome, and coronary atherosclerosis // *Circulation.* – 2002. – V. 105. – P. 2696–2698.
347. Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension. European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension // *J. Hypertension.* – 2003. – V. 21. – P.1011-1153.
348. Haffner, S.M. Prospective analysis of the insulin-resistance syndrome (Syndrome X) / S.M. Haffner, R.A. Valdez, H.P. Hazuda // *Diabetes.* – 1992. – Vol.41, N 6. – P.715-722.

349. Hanefeld, M. The plurimetabolic syndrome and mortality: the diabetes intervention study / M. Hanefeld // *Atherosclerosis*. – 1994. – Vol.109, № 1-2. – P.179-187.
350. Hansell, A.L. What do chronic obstructive pulmonary disease patients die from? A multiple case coding analysis. / A.L. Hansell, J.A. Walk, Soriano J.B. // *Eur. Respir. J.* – 2003. – V. 22. – № 5. – P. 809-814.
351. Henry, J.P. Psychosocial mechanisms of primary hypertension / J.P. Henry, C.E. Grim // *J. Hypertens.* – 1990. – Vol.8. – P.783-793.
352. Hink, U. Mechanisms underlying endothelial dysfunction in diabetes mellitus / Hink U., Mollnau H. [et al.] // *Circ Res.* – 2001. – Vol. 88. – P. E14–22.
353. Honjo, K. The effects of smoking and smoking cessation on mortality from cardiovascular disease among Japanese: pooled analysis of three large-scale cohort studies in Japan / K. Honjo, H. Iso, S. Tsugane [et al.] // *Tob. Control*. 2010. – V. 19. – № 1. – P. 50-57.
354. Hospitalisation of patients with heart failure: a population-based study / M.R. Cowie [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2002. – Vol.23, № 11. – P. 877-885.
355. Importance of left atrial function in patients with myocardial infarction / V. Matuda [et al.] // *Circulation*. – 1983. – Vol. 67, № 5. – P. 566-571.
356. Increased right ventricular wall thickness in left ventricular pressure overload: echocardiographic determination of hypertonic response of the «nonstressed» ventricle / J.S. Gottdiener [et al.] // *Am. J. Coll. Cardiol.* – 1985. – Vol. 6, № 3. – P. 550-555.
357. Individual 6-year systolic blood pressure change and impact on cardiovascular mortality in a French general population / B. Pannier, F. Thomas, O. Hanon [et al.] // *Journal of Human Hypertension*. – 2016. – V. 30. – P. 18-23.
358. Infections, inflammation and the risk of coronary heart disease / M. Roivainen, M. Viik-Kajander, T. Palosuo [et al.] // *Circulation*. – 2000. – Vol.101. – P. 252-257.

359. Inflammatory response and body composition in chronic obstructive pulmonary disease / A.A. Eid [et al.] // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. – 2001. Vol. 164, N 8 (Pt 1). – P. 1414-1418.
360. Insulin resistance, lipoproteins, body fat and hemostasis in nonobese men with angina and a normal or abnormal coronary angiogram / C.J. Ley, J. Swan, I.F. Godsland [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1994. – Vol.23. – P.377-383.
361. Jugdutt, B.I. Ventricular remodeling after infarction and the extracellular collagen matrix: when is enough enough? / B.I. Jugdutt // *Circulation*. – 2003. – Vol.108, № 11. –P. 1395-1403.
362. Kamei, M. New observations on the trafficking and diapedesis of monocytes / M. Kamei, C. Carman // *Curr. Opin. Hematol.* — 2010. — №17. — P. 43-52.
363. Kidd, P. Th1/Th2 balance: the hypothesis, its limitations, and implications for health and disease / P. Kidd // *Altern. Med. Rev.* – 2003. – Vol. 8, N 3. – P. 223-246.
364. Kinlay, S. Endothelial function and coronary artery disease / S. Kinlay, P. Libby, P. Ganz // *Curr. Opin. Lipidol.* – 2001. – 12. – 383–389.
365. Kivimäki, M. Work stress in the etiology of coronary heart disease – a meta-analysis / M. Kivimäki, M. Virtanen, M. Elovainio [et al.] // *Scand. J. Work. Environ Health*. – 2006. – V. 32. – № 6. – P. 431-342.
366. Kornitzer, H. Smoking, coffee and atherosclerosis / H. Kornitzer // *Acta Cardiol.* – 1988. – V. 29. – P.97-106.
367. Koschinsky, M.L. Lipoprotein(a) and atherosclerosis: New perspectives on the mechanism of action of an enigmatic lipoprotein / M.L. Koschinsky // *Current Atherosclerosis Reports*. – 2005. – V. 7. – P. 389–395.
368. Kotyuzhynskaya, S. Specific features of the condition lipid transport system of blood plasma in patients with essential hypertension and type 2 diabetes in atherosclerosis / S. Kotyuzhynskaya, A. Gozhenko, W. Zukow // *Journal of health sciences*. – 2013. – Vol. 5. – P.143-154.

369. Koukkunen, H. C-reactive protein, fibrinogen, interleukin-6 and TNF-alpha in the prognostic classification of unstable angina pectoris / H. Koukkunen, K. Penttila, A Kemppainen [et al.] // *Ann. Med.* – 2001. – V. 33. – P. 37-47.
370. Lack of ventricular remodeling in non-Q-wave myocardial infarction / A.M. Irimpen [et al.] // *Am. Heart J.* – 1996. – Vol. 131. – P. 466-471.
371. Landmesser, U. Endothelial function: a critical determinant in atherosclerosis? / U. Landmesser, B. Hornig B, H. Drexler // *Circulation.* – 2004. – Vol. 109. – P. 27-33.
372. Lee, H.-O. Serial assessment of left ventricular function after myocardial infarction / H.-O. Lee, M.J. Eisenberg, N.B. Schiller // *Am. Heart J.* – 1995. – Vol. 130. – P. 999-1002.
373. Lions, T.J. Glycation and oxydation. A role in the pathogenesis of atherosclerosis / T.J. Lions // *Am. J. Cardiol.* – 1993. – Vol.71. – P.826-831.
374. Loehr, L.R. Heart failure incidence and survival (from the Atherosclerosis Risk in Communities Study) / L.R. Loehr, W.D. Rosamond, P.P. Chang [et al.] *The American Journal of Cardiology.* – 2008. – V. 101. – № 7. – P. 1016-1022.
375. Loscalzo, J. System's biology and personalized medicine: a network approach to human disease / J. Loscalzo // *Proc. Am. Thorac. Soc.* – 2011. – V. 8. – P. 196-198.
376. Low-dose inhaled corticosteroids and the risk of acute myocardial infraction in COPD / L. Huiart, P. Ernst, X. Ranouil, S. Suissa // *Eur. Respir. J.* – 2005. – Vol. 25. – P.634-639.
377. Lung Health Study Research Group. Hospitalizations and mortality in the lung health study / N.R. Anthonisen, J.E. Connett, P.L. Enright, J. Manfreda // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2002. – Vol. 166. – P.333-339.
378. Maclay, J.D. Vascular dysfunction in chonic obstructive pulmonary disease / J.D. Maclay, D.A. McAllister, N.L. Mills [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2009. – V. 180. – № 6. – P. 513-520.



379. Mahmarian, J.J. Silent myocardial ischemia in patients with coronary artery disease. Possible links with diastolic left ventricular dysfunction / J.J. Mahmarian, C.M. Pratt // *Circulation*. – 1990. – Vol. 81. – P. 33-40.
380. Malik, I. Soluble adhesion molecules and prediction of coronary heart disease: a prospective study and meta-analysis / I. Malik, J. Danesh, P. Whincup [et al.] // *Lancet*. – 2001. – Vol. 358. – P. 971–976.
381. Mannino, D.M. Global initiative of Obstructive Lung Disease (GOLD) classification of lung disease and mortality: findings from the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study / D.M. Mannino, D.E. Doherty, A. Sonia Buist // *Respir. Med.* – 2006. – V. 100. – № 1. – P. 115-122.
382. Marcucci, R. Markers of hypercoagulability and inflammation predict mortality in patients with heart failure / R. Marcucci // *Thromb. Haemost.* – 2006. – V. 33. – № 4. – P. 1017-1022.
383. Marcucci, R. Tissue factor and homocysteine levels in ischemic heart disease are associated with angiographically documented clinical recurrences after coronary angioplasty / R. Marcucci, D. Prisco, T. Brunelli [et al.] // *Thromb Haemost.* – 2000. – Vol. – 83. – P. 826–832.
384. Mather, K. Insulin action in the vasculature: physiology and pathophysiology / K. Mather, T.J. Anderson, S. Verma // *J. Vasc. Res.* – 2001. – V. 38. – P. 415–422.
385. Mechanisms of endothelial dysfunction: clinical significance and preventive non-pharmacological therapeutic strategies / S. Taddei, L. Ghiadoni, A. Viridis [et al.] // *Curr. Pharm. Des.* – 2003. – №3. – 9. – P. 2385–2402.
386. Meo, S.A. Effect of cement dust exposure on phagocytic function of polymorphonuclear neutrophils in cement mill workers / S.A. Meo, S. Rasheed, M.M. Khan // *Int. J. Occupat. Med. Environ. Health.* – 2008. – V. 21. – P. 133-139.
387. Miller, J. Comorbidity, systemic inflammation and outcomes in the ECLIPSE cohort / J. Miller, L.D. Edwards, A. Agustí // *Respiratory Medicine*. – 2013. – V. 107. – №9. – 1376-1384.

388. Momiyama, Y. Associations between plasma C-reactiv protein levels and the severities of coronary and aortic atherosclerosis / Y. Momiyama // *J. of Atherosclerosis and Thrombosis*. – 2010. – Vol. 17. – № 5. – P. 460-467.
389. Moraes T.J. Neutrophil granule contents in the pathogenesis of lung injury / T.J. Moraes, J.H. Zurawska, G.P. Downey // *Curr. Opin. Hematol.* – 2006. – Vol. 13, N 1. – P. 21-27.
390. Mudai, M. Endothelial dysfunction: the early predictor of atherosclerosis/ M. Mudai, A. Genis, A. Lochner, H. Strijdom // *Cardiovasc. J. Afr.* – 2012. – V. 23. – № 4. – P. 222-231.
391. Non-invasive evaluation of pulmonary hypertension by a pulsed Doppler technique / A. Kitabatake [et al.] // *Circulation* –1983. – Vol. 68. – P.302-309.
392. Oliveira, G.H. Novel serologic markers of cardiovascular risk / G.H. Oliveira // *Current Atherosclerosis Reports*. – 2005. – V. 7. – P. 148–154.
393. Optimal determination of right ventricular filling dynamics in systemic hypertension / A. Cittadini [et al.] // *Am. Heart. J.* – 1995. – Vol. 130, № 5. – P. 149-155.
394. Pant, S. Inlammationand atherosclerosis – revisited / S. Pant, A. Deshmukh, G. Gurumurthy // *Journal of Cardiovascular Pharmacology and therapeutics*. – 2014. – №2 (19). – P. 170-178.
395. Pernis, B. Silica and the immune system / B. Pernis // *Acta Biomed.* – 2005. – Vol. 76, Suppl. 2. – P. 38-44.
396. Perticone, F. Endothelial dysfunction predicts regression of hypertensive cardiac mass / F. Perticone, R. Maio, M. Perticone [et al.] // *International Journal of Cardiology*. 2013. – Vol. 167 – № 4. – P. 1188–1192.
397. Perticone, F. Prognostic significanceof endothelial dysfunction in hypertensive patients / F. Perticone, R. Ceravolo, A. Pujia [et al.] // *Circulation*. – 2001. – V. 104.– P. 191–196.

398. Pfeffer, M.A. Ventricular remodeling after myocardial infarction: experimental observation and clinical implications / M.A. Pfeffer, E. Braunwald // *Circulation*. – 1990. – Vol. 81. – P. 1161-1172.
399. Raieian-Kopaei, M. Atherosclerosis: process, indicators, risk factors and new hopes / M. Raieian-Kopaei, M. Setorki, M. Douidi [et al.] // *International Journal of Preventive Medicine*. – 2014. – №8 (5). – P. 927-946.
400. Reaven, G.M. Insulin resistance and compensatory hyperinsulinemia: role in hypertension, dyslipidemia and coronary heart disease / G.M. Reaven // *Am. Heart. J.* – 1991. – V. 121. – P.1283-1288.
401. Regression of CAD as a result of intensive lipid-lowering therapy in men with high levels of apolipoprotein B / G. Brown [et al.] // *New England J. of Med.* – 1990. – Vol.323. – P.1289-1298.
402. Relation of hemodynamic load to left ventricular hypertrophy and performance in hypertension / R. B. Devereux [et al.] // *Am. J. Cardiol.* – 1983. – Vol. 51. – P. 171-176.
403. Ridker, P.M. Soluble P-selectin and the risk of future cardiovascular events / J.E. Buring, N. Rifai // *Circulation*. – 2001. – V. 103. – P. 491-495.
404. Right ventricular diastolic dysfunction in arterial systemic hypertension: analysis by pulsed tissue Doppler / S. Cicalia [et al.] // *Eur. J. Echocardiogr.* – 2002. – Vol. 3, № 2. – P. 135-142.
405. Right ventricular function in systemic hypertension / W. Myslinski [et al.] // *J. Human Hypertension*. – 1998. – Vol. 12, № 3. – P. 149-155.
406. Rosenfeld, M. Pathogens and atherosclerosis: update on the potential contribution of multiple infectious organisms to the pathogenesis of atherosclerosis / M. Rosenfeld, L. Campbell // *Thromb Haemost.* – 2011. – № 106. – P. 858-867.
407. Ross, R. Atherosclerosis – an inflammatory disease / R. Ross // *N. Engl. J. Med.* – 1999. – Vol. 340. – № 2. – P. 115–126.

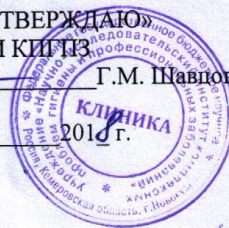
408. Rubbo, H. Interactions of nitric oxide and peroxynitrite with low-density lipoprotein / H. Rubbo, A. Trostchansky, H. Botti [et al.] // *Biol. Chem.* – 2002. – V. 383. – P. 547-552.
409. Saladini, F. Effects of smoking on central blood pressure and pressure amplification in hypertension of the young / F. Saladini, E. Benetti, C. Fania [et al.] // *Vascular Medicine.* – 2016. – V. 21. – №5. – P. 422-428.
410. Sánchez-Chaparro, M.A., Ibermutuamur Cardiovascular Risk Assessment (ICARIA) Study Group. Occupation-related differences in the prevalence of metabolic syndrome / M.A. Sánchez-Chaparro, E. Calvo-Bonacho, A. González-Quintela [et al.]. *Diabetes Care.* 2008;31(9):1884-1885.
411. Santamore, W. P. Ventricular interdependence: significant left ventricular contributions to right ventricular systolic function / W.P. Santamore, L.J. Dell'Italia // *Progr. Cardiovasc. Dis.* – 1998. – Vol. 40. – P. 289-308.
412. Schachinger, V. Prognostic impact of coronary vasodilator dysfunction on adverse long-term outcome of coronary heart disease / V. Schachinger, M.B. Britten, A.M. Zeiher // *Circulation.* – 2000. – V. 101. – P. 1899–1906.
413. Schulze, P.C. Oxidative stress and atherosclerosis / P.C. Schulze, R.T. Lee // *Current Atherosclerosis Reports.* – 2005. – Vol. 7. – P. 242–248.
414. Selected major risk factors and global and regional burden of disease / M. Ezzati, A.D. Lopez, A. Rodgers [et al.] // *Lancet.* – 2002. – Vol. 360. – P. 1347-1360.
415. Selwaness, M. Carotid Atherosclerotic Plaque Characteristics on Magnetic Resonance Imaging Relate With History of Stroke and Coronary Heart Disease / M. Selwaness, D. Bos, Q. van den Bouwhuijsen // *Stroke.* – 2016. – V. 47. – № 6. – P. 1542-1547.
416. Shortening of Doppler-derived deceleration time of early diastolic transmitral flow in the presence of pulmonary hypertension through ventricular interaction / N. Nagaya [et al.] // *Amer. J. Cardiol.* – 1997. – Vol. 79, № 11. – P. 1502-1506.

417. Simkhovich, B.Z. Air pollution and cardiovascular injury epidemiology, toxicology, and mechanisms / B.Z. Simkhovich, M.T. Kleinman, R.A. Kloner // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2008. – V. 52. – №9. – P. 719-726.
418. Sin, D.D. Why are patients with chronic obstructive pulmonary disease at increased risk of cardiovascular diseases? The potential role of systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease / D.D. Sin, S.F. Man // *Circulation.* – 2003. – Vol.107. – P. 1514-1519.
419. Smoking induces insulin resistance: a potential link with the insulin resistance syndrome / S. Attvall, J. Fowelin, I. Lager, U. Smith // *J. Int. Med.* – 1993. – Vol.233. – P. 327–332.
420. Sobenin, I.A. Mitochondrial mutations in atherosclerosis: new solutions in research and possible clinical applications / I.A. Sobenin, D.A. Chistiakov, Y.V. Bobryshev [et al.] // *Curr Pharm Des.* – 2013. – V.19. – P. 5942-5953.
421. Sowers, J.R. Hypertension, angiotensin II, and oxidative stress / J.R. Sowers // *N. Engl J. Med.* - 2002. – V. 346. – P. 1999–2001.
422. Steinberg, D. Oxidative modification of LDL and atherogenesis / D. Steinberg // *Circulation.* – 1997. – Vol.95. – P. 1062-1071.
423. Systolic ventricular interaction in normal and diseased explanted human hearts / J.P. Slater [et al.] // *J. Thorac Cardiovasc Surg.* – 1997. – Vol. 113. – P. 1091-1099.
424. Taddei, S. Pathogenetic factors in hypertension. Endothelial factors / S. Taddei, A. Salvetti // *Clin. Exp. Hypertens.* – 1996. – Vol. 8. – P. 323-335.
425. Tawakol, A. Hyperhomocysteinemia is associated with impaired endothelium-dependant vasodilatation in humans / A. Tawakol, T. Omland, M. Gerhard [et al.] // *Circulation*, 1997. Vol. 95. P. 1119–1121.
426. Teerlink, J.R. Endothelins: Pathophysiology and treatment implications in chronic heart failure / J.R. Teerlink // *Current Heart Failure Reports.* – 2005. – V. 2. – P. 191–197.

427. Thomsen, M. Inflammatory biomarkers and comorbidities in chronic obstructive pulmonary disease / M. Thomsen, M. Dahl, P. Lange [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2012. – V.186. – №10. – P.982–988.
428. Thun, M.J. 50-Year Trends in Smoking-Related Mortality in the United States / M.J. Thun, B.D. Carter, D. Feskanich [et al.] // *New. Engl. J. Med.* 2013. – V. – 368.– P. 351-364.
429. Torén, K. The association between job strain and atrial fibrillation in Swedish men / K. Torén, L. Schiöler, M. Söderberg [et al.] // *Occup Environ Med.* – 2015. – V. 72. – №3. – P. 177-180.
430. Vanhoutte, P.M. Endothelial dysfunction in hypertension / P.M. Vanhoutte // *J. Hypertens.* – 1996. – Vol. 14. – P. 83-93.
431. Verma, S. Fundamentals of endothelial function for the clinical cardiologist / S. Verma, T.J. Anderson // *Circulation.* – 2002. – V. – 105. – P. 546–549.
432. Versari, D. Endothelial dysfunction as a target for prevention of cardiovascular disease / D. Versari, E. Daghini, A. Viridis [et al.] // *Diabetes Care.* –2009. – № 32.–P.5314–5321.
433. Weidmann, P. Pathogenesis and treatment of hypertension associated with diabetes mellitus / P. Weidmann, L.M. Boehlen, M. de Courten // *Am. Heart J.* – 1993. – Vol.125. – P.1498-1513.
434. Wells, C.E. Metabolic syndrome and diabetes mellitus in COPD / COPD and Comorbidity / C.E. Wells, EH. Baker // *European Respiratory Society, Sheffield.* 2013. P.117–134.
435. Woof, J.M. The function of immunoglobulin A in immunity / J.M. Woof, M.A. Kerr // *J. Pathol.* – 2006. – Vol. 208, №2. – P. 270-282.
436. Yu, E. Mitochondria in vascular disease / E. Yu, J. Mercer, M. Bennett // *Cardiovasc Res.* – 2012. – V. 95. – P. 173-182.

**Акты внедрения результатов исследований  
в практическую деятельность**

«УТВЕРЖДАЮ»  
Главный врач НИИ КППЗ  
*Шавцова*  
Г.М. Шавцова  
« 19 » 12  
2014 г.



**АКТ**  
**внедрения в практику отделения функциональной и ультразвуковой диагностики и профпатологического отделения № 1 клиники НИИ КППЗ результатов диссертационного исследования Панева Николая Ивановича на тему «Атеросклероз у шахтеров с пылевой патологией легких (клинико-патогенетические особенности, факторы риска, прогнозирование)»**

Мы, нижеподписавшиеся, комиссия в составе председателя – начальника отдела по клинико-экспертной работе НИИ КППЗ, к.м.н. О.В. Матвеевой, членов комиссии: заведующей отделением функциональной и ультразвуковой диагностики к.м.н. О.Ю. Коротенко, заведующей профпатологическим отделением № 1 Е.А. Семеновой, удостоверяем, что результаты диссертационного исследования Панева Николая Ивановича на тему «Атеросклероз у шахтеров с пылевой патологией легких (клинико-патогенетические особенности, факторы риска, прогнозирование)» используются в практической работе отделения функциональной и ультразвуковой диагностики и профпатологического отделения № 1.

Разработанный Паневым Н.И. способ ранней диагностики диастолической дисфункции правого желудочка с использованием нагрузочной антиортостатической пробы у шахтеров при сочетании пылевой патологии легких с ИБС и артериальной гипертензией позволяет прогнозировать течение сочетанных заболеваний и выявлять ранние признаки правожелудочковой сердечной недостаточности для своевременного проведения лечебно-профилактических мероприятий.

Председатель:

Начальник отдела по клинико-экспертной работе НИИ КППЗ к.м.н.

О.В. Матвеева

Члены комиссии:

Заведующая отделением функциональной и ультразвуковой диагностики, к.м.н.

О.Ю. Коротенко

Заведующая профпатологическим отделением № 1

Е.А. Семенова



«УТВЕРЖДАЮ»

Главный врач НИИ КППГЗ



Г.М. Шавцова

« 17 »

2019 г.



АКТ

**внедрения в практику профпатологического отделения № 1 и научно-консультативного отделений клиники НИИ КППГЗ результатов диссертационного исследования Панева Николая Ивановича на тему «Атеросклероз у шахтеров с пылевой патологией легких (клинико-патогенетические особенности, факторы риска, прогнозирование)»**

Мы, нижеподписавшиеся, комиссия в составе председателя – начальника отдела по клинико-экспертной работе НИИ КППГЗ, к.м.н. О.В. Матвеевой, членов комиссии: заведующей профпатологическим отделением № 1 Е.А. Семеновой, заведующей научно-консультативным отделением С.В. Ердеевой, удостоверяем, что результаты диссертационного исследования Панева Николая Ивановича на тему «Атеросклероз у шахтеров с пылевой патологией легких (клинико-патогенетические особенности, факторы риска, прогнозирование)» используются в практической работе профпатологического отделения № 1 и научно-консультативного отделений клиники НИИ КППГЗ

Разработанная Паневым Н.И. персонализированная система прогнозирования вероятности развития атеросклероза позволяет быстро и с незначительными материальными затратами выделить группу лиц с высоким риском развития атеросклероза с поражением коронарных, экстракраниальных и периферических артерий у шахтеров с пылевой патологией легких для своевременного проведения профилактических мероприятий. Предложенная прогностическая система включена в программу комплексного обследования работников угольных шахт с патологией органов дыхания.

Председатель:

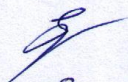
Начальник отдела по клинико-экспертной работе НИИ КППГЗ к.м.н.



О.В. Матвеева

Члены комиссии:

Заведующая научно-консультативным отделом



С.В. Ердеева

Заведующая профпатологическим отделением № 1



Е.А. Семенова



УТВЕРЖДАЮ

Директор НГИУВ – филиала ФГБОУ  
ДПО РМАНПО Минздрава России,  
д.м.н., профессор

*А.В. Колбаско*  
А.В. Колбаско

02 2019 г.

**АКТ**

**внедрения в учебный процесс кафедры терапии Новокузнецкого государственного института усовершенствования врачей - филиала федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации результатов диссертационного исследования Панева Николая Ивановича на тему «Атеросклероз у шахтеров с пылевой патологией легких (клинико-патогенетические особенности, факторы риска, прогнозирование)»**

Мы, нижеподписавшиеся, комиссия в составе председателя – заместителя директора по учебной работе НГИУВ – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России д.м.н., доцента С.Л. Кана, членов комиссии – доцента кафедры терапии, к.м.н., доцента Коваленко В.М., доцента кафедры терапии, к.м.н., доцента Корякина А.М., удостоверяем, что результаты диссертационного исследования Панева Николая Ивановича на тему «Атеросклероз у шахтеров с пылевой патологией легких (клинико-патогенетические особенности, факторы риска, прогнозирование)» используются в учебном процессе кафедры терапии НГИУВ – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России.

Разработанная Паневым Н.И. персонифицированная система прогнозирования вероятности развития атеросклероза позволяет быстро и с незначительными материальными затратами выделить группу лиц с высоким риском развития атеросклероза с поражением коронарных, экстракраниальных и периферических артерий у шахтеров с пылевой патологией легких для своевременного проведения профилактических мероприятий и усовершенствования комплекса мероприятий первичной профилактики атеросклероза у работников угольных шахт.

Председатель:

Заместитель директора по учебной работе  
НГИУВ – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО  
Минздрава России д.м.н., доцент

*С.Л. Кан*

С.Л. Кан

Члены комиссии:

Доцент кафедры терапии  
НГИУВ – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО  
Минздрава России  
к.м.н., доцент

*В.М. Коваленко*

В.М. Коваленко

Доцент кафедры терапии  
НГИУВ – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО  
Минздрава России  
к.м.н., доцент

*А.М. Корякин*

А.М. Корякин

Подпись(и)  
*Кан С.Л.*  
*Коваленко В.М.*  
*Корякин А.М.*  
Начальник отдела кадров



*Е. Торчунакова*

«УТВЕРЖДАЮ»

Зам. главного врача по лечебной части МБ ЛПУ  
ГКБ №2 Святого великомученика Георгия  
Победоносца

Н.Н. Володина

« 28 » октября 2016 г.

**АКТ**

**внедрения в практику ГКБ №2**

медицинской технологии, разработанной Н.И. Паневым, О.Ю. Коротенко, В.В. Захаренковым, С.Н. Филимоновым, Ф.А. Лузиной, Р.Н. Паневым, Н.А. Евсеевой  
«Клинико-генетическая диагностика предрасположенности к развитию дыхательной недостаточности и вторичной легочной гипертензии при хроническом пылевом бронхите»

Мы, нижеподписавшиеся, комиссия в составе председателя – заведующей отделением функциональной диагностики МБ ЛПУ ГКБ №2, к.м.н. Шацких Н.А., членов комиссии: заведующей терапевтическим отделением, к.м.н. Дадыка И.В., врачом кардиологом и врачом функциональной диагностики Карепановой Г.А., удостоверяем, что разработанная Н.И. Паневым, О.Ю. Коротенко, В.В. Захаренковым, С.Н. Филимоновым, Ф.А. Лузиной, Р.Н. Паневым, Н.А. Евсеевой медицинская технология «Клинико-генетическая диагностика предрасположенности к развитию дыхательной недостаточности и вторичной легочной гипертензии при хроническом пылевом бронхите» внедрена в практику отделений ГКБ №2 с 28 октября 2016 г.

С помощью предложенной медицинской технологии можно быстро и с незначительными материальными затратами выделить группу лиц с хроническим пылевым бронхитом с высоким риском развития дыхательной недостаточности и вторичной легочной гипертензии для своевременного проведения лечебно-профилактических мероприятий.

Председатель:

Заведующая  
функциональным отделением, к.м.н.

Н.А. Шацких

Члены комиссии:

Заведующая терапевтическим отделением, к.м.н.

И.В. Дадыка

Врач кардиолог, врач функциональной диагностики

Г.А. Карепанова

«УТВЕРЖДАЮ»  
Заведующая Консультативно-диагностическим  
центром ГБУЗ КО «Междуреченская городская  
больница»  
\_\_\_\_\_ Г.В. Морозова  
« 22 » января 2019 г.

**АКТ**  
**внедрения в практику Консультативно-диагностического центра**  
**ГБУЗ КО «Междуреченская городская больница»**  
результатов диссертационного исследования Панева Николая Ивановича на тему  
«Атеросклероз у шахтеров с пылевой патологией легких (клинико-патогенетические  
особенности, факторы риска, прогнозирование)

Мы, нижеподписавшиеся, комиссия в составе председателя – заведующей отделением функциональной диагностики Р.А. Зинуровой, членов комиссии: заведующей отделением общей врачебной практики О.В. Красносельской, врачом функциональной диагностики Н.В. Брындиной, удостоверяем, что результаты диссертационного исследования Панева Николая Ивановича на тему «Атеросклероз у шахтеров с пылевой патологией легких (клинико-патогенетические особенности, факторы риска, прогнозирование) внедрена в практику Консультативно-диагностического центра ГБУЗ КО «Междуреченская городская больница» с 22 января 2019 г.

Разработанный Паневым Н.И. способ ранней диагностики диастолической дисфункции правого желудочка с использованием нагрузочной антиортостатической пробы у шахтеров при сочетании пылевой патологии легких с ИБС и артериальной гипертензией позволяет выявлять ранние признаки правожелудочковой сердечной недостаточности для своевременного проведения лечебно-профилактических мероприятий. Предложенная методика включена в программу комплексного обследования работников угольной промышленности.

Председатель:

Заведующая отделением  
функциональной диагностики

Р.А. Зинурова

Члены комиссии:

Заведующая отделением  
общей врачебной практики № 1

О.В. Красносельская

Врач функциональной диагностики

Н.В. Брындина

**«УТВЕРЖДАЮ»**  
Заведующая Консультативно-диагностическим  
центром ГБУЗ КО «Междуреченская городская  
больница»

Г.В. Морозова

« 28 » октября 2017 г.

**АКТ**

**внедрения в практику Консультативно-диагностического центра ГБУЗ КО  
«Междуреченская городская больница»**

медицинской технологии, разработанной Паневым Н.И., Филимоновым С.Н., Коротенко  
О.Ю., Паневым Р.Н., Евсеевой Н.А., Паневой Н.Я., Лузиной Ф.А., Герасимовой Г.А.,  
Ягнюковой Н.В. «Клинико-генетическая диагностика риска развития ишемической  
болезни сердца у работников угольной промышленности»

Мы, нижеподписавшиеся, комиссия в составе председателя – заведующей отделением функциональной диагностики Коробейниковой М.В., членов комиссии: заведующей отделением общей врачебной практики № 1 Красносельской О.В., врачом функциональной диагностики Брындиной Н.В. удостоверяем, что разработанная Паневым Н.И., Филимоновым С.Н., Коротенко О.Ю., Паневым Р.Н., Евсеевой Н.А., Паневой Н.Я., Лузиной Ф.А., Герасимовой Г.А., Ягнюковой Н.В. медицинская технология «Клинико-генетическая диагностика риска развития ишемической болезни сердца у работников угольной промышленности» внедрена в практику консультативно-диагностического центра с 27 октября 2017 г.

Разработанная авторами медицинская технология позволяет быстро и с незначительными материальными затратами выделить группу лиц с высоким риском развития ишемической болезни сердца у работников угольной промышленности. Это позволяет своевременно назначать и проводить лечебно-профилактические мероприятия. Предложенная методика включена в программу комплексного обследования работников угольной промышленности.

Председатель:

Заведующая  
функциональным отделением



М.В. Коробейникова

Члены комиссии:

Заведующая отделением общей врачебной практики № 1



О.В. Красносельская

Врач функциональной диагностики



Н.В. Брындина

«УТВЕРЖДАЮ»  
Заведующая профпатологическим отделением  
поликлиники № 1 ГБУЗ КО «Прокопьевская  
городская больница № 4

Л.А. Суворова

« 19 » 2019 г.



### АКТ

внедрения в практику профпатологического отделения  
поликлиники № 1 ГБУЗ КО «Прокопьевская городская больница № 4»  
(г. Прокопьевск)

результатов диссертационного исследования Панева Николая Ивановича на тему  
«Атеросклероз у шахтеров с пылевой патологией легких (клинико-патогенетические  
особенности, факторы риска, прогнозирование)

Мы, нижеподписавшиеся, комиссия в составе председателя – заведующей профпатологическим отделением Суворовой Л.А., членов комиссии – врача-профпатолога Волосниковой Л.П., врача-терапевта Овчинниковой Л.И., удостоверяем, что результаты диссертационного исследования Панева Николая Ивановича на тему «Атеросклероз у шахтеров с пылевой патологией легких (клинико-патогенетические особенности, факторы риска, прогнозирование) используются в практике профпатологического отделения поликлиники № 1 ГБУЗ КО «Прокопьевская городская больница № 4».

Разработанная Паневым Н.И. персонифицированная система прогнозирования вероятности развития атеросклероза позволяет быстро и с незначительными материальными затратами выделить группу лиц с высоким риском развития атеросклероза с поражением коронарных, экстракраниальных и периферических артерий у шахтеров с пылевой патологией легких для своевременного проведения профилактических мероприятий. Предложенная методика включена в программу комплексного обследования работников угольных шахт с пылевой патологией легких.

Председатель:  
Заведующая профпатологическим  
отделением

Суворова Л.А.

Члены комиссии:

Врач-профпатолог

Волосникова Л.П.

Врач-терапевт

Овчинникова Л.И.

«УТВЕРЖДАЮ»

Заведующий Центром профессиональной патологии

ГАУЗКО «Новокузнецкая городская клиническая больница № 1»  
г. Новокузнецк

Е.Б. Гуревич

« 21 »

2015 г.



**АКТ**

**внедрения в практику Центра профессиональной патологии  
ГАУЗ НГКБ № 1 г. Новокузнецка**

результатов диссертационного исследования Панева Николая Ивановича на тему  
«Атеросклероз у шахтеров с пылевой патологией легких (клинико-патогенетические  
особенности, факторы риска, прогнозирование)»

Мы, нижеподписавшиеся, комиссия в составе председателя – заведующего дневным стационаром Сероветниковой Н.В., членов комиссии – заведующего отделением профпатологии Дерябиной Н.Н., врача-профпатолога Лебедевой Е.А., удостоверяем, что результаты диссертационного исследования Панева Николая Ивановича на тему «Атеросклероз у шахтеров с пылевой патологией легких (клинико-патогенетические особенности, факторы риска, прогнозирование)» используются в практике Центра профессиональной патологии ГАУЗ НГКБ № 1.

Разработанная Паневым Н.И. персонифицированная система прогнозирования вероятности развития атеросклероза позволяет быстро и с незначительными материальными затратами выделить группу лиц с высоким риском развития атеросклероза с поражением коронарных, экстракраниальных и периферических артерий у шахтеров с пылевой патологией легких для своевременного проведения профилактических мероприятий. Предложенная методика включена в программу комплексного обследования работников угольных шахт с бронхолегочной патологией.

Председатель:  
Заведующий дневным стационаром

Сероветникова Н.В.

Члены комиссии:  
Заведующий отделением профпатологии

Дерябина Н.Н.

Врач-профпатолог

Лебедева Е.А.