

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«НОВОСИБИРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Камнева Наталья Вадимовна

**ХРОНИЧЕСКАЯ ОБСТРУКТИВНАЯ БОЛЕЗНЬ ЛЕГКИХ И СЕРДЕЧНАЯ
НЕДОСТАТОЧНОСТЬ В УСЛОВИЯХ ВОЗДЕЙСТВИЯ
ПРОМЫШЛЕННЫХ АЭРОЗОЛЕЙ ИЛИ КУРЕНИЯ ТАБАКА**

3.2.4. Медицина труда

3.1.18. Внутренние болезни

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научные руководители:
доктор медицинских наук, профессор
Шпагина Любовь Анатольевна
доктор медицинских наук, доцент
Котова Ольга Сергеевна

Новосибирск – 2021

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.	4
ГЛАВА 1 ХРОНИЧЕСКАЯ ОБСТРУКТИВНАЯ БОЛЕЗНЬ ЛЕГКИХ В СОЧЕТАНИИ С СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ В УСЛОВИЯХ ВОЗДЕЙСТВИЯ ПРОМЫШЛЕННЫХ АЭРОЗОЛЕЙ ИЛИ КУРЕНИЯ ТАБАКА: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.	17
1.1 Общие этиологические факторы хронической обструктивной болезни легких и сердечной недостаточности.	18
1.2 Механизмы коморбидности хронической обструктивной болезни легких и сердечной недостаточности в условиях воздействия промышленных аэрозолей и табакокурения.	28
1.3 Особенности хронической обструктивной болезни легких и сердечной недостаточности в условиях коморбидности и воздействия промышленных аэрозолей или табакокурения.	37
1.4 Сложности диагностики и лечения сердечной недостаточности у больных хронической обструктивной болезнью легких.	42
1.5 Особенности профилактики сочетанной патологии профессиональная хроническая обструктивная болезнь легких и сердечная недостаточность. . .	51
ГЛАВА 2 ГИГИЕНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА УСЛОВИЙ ТРУДА, ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ, КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ. . .	54
2.1 Санитарно-гигиеническая характеристика условий труда больных профессиональной хронической обструктивной болезнью легких	54
2.2 Дизайн исследования, характеристика больных.	69
2.3 Клинические, инструментальные, лабораторные методы исследования. . .	78
2.4 Методы статистического анализа.	82
ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.	85
3.1 Особенности сердечной недостаточности у больных профессиональной хронической обструктивной болезнью легких и в условиях табакокурения. .	85

3.1.1 Частота, структура, клинико-функциональные особенности сердечной недостаточности.	85
3.1.2 Взаимосвязи сердечной недостаточности у больных хронической обструктивной болезнью легких с факторами производственной среды и табакокурением.	95
3.2 Клинико-функциональные особенности профессиональной хронической обструктивной болезни легких и хронической обструктивной болезни легких в условиях курения табака с сердечной недостаточностью.	109
3.3 Молекулярные маркеры профессиональной хронической обструктивной болезни легких и хронической обструктивной болезни легких в условиях курения табака в сочетании с сердечной недостаточностью.	126
3.4 Оптимизация диагностики фенотипа профессиональной хронической обструктивной болезни легких и хронической обструктивной болезни легких в условиях курения табака с сердечной недостаточностью.	139
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.	145
ВЫВОДЫ.	159
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.	161
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.	162
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.	167
СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА.	211

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность избранной темы

Сохранение здоровья населения, увеличение продолжительности жизни и трудового долголетия, снижение профессиональной заболеваемости – стратегические задачи современной медицины [61]. В этой связи важным является эффективный контроль хронических неинфекционных заболеваний и профессиональной патологии бронхолегочной системы.

Одним из наиболее тяжелых респираторных заболеваний является хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ). В связи с высокой распространенностью и неблагоприятным прогнозом ХОБЛ представляет значимую проблему медицины труда и внутренних болезней. По результатам эпидемиологических исследований, prevalence ХОБЛ в мире равняется 11,4 % [188], в России – 15,3 % популяции [141]. Смертность от ХОБЛ составляет 41,9 : 100 000 населения или 5,7 % всех случаев смерти [24, 218]. В условиях пандемии новой коронавирусной инфекции SARS-CoV-2 особое значение имеет тот факт, что ХОБЛ увеличивает риск тяжелого течения и смерти от COVID-19 [164]. Необратимое и прогрессирующее ремоделирование и нарушение функции бронхолегочной системы вследствие ХОБЛ определяет риск потери трудоспособности [86, 191].

Промышленные аэрозоли и курение табака являются доказанными и наиболее распространенными этиологическими факторами ХОБЛ [86, 191].

По данным ВОЗ (Global Burden of Disease Study), добавочный популяционный риск ХОБЛ, обусловленный воздействием профессиональных факторов, равняется 17 % [218]. Условия труда являлись причиной 460 100 смертельных случаев от ХОБЛ в 2016 году [187]. Ущерб от профессиональной ХОБЛ (ПХОБЛ) определяется, в первую очередь, потерей трудовых ресурсов и ассоциирован с экономической безопасностью страны. В связи с профессиональными заболеваниями происходит стойкая утрата трудоспособности наиболее квалифицированных рабочих, имеющих большой стаж, что отрицательно сказывается не только на количестве, но и качестве трудовых

ресурсов. Совершенствование методологических подходов к управлению рисками, современный гигиенический мониторинг, новые инженерные решения позволили снизить профессиональную заболеваемость. Тем не менее ее уровень остается достаточно высоким – по данным Роспотребнадзора в 2018 году этот показатель составил 1,03 : 10 000 работающих [42]. Согласно сообщению Росстата в 2018 году официально признаны инвалидами в связи с профессиональным заболеванием 900 человек или 0,1 : 10 000 населения [24]. Профессиональная патология от воздействия промышленных аэрозолей составляет 15,9 % от всех профзаболеваний – это третий ранг после заболеваний от воздействия физических факторов и перенапряжения. Доля ХОБЛ в структуре профессиональной респираторной патологии составляет 17,5 % заболеваний от воздействия промышленных аэрозолей и 10,5 % – от воздействия химических веществ [42]. Профессиональные заболевания легких могут быть не только непосредственной причиной инвалидизации и смертности, но и связаны с прогрессированием и неблагоприятным течением коморбидных заболеваний, в первую очередь патологии сердечно-сосудистой системы, что было установлено в исследованиях Бухтиярова И. В. и соавт., Кузьминой Л. П. и соавт., Васильевой О. С. и соавт. Авдеев С. Н. и соавт., Чучалин А. Г. и соавт. [5, 13, 19, 25, 34, 55, 54].

Распространенность курения в России, несмотря на снижение с 2013 г., остается очень высокой – 30,5 % [22]. Добавочный популяционный риск ХОБЛ, ассоциированный с курением табака, составляет 46 %, риск смерти от ХОБЛ – 48,5 % [218].

Хроническая обструктивная болезнь легких увеличивает риск сердечной недостаточности в 2,2 раза независимо от традиционных факторов риска [111]. В условиях коморбидности взаимное влияние биомеханизмов двух заболеваний приводит к их взаимному отягощению. Сердечная недостаточность увеличивает риск смерти больных ХОБЛ на 88 % [206], риск госпитализаций по причине ХОБЛ в 3 раза [270]. Хроническая обструктивная болезнь легких увеличивает риск смерти больных сердечной недостаточностью на 31 %, риск госпитализаций – на 33 % [112]. Взаимосвязи ХОБЛ и дисфункции миокарда обусловлены

несколькими биомеханизмами, главным из которых считают воспаление. Уклонение цитокинов и других воспалительных факторов из легочной ткани в системный кровоток, их воздействие на стенку сосудов и миокард, приводит к ремоделированию сосудов, гипертрофии, фиброзу и дисфункции миокарда [18, 28, 73, 83].

Известно, что ХОБЛ – гетерогенное состояние, включающее несколько клинических и патогенетических вариантов с различным прогнозом исходов [230]. В исследованиях Шпагиной Л. А. и соавт., Васильевой О. С. и соавт., Paulin L. M. et al. была установлена взаимосвязь биологических свойств внешних этиологических факторов – промышленных аэрозолей или курения табака, – с биомеханизмами и клинико-функциональными проявлениями ХОБЛ [14, 47, 254]. В связи с этим следует предположить, что отличия системного воспаления могут определять и формирование паттерна коморбидности. Кроме того, ряд компонентов промышленных аэрозолей и табачного дыма обладают кардиотоксичными эффектами, что также может влиять на сердечную недостаточность [6, 69, 44]. Вместе с тем, все еще недостаточно данных о патогенетических и фенотипических особенностях сочетания ХОБЛ и сердечной недостаточности в условиях воздействия промышленных аэрозолей или курения табака. Требуют дальнейшего изучения взаимосвязи клинико-функциональных показателей с гигиеническими характеристиками условий труда и табакокурения. Имеется практическая потребность в разработке новых подходов к диагностике сердечной недостаточности у больных разными фенотипами ХОБЛ.

Таким образом, изучение влияния производственных факторов или табакокурения на вероятность развития, клинические, функциональные особенности, молекулярные механизмы ХОБЛ в сочетании с сердечной недостаточностью является актуальным. Исследование направлено на совершенствование диагностики сердечной недостаточности у больных ПХОБЛ и ХОБЛ вследствие табакокурения, полученные результаты будут способствовать улучшению качества и увеличению продолжительности жизни, снижению риска респираторных вирусных инфекций в этих группах больных.

Степень разработанности темы диссертации

Доказана этиологическая роль промышленных аэрозолей и воздействия табачного дыма в развитии ХОБЛ [92, 136, 139, 248, 249, 250, 252, 255, 334, 336], гетерогенность ПХОБЛ [51, 86, 253, 254] и ХОБЛ курильщиков табака [48, 55, 230, 325]. Показана этиологическая обусловленность фенотипов ПХОБЛ [47, 51, 254]. Влияние производственного этиологического фактора и особенностей курения табака на вероятность развития и фенотип сочетанной формы патологии ПХОБЛ и сердечная недостаточность все еще изучено недостаточно.

Закономерность сочетания ХОБЛ и сердечной недостаточности доказана в общей популяции больных [19, 25, 58, 111, 116, 292]. Описано изменение клинико-функциональных проявлений двух заболеваний в условиях коморбидности [4, 6, 9, 19, 25, 44, 54, 55, 58, 85, 116, 146, 151, 177, 178, 179, 203, 204, 207, 208, 215, 290, 348], особенности исходов заболеваний [91, 95, 106, 111, 112, 117, 199, 206, 287, 291], установлен ряд диагностических и прогностических маркеров [2, 12, 25, 46, 49, 60, 69, 73, 79, 81, 165, 214, 330]. Для профессионального заболевания неизвестны особенности фенотипов ПХОБЛ, сердечной недостаточности в условиях коморбидности. Для ХОБЛ у курильщиков табака недостаточно изучено влияние на фенотип коморбидного состояния интенсивности и продолжительности рецидивов курения.

В клинической практике существуют объективные трудности своевременной диагностики сердечной недостаточности у больных ХОБЛ, обусловленные неспецифичностью и общностью симптомов двух заболеваний, вероятностью вторичной бронхообструкции при сердечной недостаточности [19, 25, 55, 102, 168, 273]. Повышение уровня биомаркера сердечной недостаточности – сывороточного N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) – у больных ХОБЛ может быть ложноположительным из-за легочной гипертензии, часто встречаемой при фенотипах ПХОБЛ [10, 21, 23, 40, 51]. Таким образом, необходимо продолжить научный поиск диагностических маркеров сердечной недостаточности у больных ПХОБЛ и ХОБЛ в условиях курения табака.

Цель исследования

Определить клинико-функциональные и молекулярные особенности хронической обструктивной болезни легких и сердечной недостаточности при их сочетании в условиях воздействия промышленных аэрозолей или курения табака.

Задачи исследования

1. Установить особенности гигиенических рисков развития сочетания хронической обструктивной болезни легких с сердечной недостаточностью в условиях воздействия профессиональных факторов или курения табака.

2. Определить клинико-функциональные особенности сердечной недостаточности и хронической обструктивной болезни легких в условиях воздействия профессиональных факторов или курения табака

3. Исследовать сывороточные концентрации маркеров воспаления и повреждения: легочного хемокина, регулируемого активацией/хемокина лиганда 18 (PARC-CCL18), протеина S-100 β , тропонина I, NT-proBNP, фактора Виллебранда, С-реактивного белка (СРБ), фибриногена, общей лактатдегидрогеназы, – у больных хронической обструктивной болезнью легких профессиональной или в условиях курения табака в сочетании с сердечной недостаточностью.

4. Определить дополнительные диагностические критерии и прогноз декомпенсации сердечной недостаточности у больных хронической обструктивной болезнью легких: профессиональной или в условиях курения табака.

Научная новизна

На основе изучения клинических, функциональных, молекулярных характеристик во взаимосвязи с гигиеническими параметрами условий труда или курения табака доказана принципиальная роль эколого-производственных факторов в формировании особых фенотипов – профессиональная хроническая обструктивная болезнь легких в сочетании с сердечной недостаточностью и хроническая обструктивная болезнь легких у курильщиков табака в сочетании с

сердечной недостаточностью. Установлены ассоциации сердечной недостаточности с гигиеническими факторами, фенотипом и эндотипом ХОБЛ.

Определено, что для ПХОБЛ характерно развитие бивентрикулярной сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса, которая составляет 68,3 % случаев. Для сердечной недостаточности при ХОБЛ вследствие курения табака показана одинаковая доля случаев бивентрикулярной (46,3 %) и преимущественно правожелудочковой (41,3 %) недостаточности, преобладание варианта с сохраненной фракцией выброса (56,0 %) при большей частоте варианта с низкой фракцией выброса левого желудочка (22,0 %).

Установлено, что сердечная недостаточность, коморбидная с ПХОБЛ, отличается высоким функциональным классом, выраженными нарушениями диастолической функции сердца (IVRT в 1,13 раз, индекс миокардиальной функции в 1,28 раза, E / é в 1,2 раза больше, чем при ХОБЛ у курильщиков табака), при неизмененных показателях систолической функции. Сердечная недостаточность, коморбидная с ХОБЛ вследствие курения табака, характеризуется сочетанием диастолической и систолической дисфункции (наименьшие амплитуда систолического смещения плоскости трикуспидального кольца в сторону верхушки правого желудочка, фракция выброса желудочков и продольная деформация левого желудочка). Структурные изменения сердца отличались выраженной гипертрофией левого желудочка.

Методом однофакторной логистической регрессии выявлены взаимосвязи сердечной недостаточности со стажем работы в условиях воздействия органических растворителей, кремнийсодержащей пыли, с превышением предельно допустимых максимальных разовых концентраций толуола, ксилола, кремнийсодержащей пыли, среднесменных концентраций ксилола и пыли диоксида кремния, в меньшей степени – с индексом пачка-лет. При ХОБЛ вследствие курения табака сердечная недостаточность была ассоциирована с продолжительностью курения, рецидивами курения.

Определены характеристики фенотипа ПХОБЛ, ассоциированные с сердечной недостаточностью, – оценка по анкете COPD assessment test (CAT), инспираторная емкость легких, диффузионная способность легких по монооксиду

углерода, дистанция и сатурация по завершению теста шестиминутной ходьбы, снижение дистанции теста шестиминутной ходьбы в течение года, парциальное напряжение кислорода артериальной крови, легочная гипертензия, тревожность и депрессия по шкале HADS. При ХОБЛ вследствие курения табака с сердечной недостаточностью ассоциированы значения объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1), отношение остаточного объема к общей емкости легких (ООЛ / ОЕЛ), обострения ХОБЛ.

Выявлены молекулярные маркеры, ассоциированные с сердечной недостаточностью у больных ПХОБЛ, – сывороточные концентрации хемокин-лиганда 18 (CCL18), тропонина I, протеина S-100 β , фактора Виллебранда. Определено, что данные молекулярные маркеры и ранее известный маркер NT-proBNP взаимосвязаны с параметрами условий труда – стажем работы в условиях воздействия органических растворителей или кремниевой пыли, максимальными разовыми концентрациями ксилола и толуола, кремнийсодержащей пыли, среднесменными концентрациями ксилола и кремнийсодержащей пыли. Показаны взаимосвязи молекулярных маркеров и фенотипических характеристик ПХОБЛ. У больных ХОБЛ вследствие курения табака с сердечной недостаточностью, помимо NT-proBNP, был ассоциирован фактор Виллебранда.

Методом множественной логистической регрессии установлены наиболее значимые признаки сердечной недостаточности у больных ПХОБЛ – стаж работы в условиях воздействия кремниевой пыли более 12 лет, максимальные разовые концентрации ксилола в воздухе рабочей зоны более 450 мг/м³, диффузионная способность легких по монооксиду углерода менее 50 %, сывороточные концентрации CCL18 более 15 нг/мл, протеина S-100 β более 0,25 мкг/мл, NT-proBNP более 510 мкг/мл. У больных ХОБЛ вследствие курения табака такими факторами были, – факт рецидива курения, ООЛ/ОЕЛ более 60 %, сывороточные концентрации фактора Виллебранда более 3,5 ЕД/л, NT-proBNP более 322 мкг/мл.

Определены факторы, ассоциированные с вероятностью декомпенсации сердечной недостаточности с потребностью в госпитализации в течение года. При

ПХОБЛ это стаж работы, контакт с органическими растворителями, концентрация протеина S100 β , сатурация кислорода в покое, при ХОБЛ у курильщиков табака – возраст, число тяжелых обострений в предыдущий год, функциональный класс сердечной недостаточности 3.

Теоретическая и практическая значимость работы

Теоретическая значимость исследования в определении концептуальной роли производственных пылей и газов в формировании особого фенотипа ПХОБЛ в сочетании с сердечной недостаточностью, в выявлении отличий сердечной недостаточности при сочетании с ПХОБЛ и воздействии неблагоприятных производственных факторов или в условиях табакокурения.

Практическая значимость состоит в определении гигиенических факторов риска развития сочетанных форм патологии ПХОБЛ или ХОБЛ в условиях табакокурения и сердечная недостаточность, особенностей сердечной недостаточности у больных ПХОБЛ или ХОБЛ у курильщиков табака, фенотипических характеристик ПХОБЛ и ХОБЛ у курящих, взаимосвязанных с сердечной недостаточностью. Выявлены факторы, ассоциированные с сердечной недостаточностью у больных ПХОБЛ, – стаж работы в условиях воздействия кремниевой пыли более 12 лет, максимальные разовые концентрации ксилола в воздухе рабочей зоны более 450 мг/м³, диффузионная способность легких по монооксиду углерода менее 50 %, сывороточные концентрации CCL18 более 15 нг/мл, протеина S-100 β более 0,25 мкг/мл. У больных ХОБЛ в условиях табакокурения – факт рецидива курения, ООЛ / ОЕЛ более 60 %, сывороточные концентрации фактора Виллебранда более 3,5 ЕД/л.

Определены факторы, ассоциированные с вероятностью декомпенсации сердечной недостаточности с госпитализацией в течение года. При ПХОБЛ это стаж работы, контакт с органическими растворителями, концентрация протеина S100 β , сатурация кислорода в покое, при ХОБЛ у курильщиков табака – возраст, число тяжелых обострений в предыдущий год, функциональный класс сердечной недостаточности 3.

Методология и методы диссертационного исследования

Основой методологии диссертационного исследования является системный подход. На модели промышленных аэрозолей исследованы отдельные элементы и взаимосвязи в системе ПХОБЛ – сердечная недостаточность – производственная среда. Изучены отдельные элементы и взаимосвязи в системе ХОБЛ – сердечная недостаточность – воздействие табачного дыма при курении. Методологические принципы исследования согласуются с работами отечественных и зарубежных авторов в области изучения профессиональных и экологически обусловленных заболеваний. Для достижения цели исследования и поставленных задач было проведено клинико-гигиеническое исследование с применением комплекса клинических, функциональных, лабораторных методов.

Положения, выносимые на защиту

1. Профессиональная хроническая обструктивная болезнь легких в сочетании с сердечной недостаточностью характеризуется бивентрикулярным вариантом с сохраненной фракцией выброса (68,3 %), преобладанием диастолической дисфункции, снижением инспираторной емкости, диффузионной способности легких по монооксиду углерода, сатурации кислорода по завершению теста 6-минутной ходьбы, дистанции теста 6-минутной ходьбы за год, повышением давления в легочной артерии, тревожности и депрессии.

2. Хроническая обструктивная болезнь легких в условиях курения табака в сочетании с сердечной недостаточностью отличается бивентрикулярной (46,3 %) и преимущественно правожелудочковой недостаточностью (41,3 %), тяжестью систолической дисфункции в сравнении с профессиональной хронической обструктивной болезнью легких, выраженностью гипертрофии левого желудочка, тяжестью и прогрессированием бронхообструкции, увеличением функциональной емкости легких и отношения остаточного объема к общей емкости легких, частыми обострениями хронической обструктивной болезнью легких.

3. Факторами, ассоциированными с сердечной недостаточностью у больных профессиональной хронической обструктивной болезнью легких,

являются стаж работы в условиях воздействия кремниевой пыли более 12 лет, максимальные разовые концентрации ксилола в воздухе рабочей зоны более 450 мг/м³, диффузионная способность легких по монооксиду углерода менее 50 %, сывороточные концентрации CCL18 более 15 нг/мл, протеина S-100β более 0,25 мкг/мл. Факторами, ассоциированными с сердечной недостаточностью у больных хронической обструктивной болезнью легких в условиях курения табака, являются факт рецидива курения, ООЛ / ОЕЛ более 60 %, сывороточные концентрации фактора Виллебранда более 3,5 ЕД/л.

4. Прогностическими факторами декомпенсации сердечной недостаточности с госпитализацией при профессиональной хронической обструктивной болезни легких с сердечной недостаточностью являются стаж работы, контакт с ароматическими углеводородами, концентрация протеина S100β, сатурация кислорода в покое; при хронической обструктивной болезни легких в условиях табакокурения с сердечной недостаточностью – возраст, число тяжелых обострений в предыдущий год, функциональный класс сердечной недостаточности 3.

Степень достоверности

Достоверность полученных результатов подтверждается достаточным объемом выборки (115 больных профессиональной ХОБЛ, 115 больных ХОБЛ вследствие табакокурения, 115 условно здоровых лиц группы контроля), использованием современных гигиенических, клинических, лабораторных, инструментальных методов, современным и соответствующим цели и задачам исследования статистическим анализом, личным участием автора на всех этапах исследования.

Апробация работы

Результаты диссертационного исследования были доложены и обсуждены на: 15-м Российском Национальном Конгрессе с международным участием «Профессия и здоровье» (Самара, 2019); Российском национальном конгрессе кардиологов (Екатеринбург, 2019); 19-м Национальном конгрессе по болезням

органов дыхания (с международным участием) (Москва, 2019); 14-м Национальном конгрессе терапевтов (Москва, 2019); Всероссийской научно-практической онлайн конференции «Профилактика сердечно-сосудистых и респираторных заболеваний» (Новосибирск, 2020); 7-м Съезде терапевтов Сибири (Новосибирск, онлайн, 2020); ATS International Conference (Online, 2020); European Respiratory Society Annual Congress (Online, 2020); European Society of Cardiology (Online, 2020).

Диссертационная работа апробирована на совместном заседании проблемных комиссий «Экология, экологическая медицина/медицина труда» и «Актуальные проблемы профилактики, диагностики и лечения внутренних болезней» ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (Новосибирск, 2021).

Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательской работы ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России в рамках темы «Клинико-морфологические и молекулярно-биологические основы диагностики и лечения заболеваний внутренних органов и коморбидных состояний у взрослых и детей», номер государственной регистрации АААА-А 19-119070390017-8.

Внедрение результатов исследования

Основные результаты, выводы и положения работы включены в программы преподавания дисциплин специалитета «профессиональные болезни», «факультетская терапия, профессиональные болезни», «госпитальная терапия», программы профессиональной переподготовки и повышения квалификации врачей по специальности «профпатология» ФГБОУ ВО НГМУ. Результаты исследования внедрены в лечебно-диагностический процесс поликлинического отделения, отделения профессиональной патологии ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 2», используются в работе ФБУН Новосибирский НИИ гигиены» Роспотребнадзора.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 8 научных работ, в том числе 6 статей в научных журналах и изданиях, которые включены в перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук, из них 4 статьи в журналах, входящих в международную реферативную базу данных и систем цитирования (Scopus).

Объем и структура работы

Диссертация изложена на 211 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, характеристики материала и методов, главы собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы и списка иллюстративного материала. Список литературы представлен 350 источниками, из которых 274 в зарубежных изданиях. Полученные результаты иллюстрированы с помощью 31 таблицы и 5 рисунков.

Личный вклад автора

Личный вклад автора заключается в сборе, обработке и анализе всех данных исследования. Доля участия соискателя в разработке дизайна и протокола исследования – 100 %, выполнении исследований – 90 %, обработке и анализе результатов – 100 %. Совместно проведены специальные исследования: твердофазный иммуноферментный анализ «сэндвич»-типа, стандартный УФ кинетический метод биохимического анализа крови, исследование газового состава артериальной крови в лаборатории на базе ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 2» (заведующий клинико-диагностической лабораторией С. С. Федь), эхокардиография с цветовым доплером, тканевым доплером в отделении функциональной диагностики ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 2» (заведующий отделением функциональной диагностики С. А. Петрунникова).

Работа выполнена в ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный

медицинский университет» Минздрава России на кафедре госпитальной терапии и медицинской реабилитации на базе отделения профессиональной патологии и поликлинического отделения ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 2» г. Новосибирска.

Автор выражает благодарность научным руководителям д-ру мед. наук, профессору, Заслуженному врачу РФ Шпагиной Л. А. и д-ру мед. наук, доценту Котовой О. С.; заведующему отделением профпатологии ГБУЗ НСО ГКБ № 2, канд. мед. наук. Кузнецовой Г. В.; заведующему поликлиникой ГБУЗ НСО ГКБ № 2, д-ру мед. наук Кармановской С. А., заведующему клинико-диагностической лабораторией Федь С. С.

ГЛАВА 1 ХРОНИЧЕСКАЯ ОБСТРУКТИВНАЯ БОЛЕЗНЬ ЛЕГКИХ В СОЧЕТАНИИ С СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ В УСЛОВИЯХ ВОЗДЕЙСТВИЯ ПРОМЫШЛЕННЫХ АЭРОЗОЛЕЙ ИЛИ КУРЕНИЯ ТАБАКА: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Хроническая обструктивная болезнь легких – гетерогенное состояние. Понимание фенотипов и эндотипов открывает возможности полноценного внедрения прецизионного подхода в практику ведения ХОБЛ. Индивидуализация терапии позволит улучшить исходы за счет прогнозирования эффективности вмешательств [63, 76, 230].

Случаи ХОБЛ, развившиеся в условиях воздействия промышленных аэрозолей или табакокурения различаются механизмами воспаления, функцией легких, частотой обострений легочной гипертензии, тяжестью симптомов и рассматриваются как разные фенотипы [3, 14, 46, 59, 60, 253, 254, 328]. Кроме того, для ХОБЛ характерно сочетание с другими заболеваниями. Как минимум одно коморбидное состояние имеют 89,1 % больных, пять и более – 23,1 %. Наиболее часто ХОБЛ сочетается с патологией сердечно-сосудистой системы – у 58,3 % больных [19, 116], по другим данным – у 81,8 % [230]. Частота сердечной недостаточности у больных ХОБЛ по результатам разных исследований варьирует от 7,2 % до 30,6 %, при распространенности в общей популяции 6,4–9,4 %. [4, 19, 111, 116, 230]. Различие частот с общей популяцией свидетельствует о закономерности развития коморбидности. Различие частот сердечной недостаточности в разных когортах ХОБЛ может быть обусловлено фенотипами бронхолегочной патологии. Известно, что риск сердечной недостаточности выше при частых обострениях [3, 25, 116, 230]. Таким образом, представляют интерес особенности формирования коморбидности с сердечной недостаточностью при разных фенотипах ХОБЛ – профессиональной или в условиях табакокурения.

1.1 Общие этиологические факторы хронической обструктивной болезни легких и сердечной недостаточности

Профессиональная ХОБЛ – полиэтиологическое состояние. Любой компонент промышленного аэрозоля, обладающий повреждающим или раздражающим действием, может быть причиной развития ПХОБЛ. Больше риск при воздействии веществ с высокой иммуногенностью – кремнийсодержащей и органической пыли, ароматических углеводородов, минеральных масел [248, 250, 268].

Риску развития ПХОБЛ подвержены работающие на предприятиях следующих производств: добыча полезных ископаемых (ОШ 2,04; 95 % ДИ 1,05–3,97) [35, 100, 138, 139], производство машин и оборудования (ОШ 1,66; 95 % ДИ 1,20–2,30) [100], строительство и производство строительных материалов (ОШ 1,64; 95 % ДИ 1,26–2,13) [7, 92, 100, 315], металлургическое производство [35, 38, 52, 64, 256], сельское хозяйство, производство пищевых продуктов (отношение частот 1,46; 95 % ДИ 1,11–1,93) [35, 137, 197, 272, 336], обработка древесины и производство изделий из дерева (отношение частот 1,32; 95 % ДИ 1,04–1,68) [35], железнодорожный транспорт [33], производство химических веществ и химических продуктов [308, 336].

Большинство исследований, доказавших профессиональный генез ХОБЛ, не дифференцировали промышленные аэрозоли по их составу и определяли изучаемый этиологический фактор как «пары, газы, пыли, дымы (VDGF)». Так по результатам исследования SCAPIS Pilot (The Swedish CARDioPulmonary BioImage Study), включавшем 1 050 участников в возрасте 50–64 года, экспозиция VDGF увеличивала риск развития ХОБЛ в 2,7 раза, ОШ 2,7; 95 % ДИ 1,4–51. Популяционная атрибутивная фракция (соответствует понятию этиологическая доля) равнялась 37 % [252]. По данным Würtz E. T. et al. относительный риск ХОБЛ в результате воздействия VDGF составил 3,69 (95 % ДИ 1,36–10,04), популяционная атрибутивная фракция – 48 % [249]. В исследовании MESA Lung Study обследовали 3 686 человек и установили, что воздействие токсичных паров и газов увеличивает вероятность ХОБЛ в 2,6 раза, ОШ 2,6; 95 % ДИ 1,1–2,3,

воздействие неорганической пыли – в 2,4 раза, ОШ 2,4; 95 % ДИ 1,1–5,0 [255]. Мета-анализ 11 популяционных исследований определил несколько меньший, но достоверный риск развития ХОБЛ в условиях профессионального контакта с парами, газами, пылями, дымами, ОШ 1,43; 95 % ДИ 1,19–1,73 [136].

Многие компоненты промышленного аэрозоля одновременно связаны с повышенным риском атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний и последующим развитием сердечной недостаточности, либо обладают кардиотоксичным эффектом и непосредственно повреждают миокард с развитием кардиомиопатии и сердечной недостаточности. Одновременное поражение легких и сердца может инициировать развитие коморбидного состояния «ХОБЛ и сердечная недостаточность».

Наиболее изученным этиологическим фактором ПХОБЛ является диоксид кремния. В рамках крупного эпидемиологического исследования National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) было обследовано 13 044 больных, когда-либо работавших, в возрасте 18–79 лет. Факт воздействия на рабочем месте неорганической пыли увеличивал вероятность ХОБЛ на 44 % (ОШ 1,44; 95 % ДИ 1,13–1,85) [250]. В когортном проспективном исследовании наблюдали 237 участников в течение 50 лет (включение в исследование в возрасте 10–15 лет, оценка исходов в 58–64 года), определили достоверное снижение ОФВ₁ при увеличении времени воздействия и дозы пыли, что доказывает роль диоксида кремния как причины ремоделирования бронхолегочной системы. Авторы не выявили взаимосвязи ХОБЛ и воздействия неорганической пыли, но на результат могли повлиять такие характеристики когорты, как стаж работы и отсутствие превышений ПДК пыли [248].

Одновременно воздействие диоксида кремния запускает сердечно-сосудистый континуум [58, 169, 186, 228]. При обследовании 1 164 шахтеров, в разное время занятых на добыче урана, показано, что в подгруппе с высоким стажем работы (31 год) $n = 605$, высокий уровень воздействия кремния – более $14,62 \text{ мг/м}^3$ в год, в сравнении с низким уровнем – менее $5,74 \text{ мг/м}^3$ в год, ассоциирован с риском развития первого инфаркта миокарда; ОШ равнялся 6,47; 95 % ДИ от 1,33 до 31,5.

Модель была скорректирована по статусу курения и метаболическому синдрому [186]. Проспективное наблюдение в течение 31 года 72 248 шахтеров и рабочих гончарных заводов (Китай) установило ассоциацию воздействия респираторной фракции пыли в концентрации $0,1\text{--}0,52\text{ мкг/м}^3$ в течение как минимум года с увеличением смертности и от бронхолегочной, и от сердечно-сосудистой патологии. Увеличение превышения ПДК пыли в воздухе рабочей зоны на $0,1\text{ мг/м}^3$ в год увеличивало риск смерти от респираторной патологии на 6,3 % (95 % ДИ 4,1–8,6 %), от сердечно-сосудистых заболеваний на 2,2 % (95 % ДИ 0,4–4,1 %). В том числе увеличивался риск смерти от легочного сердца на 6,0 % (2,8–9,3 %), от ишемической болезни сердца (ИБС) на 4,2 % (1,4–7,2 %). Оценка популяционной атрибутивной фракции показала, что у работающих воздействие пыли ответственно за 63,9 % смертей от болезней легких и 21,0 % смертей от сердечно-сосудистых заболеваний [228].

Другим фактором, ассоциированным и с респираторной, и с кардиальной патологией, является воздействие паров металлов [16, 66]. В исследовании, проведенном Серебряковым П. В. и соавторами, установлена линейная взаимосвязь интенсивности воздействия на органы дыхания металлического никеля и снижения скоростных показателей функции внешнего дыхания, R^2 для ОФВ1 равнялся 0,84; R^2 для мгновенной объемной скорости выдоха 25 % (МОС_{25}) – 0,8; R^2 для мгновенной объемной скорости выдоха 75 % (МОС_{75}) – 0,95 [64]. Известно также, что доля больных сердечно-сосудистой патологией у работников предприятия металлургии может достигать 83 % [56]. Morfeld P et al. провели ретроспективный анализ данных 6 865 рабочих производства металлопроката, подвергавшихся аэрогенному воздействию вольфрама в концентрации $0,98\text{--}2,87\text{ мкг/м}^3$ в год, никеля в дозе $0,05\text{ мкг/м}^3$ в год, кобальта в дозе $0,16\text{--}0,23\text{ мкг/м}^3$ в год. Средний стаж работы составил 11 лет. Выявлено повышение риска смерти в сравнении с общей популяцией: стандартизованная смертность от сердечно-сосудистых причин составила 1,56; 95 % ДИ 1,35–1,81, от бронхолегочной патологии – 1,56; 95 % ДИ 1,18–2,02 [241]. Пары металлов, особенно марганца, способны влиять на вариабельность сердечного ритма, что

является прогностически неблагоприятным и ускоряет прогресс сердечной недостаточности. В частности, среднеквадратичное отклонение межинтервальных различий (rMSSD) снижается на 0,130 мс при увеличении концентрации марганца в воздухе рабочей зоны на 1 мкг/м³ [267].

Воздействие кадмия приводит к снижению функции легких, в том числе у некурящих. В популяционном одномоментном исследовании 1 974 мужчин наличие спирографического паттерна, характерного для ХОБЛ, было взаимосвязано с уровнем кадмия в крови. Для курящих ОШ составил 2,53; 95 % ДИ 1,83–3,50, для некурящих ОШ 3,71; 95 % ДИ 1,48–9,33 [329]. Есть данные и о кардиальных эффектах кадмия. В эпидемиологическом исследовании Malmö Diet and Cancer Study, включавшем данные наблюдения за 4 819 пациентами, установлена ассоциация высоких концентраций кадмия в крови (0,99 мкмоль/л) с сердечно-сосудистыми исходами. Референсная группа – лица с низкой концентрацией кадмия в крови (0,13 мкмоль/л). Отношение рисков острого коронарного синдрома составило 2,0 (95 % ДИ 1,5–2,7), инфаркта миокарда – 1,9 (95 % ДИ 1,4–2,5), ишемического инсульта – 1,9 (95 % ДИ 1,3–2,5), смерти от сердечно-сосудистых причин – 2,4 (95 % ДИ 1,7–3,5) [125].

Токсичные химические вещества, в том числе ароматические углеводороды, представляют риск развития ХОБЛ и кардиомиопатий. Риск ХОБЛ для некурящих работающих на предприятиях по производству и переработке пластмасс был доказан в крупном эпидемиологическом исследовании, включавшем 94 551 участника. Отношение частот составило 2,74; 95 % ДИ 1,15–6,48 [335]. Воздействие дымов от сгорания топлива, содержащего значительные концентрации полициклических ароматических углеводородов (ПАУ), оксида углерода и других токсичных веществ, увеличивает вероятность ХОБЛ на 65 % (ОШ 1,65, 95 % ДИ 1,27–2,15) [250]. Кардиотоксичность ПАУ была доказана в экспериментальных исследованиях. Экспозиция лабораторных животных различными ПАУ приводила к нарушению электромеханического сопряжения в миокарде и снижению сократительной способности сердца [258, 269].

Пестициды оказывают повреждающее действие и на респираторную систему, и на миокард [216, 303]. Как видно из результатов популяционного исследования TANS (Tasmanian Longitudinal Health Study), включавшего 1 335 участников, с развитием стойкой бронхообструкции ассоциировано воздействие пестицидов (ОР равнялся 1,74; 95 % ДИ 1,00–3,07) и гербицидов (ОР 2,09; 95 % ДИ 1,18–3,70) [251]. По данным исследования Hispanic Community Health Study/Study of Latinos (HCHS/SOL), включавшего 7 404 рабочих в возрасте 18–74 лет, экспозиция пестицидов увеличивает риск всех сердечно-сосудистых заболеваний в 2,18 раз, ИБС – в 2,24 раза, фибрилляции предсердий – в 5,61 раз [113].

На риск развития ПХОБЛ, помимо факта воздействия и химического состава промышленного аэрозоля влияет дисперсность его частиц. Согласно отечественной классификации частицы пыли по размерам подразделяют на крупнодисперсные, диаметром более 15 мкм, среднедисперсные – от 5 до 15 мкм, и мелкодисперсные – от 1 до 5 мкм [53]. В международной научной литературе принято подразделение частиц (particular matter, PM) на PM₁₀ – крупные частицы диаметром менее 10 мкм, PM_{2,5} – мелкие частицы диаметром менее 2,5 мкм, PM_{0,1} – ультрамелкие частицы диаметром менее 0,1 мкм [286]. Наиболее опасны в отношении развития ПХОБЛ мелкодисперсные частицы или PM_{2,5}. Такие частицы пыли, дыма или тумана длительно сохраняются во взвешенном состоянии и с инспираторным потоком воздуха достигают терминальных бронхов и бронхиол. Известно, что воспаление и ремоделирование легких при ХОБЛ происходит на уровне мелких дыхательных путей и легочной паренхимы [25, 36, 53, 58]. Популяционное исследование 30 887 человек в возрасте 40–69 лет выявило ассоциацию развития ХОБЛ с воздействием PM_{2,5} – на каждые 5 мкг/м³ ОШ равнялось 1,52; 95 % ДИ 1,42–1,62, более слабую взаимосвязь с PM₁₀ – на каждые 5 мкг/м³ ОШ было 1,12; 95 % ДИ 1,10–1,10, но не с ингаляцией частиц крупнее 10 мкм [98].

Исследования воздействия на здоровье человека загрязнения воздушной среды доказали влияние мелких частиц пыли на сердечно-сосудистую

заболеваемость и смертность. Увеличение концентрации $PM_{2.5}$ на 10 мкг/м^3 увеличивает смертность от любых сердечно-сосудистых заболеваний на 22 % (отношение рисков 1,22; 95 % ДИ 1,08–1,39), от ИБС на 42 % (отношение рисков 1,42; 95 % ДИ 1,16–1,73), от цереброваскулярных заболеваний на 24 % (отношение рисков 1,24; 95 % ДИ 1,00–1,53) [310]. Достоверна взаимосвязь экспозиции $PM_{2.5}$ с застойной сердечной недостаточностью, инфарктом миокарда [180]. Неблагоприятный эффект ультрамелких частиц доказан по результатам многоцентрового когортного исследования The European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC, Дания). В исследование были включены 33 831 человек, средний возраст на момент включения 50 лет, мужчин было 23 %, среднее время наблюдения составило 15 лет. С увеличением концентрации в воздухе ультрамелких частиц на $10\,000 / \text{см}^3$ увеличивался риск любых сердечно-сосудистых событий (отношение рисков 1,18; 95 % ДИ 1,03–1,34), острого инфаркта миокарда (отношение рисков 1,34; 95 % ДИ 1,00–1,79), сердечной недостаточности (отношение рисков 1,76; 95 % ДИ 1,17–2,66) [229]. Вероятно, мелкие частицы пыли способны проникать в кровоток и воздействовать на сосуды и миокард.

В последнее время появляется все больше доказательств этиологической роли наночастиц в развитии ХОБЛ и патологии сердечно-сосудистой системы [19, 29, 58, 60, 68, 183, 283, 336, 338]. Наночастицы – это частицы, хотя бы один из размеров которых меньше или равен 100 нм. Они обладают двумерной структурой и особым электрофизическим состоянием, в связи с чем их биологические свойства отличаются от более крупных частиц. Наночастицы достигают дистальных отделов респираторного тракта, обладают очень высокой проникающей способностью и реактогенностью. В том числе они способны проникать через клеточные мембраны и гематотканевые барьеры, и после ингаляции обнаруживаются в легких, печени, селезенке, лимфоузлах, сердце [316]. Особенно важно, что наночастицы могут проникать в сосудистое русло и повреждать эндотелиальные клетки. Дополнительно наночастицы могут сорбировать и способствовать проникновению через биологические мембраны

различных токсинов, например, тяжелых металлов [336, 338].

Увеличивают риск ПХОБЛ неблагоприятный (охлаждающий или нагревающий) микроклимат, физическое перенапряжение. В данных условиях увеличивается объем легочной вентиляции, а следовательно и доза ингалированного промышленного аэрозоля [44, 53].

Риск ПХОБЛ увеличивается с увеличением стажа работы в условиях воздействия пылей и газов и концентрации повреждающих веществ в зоне дыхания рабочего [44, 47, 64, 233]. В работах Новосибирской школы профпатологов (Шпагина Л. А. и др.) показано, что риск развития ПХОБЛ наибольший при стаже работы в условиях воздействия химических веществ от 11 лет, неорганической пыли – от 10 лет, при превышении ПДК в воздухе рабочей зоны химических веществ в 1,5–6 раз, пыли – в 2–9,6 раз [47]. Положительные ассоциации с интенсивностью и временем воздействия промышленного аэрозоля характерны и для профессионально обусловленного кардиоваскулярного риска [44, 186, 228].

Каждая из двух коморбидных патологий исходно может иметь самостоятельную этиологию. Одновременно с промышленным аэрозолем на работника часто воздействуют и факторы профессионального сердечно-сосудистого риска, такие как тяжелый физический труд [265], ночные смены [314], психоэмоциональное перенапряжение [1]. Либо причиной сердечной недостаточности может быть заболевание сердца, связанное со стандартными факторами риска [80].

Курение табака – один из первых известных этиологических факторов ХОБЛ. Классические исследования, доказавшие причинно-следственную связь курения табака и снижения ОФВ₁ (ХОБЛ) проведены еще в середине XX века. Тогда же впервые было показано, что отказ от курения улучшает функцию легких [302]. В настоящее время этиологическая и патогенетическая роль курения табака в развитии ХОБЛ полностью доказана [55, 334]. Популяционная атрибутивная фракция табакокурения равняется 80 % [107].

При ХОБЛ вследствие курения табака тяжесть бронхообструкции

увеличивается при увеличении значений индекса пачка-лет и длительности курения. В исследовании COPDGene, включавшем 10 187 больных ХОБЛ, продолжающих курить и бывших курильщиков, показано, что взаимосвязь с отношением ОФВ1 к форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) продолжительности курения сильнее, чем индекса пачка-лет ($\beta = (-0,023 \pm SE0,003)$, $p = 0,003$ и $\beta = (-0,041 \pm 0,004)$, $p < 0,001$, соответственно). Такие же закономерности выявлены относительно ОФВ1, тяжести эмфиземы, воздушных ловушек, результатов теста шестиминутной ходьбы, качества жизни по анкете SGRQ [322]. Продолжение курения приводит к увеличению толщины стенок бронхов, оцененных методом компьютерной томографии легких, отказ от курения способствует ремоделированию бронхиального дерева [103]. Начало табакокурения в раннем возрасте увеличивает риск ХОБЛ [154].

Воздействие табачного дыма также хорошо известно как проатерогенный и кардиотоксичный фактор, один из наиболее значимых факторов риска сердечной недостаточности [4, 19, 25, 44, 55, 59, 142, 143, 302]. По результатам наблюдения в течение 9,4 лет 2 125 пациентов без сердечной недостаточности на момент начала исследования, инцидент сердечной недостаточности был 11,4 : 1 000 человеко-лет у некурящих, 15,2 : 1 000 человеко-лет у бывших курильщиков, 21,9 : 1 000 человеко-лет у продолжающих курить. Отношение рисков бывших курильщиков к некурящим 1,33; 95 % ДИ 1,01–1,76, продолжающих курить к некурящим – 1,93; 95 % ДИ 1,30–2,84 [143].

Одновременное воздействие профессионального этиологического фактора и табакокурения существенно увеличивает вероятность ПХОБЛ [12, 44, 114, 148, 149]. Одним из исследований, подтвердившим данное положение, было эпидемиологическое исследование Wang D. et al (Китай). Наблюдали 44 708 человек в течение 34,9 (4,8–49) лет. На момент включения в исследование возраст участников составил 26,9 лет. Работали в условиях воздействия кристаллического кремния диоксида 29 182 человека, средняя кумулятивная доза составила 3,64 мг/м³ в год. Курили 61,7 % участников, среднее значение индекса пачка-лет было 32,7. По отношению к некурящим без профвредностей риск

смерти от респираторной патологии был увеличен и у некурящих, и у курильщиков, работающих в условиях воздействия кремниевой пыли. При этом для курящих риск оказался существенно выше: отношение рисков 3,97; 95 % ДИ 3,03–5,19 и 6,27; 95 % ДИ 4,83–8,15 соответственно, сила аддитивного взаимодействия составила 1,56; 95 % ДИ 0,62–2,32. В этом же исследовании риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний достоверно увеличивали и воздействие диоксида кремния, и курение табака, но факторы действовали независимо, без аддитивного эффекта – отношение рисков для некурящих 1,56; 95 % ДИ 1,35–1,81, для курильщиков – 1,54; 95 % ДИ 1,33–1,78, сила аддитивного взаимодействия –0,18; 95 % ДИ от –0,91 до 0,64 [114].

Несмотря на достаточность доказательств влияния профессиональных факторов и статуса курения на риск ХОБЛ, риск сердечной недостаточности у исходно здоровых лиц и больных с заболеваниями системы кровообращения данные о влиянии на развитие коморбидного заболевания ограничены.

Хроническая обструктивная болезнь легких, или стойкое ограничение воздушного потока, также может рассматриваться в качестве независимого фактора риска для заболеваний сердца и сердечной недостаточности [99, 111, 234, 322]. В числе недавних исследований, подтверждающих это положение, – оценка данных регистра госпиталей National Health Service (Великобритания), включавшая 31 646 больных ХОБЛ в сравнении со случайной сопоставимой выборкой из общей популяции численностью 158 230 человек. Наличие ХОБЛ увеличивало риск артериальной гипертензии на 8,9 % (ОШ 1,089; 95 % ДИ 1,059–1,120), ИБС на 74 % (ОШ 1,742; 95 % ДИ 1,688–1,797), фибрилляции предсердий на 39 % (ОШ 1,391; 95 % ДИ 1,339–1,444) и сердечной недостаточности в 2 раза (ОШ 2,167; 95 % ДИ 2,081–2,255) [62]. Близкие по значению результаты получены Chen W. и соавт. в мета-анализе 29 эпидемиологических исследований – риск сердечной недостаточности у больных ХОБЛ был увеличен в 2,57 раза [301].

В связи с проблемой взаимосвязи функции легких и сердечно-сосудистых заболеваний представляет интерес исследование CARDIA (The Coronary Artery

Risk Development in Young Adults) – проспективное многоцентровое популяционное когортное. Включен 4 761 участник без установленной бронхолегочной или кардиальной патологии в возрасте от 18 до 30 лет. Регрессионный анализ проведен через 10 и 20 лет наблюдения. Установлена следующая закономерность: чем меньше ОФВ 1 или ФЖЕЛ в молодом возрасте, тем выше риск заболеваний сердца и сосудов в последующие 29 лет. Снижение ОФВ 1 на 10 % соответствует увеличению сердечно-сосудистого риска на 18 %, снижение ФЖЕЛ на 10 % – увеличению риска на 19 %. Утверждение справедливо преимущественно для сердечной недостаточности и цереброваскулярных заболеваний [234]. Исследования ПХОБЛ как кардиоваскулярного фактора риска ограничены. Известно, что у шахтеров с профессиональными заболеваниями органов дыхания (пневмокониозом, ХОБЛ, хроническим бронхитом) выше распространенность сердечно-сосудистой патологии, чем у здоровых рабочих – 40,9 % и 18,0 % соответственно, $p = 0,001$ [57].

Таким образом, роль этиологического фактора в развитии коморбидности ХОБЛ – профессиональной или в условиях табакокурения, – с сердечной недостаточностью может реализовываться по нескольким сценариям:

1) Один этиологический фактор является причиной и ПХОБЛ и сердечной недостаточности (курение является причиной и ХОБЛ, и сердечной недостаточности).

2) На одном рабочем месте присутствуют разные факторы, формирующие и ПХОБЛ и сердечную недостаточность, при этом у каждой патологии «своя» этиология.

3) Производственный фактор или табакокурение является причиной ХОБЛ, а стойкая бронхообструкция и системное воспаление – факторами риска для развития заболеваний сердечно-сосудистой системы и последующего развития сердечной недостаточности.

1.2 Механизмы коморбидности хронической обструктивной болезни легких и сердечной недостаточности в условиях воздействия промышленных аэрозолей и табакокурения

Профессиональная ХОБЛ формируется в результате ответа бронхолегочной системы на воздействие агрессивных факторов производственной среды. В условиях табакокурения твердые частицы и газы табачного дыма повреждают эпителий и инициируют воспаление. Развитие ХОБЛ запускает механизмы кардиореспираторного континуума с дальнейшим формированием сочетанной патологии ПХОБЛ или ХОБЛ с сердечной недостаточностью. Особенностью патогенеза коморбидных состояний является взаимное влияние биомеханизмов, что обуславливает формирование качественно нового состояния, отличного от каждого из заболеваний при их изолированном течении.

Развитию ПХОБЛ часто предшествует перегрузка, повреждение и последующая недостаточность мукоцилиарного клиренса, атрофия слизистой бронхов. Дисфункция первой линии защиты от аэрогенных факторов увеличивает дозу промышленного аэрозоля, поступающего в дистальные отделы бронхиального дерева и легкие [12, 26].

В ответ на повреждение промышленными поллютантами или компонентами табачного дыма в бронхиолах и паренхиме легких развивается персистирующее воспаление. Уклонение воспалительных факторов из легких в системный кровоток приводит к изменениям клеточно-молекулярных механизмов в сердце и сосудах [36, 58, 73, 108, 324, 332]. В условиях производства мелкие ($PM_{2,5}$) и ультрамелкие ($PM_{0,1}$) частицы промышленного аэрозоля могут транслоцироваться из легких в системный кровоток и оказывать прямое воздействие на сердечно-сосудистую систему. В результате формируются системное воспаление, прокоагулянтное и проагрегантное состояние системы гемостаза и эндотелия, оксидативный стресс [46, 167, 169, 213, 305, 316]. Дополнительно пыль, дым, токсичные газы вызывают дисбаланс вегетативной нервной системы с гиперсимпатикотонией [261].

Существуют три варианта сердечной недостаточности, различающиеся в первую очередь биомеханизмами развития, особенностями ремоделирования и функции сердца. Воспаление, гипертрофия и фиброз миокарда являются основой развития сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка (СНсФВ), тогда как потеря кардиомиоцитов, дилатация желудочков и нейрогормональная активация – сердечной недостаточности с низкой фракцией выброса (СНнФВ). Сердечная недостаточность с промежуточной ФВ во многом соответствует СНнФВ [19, 58, 221, 262].

Таким образом, ХОБЛ и сердечная недостаточность могут быть связаны посредством следующих типовых патологических процессов: системного воспаления, дисбаланса системы протеиназы-антипротеиназы, нарушения процессов репарации, оксидативного стресса, дисфункции эндотелия, нейрогормональной активации. На органном уровне имеют значение увеличение постнагрузки на правый желудочек, межжелудочковые взаимодействия, изменение анатомии органов грудной клетки и диафрагмы.

В классических работах Величковского Б. Т. доказано, что ключевой клеткой патогенеза пылевой патологии легких является макрофаг. Особенности взаимодействия макрофага и частицы промышленного аэрозоля определены физико-химическими свойствами поллютанта [12, 15, 70, 86]. Макрофагальная реакция формирует определенный паттерн воспаления в рамках неспецифического (врожденного) иммунного ответа. При воздействии ирритантов, токсичных газов, паров, дымов первоначально повреждаются эпителий дыхательных путей или альвеолярный эпителий. Поврежденная клетка выбрасывает молекулярный сигнал неблагополучия, активирующий макрофаги и другие иммунокомпетентные клетки. При воздействии табачного дыма, как и промышленных газов, повреждение эпителиальных клеток активирует систему врожденного иммунитета.

Частицы пыли взаимодействуют с паттерн-распознающими рецепторами (PRR) макрофагов. Также эти рецепторы могут быть активированы молекулярным паттерном, ассоциированным с повреждением (DAMP),

образующимся при воздействии повреждающих частиц на эпителий. Для частиц кремнийсодержащей пыли важен процесс фагоцитоза пыли макрофагом [15, 70, 157]. Активация PRR или формирование и разрушение фаголизосомы с частицами пыли приводит к формированию NLRP 3 инфламмосомы – надмолекулярной структуры, состоящей из белка, имеющего нуклеотид-связывающий домен олигомеризации и обогащенные лейциновыми повторами участки P3 (NLRP3), белка-адаптера с доменом активации каспазы ASC и каспазы-1. Инфламмосома NLRP3 обеспечивает процессинг про-интерлейкина 1, образование и выброс активных интерлейкинов 1β (IL- 1β) и 18 (IL-18) [12, 71, 73, 81, 155, 157, 306, 307]. В эксперименте экспозиция культуры клеток макрофагов мыши RAW 264.7 с частицами дыма от сгорания дизельного топлива приводила к увеличению экспрессии белков NLRP 3 инфламмосомы и выбросу IL-1 [136]. Сывороточный уровень IL- 1β позитивно коррелирует с сывороточными концентрациями СРБ и негативно – с ОФВ1 [312].

Интерлейкин- 1β активирует другие макрофаги, Т-хелперы 1 типа (Th-1), врожденные лимфоидные клетки 2 и 3 типов (ILC 2 и ILC 3), клетки-эффекторы воспаления, эпителиальные клетки, гладкомышечные клетки, фибробласты [155, 217, 326]. Взаимодействие IL- 1α и β с клетками запускает экспрессию генов провоспалительных цитокинов – тумор-некротизирующего фактора (TNF- α), интерлейкина 6 (IL-6), хемокинов – CXCL8, эотаксина, интерлейкина-5 (IL-5), моноцитарного хемотаксического белка-1 (MCP-1), макрофагального белка воспаления 1α (MIP- 1α) и 1β (MIP- 1β), ростовых факторов – гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (GM-CSF), факторов роста фибробластов 2 (FGF-2) и 23 (FGF-23), трансформирующего фактора β (TGF- β) [82, 155, 244]. Учитывая цитокиновый профиль, интерлейкин IL- 1β участвует в регуляции и воспаления с нейтрофилезом, и с эозинофилией [155]. Интерлейкин-1 активирует экспрессию молекул адгезии – межклеточной молекулы адгезии (ICAM-1), сосудистой молекулы адгезии (VCAM-1), – необходимых для рекрутинга из кровотока в ткань легких эффекторных клеток [155, 307]. Избыточная активность IL-1 при ХОБЛ связана как с повышением его продукции,

так и с дефицитом ингибирующих механизмов. В норме экспрессия IL-1 подавляется регуляторной микро-РНК miR-146a по механизму обратной связи. У больных ХОБЛ экспрессия miR-146a в ответ на выброс IL-1 существенно снижена [239].

Клетками эффекторами при ХОБЛ являются нейтрофилы, эозинофилы, Т-лимфоциты CD 8+, NK-клетки [156, 210, 326], при ПХОБЛ, возможно, и сами альвеолярные макрофаги [47]. Эти клетки вырабатывают свободные радикалы кислорода, протеазы (макрофаги – металлопротеиназы MMP 1, MMP 2, MMP 8, MMP 9, MMP 12, катепсины K, L и S; нейтрофилы – нейтрофильную эластазу, MMP 8, MMP 9, катепсин G, протеиназу 3; эозинофилы – эозинофильный катионный белок (ЕСР), эозинофильную пероксидазу (ЕРО), эозинофильный нейротоксин; NK клетки – перфорины и гранзимы). В результате происходит дальнейшее повреждение бронхиол и паренхимы легких [12, 71, 73, 81, 123, 156, 210, 326, 341]. Активация в ходе воспаления профиброзных факторов (FGF-2, FGF-23, TGF- β , MIP-1 α , MIP-1 β) обеспечивает склеротические изменения в бронхиолах и пневмосклероз [155, 244, 327]. Сосуды малого круга кровообращения также находятся в условиях локального и системного воспаления. Гипертрофия гладкомышечных клеток, вазоспазм, фиброз интимы, тромбозы микроциркуляторного русла формируют сосудистый компонент ХОБЛ [12, 21, 20, 25, 36, 71, 73, 83].

Прямое влияние кремниевой пыли на миокард вызывает воспаление с последующим фиброобразованием также как и при ХОБЛ, посредством IL-1 β [132]. Воспаление низкой активности с участием TNF- α , IL-6, IL-8, IL-10, IL-1 α , IL-1 β , IL-2, MCP-1, TGF- β является важным звеном патогенеза сердечной недостаточности, особенно СНсФВ [73, 108, 332]. Развитие воспаления связывают с иммунным ответом на повреждение кардиомиоцитов и тканевую гипоксию, нейроэндокринной активацией [12, 25, 36, 71, 73, 173, 209, 332]. Регуляторные молекулы воздействуют на кардиомиоциты, стимулируя их гипертрофию [25, 36, 59, 108, 243], и на фибробласты интерстициальной ткани [58, 332], способствуя прогрессированию фиброза, что в итоге приводит к ремоделированию сердца и

сосудов. Увеличение жесткости миокарда нарушает процессы релаксации и наполнения желудочков в диастолу. Увеличение в системном кровотоке IL-6 и СРБ было ассоциировано с диастолической дисфункцией [214]. Повышенная жесткость миокарда и сосудов, нарушение динамики кровоснабжения миокарда приводит к снижению систолической функции, проявляющейся непропорциональными изменениями продольной деформации левого желудочка и сердечного выброса при изменении потребности организма в кислороде [60, 73, 277, 324].

Так как ключевые факторы воспаления являются общими и для ХОБЛ, и для сердечной недостаточности, то в условиях коморбидности интенсивность воздействия провоспалительных и профиброзных факторов на сердце и сосуды увеличивается [19, 25, 36, 70, 73, 247, 306, 307, 312]. Не исключено, что и персистирование провоспалительных цитокинов, связанное с сердечной недостаточностью, в определенной степени увеличивает и поддерживает активность ХОБЛ.

Эндотелиальная дисфункция, вызванная воздействием провоспалительных цитокинов, приводит к нарушению релаксации сосудов за счет снижения продукции вазодилататоров (простациклин, оксид азота) и увеличения продукции вазоконстрикторов (эндотелин-1, тромбоксан A₂). Нарушение регуляторной функции эндотелия сосудов малого круга кровообращения является одним из механизмов развития легочной гипертензии и правожелудочковой дисфункции [11, 36, 37, 45, 58, 59, 83]. В большом круге кровообращения повышение периферического сосудистого сопротивления увеличивает постнагрузку на левый желудочек [278]. Выработка активированными эндотелиоцитами молекул адгезии поддерживает воспаление в миокарде и сосудах [36, 243]. Нарушение пластической функции эндотелия сопровождается снижением плотности микроциркуляторного русла в миокарде [36, 152]. Снижение кровотока в свою очередь вызывает хроническую ишемию миокарда, поддерживает локальное воспаление и оксидативный стресс. Плотность микроциркуляторного русла миокарда обратно пропорциональна выраженности фиброза [152]. Для СНсФВ

характерно нарушение чувствительности кардиомиоцитов к оксиду азота за счет разобщения синтазы оксида азота [243]. Системное воспаление и нарушение функции эндотелия обеспечивают условия для развития острых сосудистых событий с последующей сердечной недостаточностью. Экспрессия эндотелием под влиянием IL-1 молекул адгезии способствует рекрутингу макрофагов, нейтрофилов, лимфоцитов в атеросклеротические бляшки, переходу их в нестабильное состояние [36, 155, 307]. Кроме того, эндотелий в условиях воспаления имеет прокоагулянтный фенотип [36, 171, 112].

Дисбаланс системы протеиназы-антипротеиназы при ХОБЛ во многом формируется в ходе воспаления. Активация протеиназ и недостаток их ингибиторов обеспечивает повреждение эластического каркаса легких, что приводит к развитию эмфиземы [123, 295, 296]. Существенное увеличение активности протеаз и подавление выработки антипротеиназ в условиях воздействия неорганической пыли было убедительно показано в работах Л. П. Кузьминой и соавт [77]. Ряд компонентов промышленного аэрозоля непосредственно вмешиваются в баланс протеазы/антипротеазы. В частности, трехвалентный хром инактивирует альфа 1 антитрипсин [289].

Дисбаланс металлопротеиназ при сердечной недостаточности является одним из ключевых механизмов фиброза в миокарде и сосудах. Избыток металлопротеиназ модифицирует процессы гипертрофии сосудистой стенки (MMP-2, MMP-9, TIMP-1) [36, 58, 60, 120, 131, 201, 346], воспаления и истончения покрышек атеросклеротических бляшек (MMP-9) [4, 346].

Процесс аберрантной репарации также непосредственно связан с воспалением. В эксперименте на модели многоклеточной культуры IL-1 стимулировал нарушение межклеточного взаимодействия эпителия и фибробластов при ХОБЛ, подавлял синтез фибробластами белков межклеточного матрикса [219]. При ХОБЛ в легочной ткани и мокроте снижен уровень фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) и его рецептора (VEGF R2), что также приводит к дефициту репаративных процессов. Одновременно для ХОБЛ характерна гиперактивация апоптоза альвеолоцитов [245]. Нарушение репарации и активация

апоптоза клеток паренхимы легких в настоящее время рассматривается как один из механизмов развития эмфиземы. В стенке бронхиолы, наоборот, наблюдают дефицит апоптоза фибробластов и избыточное фиброобразование [210]. В условиях коморбидности одновременно подобные изменения происходят и в сердечно-сосудистой системе [19, 25, 324, 332]. В частности фиброз стенок сердца при его ремоделировании связывают с повышением активности антиапоптозного белка Bcl-2 в фибробластах. Эффект реализуется через повышение экспрессии регуляторной микро РНК miR-21 [191]. Обострение ХОБЛ и связанное с ним повышение активности системного воспаления приводит к снижению числа клеток-предшественников эндотелиоцитов CD34+, последующему дефициту неоангиогенеза и нарушению микроциркуляции. При обострении ХОБЛ число CD34+ клеток отрицательно коррелировало с уровнем маркера сердечной недостаточности NT-proBNP, давлением в легочной артерии, уровнем С-реактивного белка [10, 23, 158]. Нарушение процессов репарации и апоптоза в сердечно-сосудистой системе может быть и следствием прямого воздействия экзогенных поллютантов [10, 23, 86, 316].

Важным звеном патогенеза и ХОБЛ, и сердечной недостаточности является оксидативный стресс. Активированные макрофаги, нейтрофилы, эозинофилы выбрасывают большое количество активных форм кислорода [15, 46, 64, 84]. Некоторые компоненты промышленного аэрозоля и компоненты табачного дыма (озон, компоненты продуктов сгорания дизельного топлива, оксиды азота, хлорированные углеводороды, эпоксиды, диоксид кремния) могут напрямую стимулировать окислительные реакции [12, 15, 46, 64, 81, 84, 124, 266, 246]. Длительная персистенция воспаления с выработкой кислородных радикалов приводит к истощению антиоксидантных систем [246]. Тяжелые металлы, абсорбированные из легких в системный кровоток, воздействуют на циркулирующие моноциты, стимулируя избыточную экспрессию изоформы никотинамид-аденин динуклеотид фосфат оксидазы (НАДФ) NOX 4, продукцию свободных радикалов кислорода и снижение продукции глутатиона [144].

Тканевая гипоксия при сердечной недостаточности также сопровождается

постоянной выработкой активных форм кислорода [25, 55, 259]. При сочетании заболеваний и в условиях воздействия промышленных аэрозолей увеличивается интенсивность воздействия кислородных радикалов и окисленных продуктов на бронхолегочную систему, сердце и сосуды. Активные формы кислорода окисляют липиды, белки, нуклеиновые кислоты, что повреждает мембраны и нарушает их структуру и функцию [12, 25, 46, 55, 175, 227]. Через активацию ММР-2 окислительный стресс способствует гипертрофии кардиомиоцитов, за счет взаимодействия с фибробластами – фиброзу стенок сердца и сосудов [19, 73, 120, 201]. Окисленные липопротеиды низкой и очень низкой плотности обладают наибольшими атерогенными и провоспалительными свойствами [226, 260].

Сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса характеризуется повышением активности симпатoadренальной (САС) и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем (РААС), и относительным снижением активности натрийуретических пептидов [10, 23, 275, 297]. Нейрогормональная активация развивается в ответ на снижение сердечного выброса, ишемию почек, увеличение объема циркулирующей крови и первое время является компенсаторной реакцией [60, 297]. Молекулы эффе́кторы РААС, ангиотензин II и альдостерон обладают вазоконстрикторным, прокоагулянтным и профиброзным эффектами. Длительная гиперактивация РААС приводит к повышению жесткости стенок сосудов и миокарда, через повышение общего периферического сосудистого сопротивления – к гипертрофии миокарда. Альдостерон обеспечивает задержку натрия и воды, что увеличивает пред- и постнагрузку на сердце и замыкает порочный круг развития СНнФВ [43, 58, 297]. В условиях коморбидности гиперактивация РААС может влиять на воспаление, ремоделирование бронхиол, легочную гипертензию [19, 58, 60, 297]. Известно, что ангиотензин II через активацию АТ 1 рецепторов стимулирует секрецию моноцитами IL 1 β [339], активирует экспрессию генов металлопротеиназ, TGF- β 1, фактора роста соединительной ткани [73, 133, 350].

Закономерно изменение гемодинамики малого круга кровообращения при ХОБЛ. Результатом ремоделирования сосудов, относительного уменьшения площади сосудистого русла легочной артерии при эмфиземе, гипоксемии

является повышение давления в легочной артерии [21, 25, 58, 60, 83, 135]. Легочная гипертензия (ЛГ) при заболеваниях легких прекапиллярная (среднее давление в легочной артерии большее или равное 25 мм рт. ст., давление заклинивания менее 15 мм рт. ст.) [87]. В условиях коморбидности с сердечной недостаточностью на гемодинамику малого круга кровообращения одновременно влияет дисфункция левых отделов сердца. Увеличение давления заполнения в левых предсердии и желудочке за счет пассивной передачи давления приводит к посткапиллярной ЛГ. Таким образом, при сочетании ХОБЛ и сердечной недостаточности наиболее вероятно наличие смешанной, пост- и прекапиллярной ЛГ, характеризующейся повышением среднего давления в легочной артерии до 25 мм рт. ст. и более, диастолическим градиентом 7 мм рт. ст. и более, давлением заклинивания более 3 единиц Вуда [19, 58, 60, 83, 87, 189, 196, 280].

Повышение постнагрузки на правый желудочек закономерно приводит к его ремоделированию с последующей дисфункцией, развитием симптомов правожелудочковой недостаточности [60, 83, 280]. При адаптивной реакции правого желудочка на повышение давления в легочной артерии развивается определенная степень гипертрофии миокарда с небольшой степенью его фиброза, что сохраняет на определенное время его функцию. Мальадаптивная реакция заключается в быстрой дилатации правого желудочка и правожелудочковой недостаточности. Ремоделирование правого желудочка сопровождается снижением перфузии миокарда и множественными сдвигами метаболизма, из которых наиболее важным является развитие энергодефицитного состояния клетки. Постепенно адаптивная реакция переходит в мальадаптивную [237].

Значительное повышение давления в полости правого желудочка смещает межжелудочковую перегородку в сторону левого. В результате уменьшается объем полости, увеличивается давление заполнения левого желудочка, снижается сердечный выброс [85, 176, 219]. Развивающаяся вследствие левожелудочковой недостаточности гиперактивация САС и РААС отрицательно влияет на морфологию и функцию правого желудочка [181].

Развитию сердечной недостаточности при ХОБЛ способствует изменение

анатомии органов грудной клетки. Вследствие эмфиземы легкие занимают больше места в грудной полости, что приводит к некоторому сдавлению сердца в диастолу [85, 104, 235]. В результате уменьшается конечный диастолический объем желудочков и сердечный выброс в систолу, уменьшается потребление кислорода, снижается преднагрузка [101, 166, 231, 236]. По этой же причине происходит сдавление верхних полых вен и уменьшение преднагрузки правого желудочка [231].

Таким образом, развитие коморбидности ХОБЛ с сердечной недостаточностью – это сложное взаимодействие двух биомеханизмов. Основными общими патологическими процессами являются системное воспаление, дисбаланс протеиназы-антипротеиназы, оксидативный стресс, дисрегуляция апоптоза и репарации.

1.3 Особенности хронической обструктивной болезни легких и сердечной недостаточности в условиях коморбидности и воздействия промышленных аэрозолей или табакокурения

Отличия клеточно-молекулярных механизмов при коморбидности обуславливают особенности проявлений заболеваний на клиническом уровне. Действующие национальные и международные клинические рекомендации подчеркивают, что коморбидные состояния являются неотъемлемой частью как ХОБЛ, так и сердечной недостаточности и существенно влияют на течение заболевания и прогноз [30, 31, 48, 55, 86, 191]. Особенности ХОБЛ и сердечной недостаточности при их сочетании исследованы в общей популяции ХОБЛ.

В условиях коморбидности ХОБЛ характеризуется большей тяжестью симптомов [19, 58, 117, 159, 215, 343]. В исследовании M. Giezeman et al. в течение 7 лет наблюдали 495 больных ХОБЛ. При наличии заболеваний сердца увеличивалась вероятность тяжелой одышки (по mMRC более 2 баллов) на 70 %, ОШ 1,71; 95 % ДИ от 1,03 до 2,86. При этом темп прогрессирования одышки в

течение 7 лет был одинаковым у лиц с сочетанной сердечной патологией или только с ХОБЛ [215].

ХОБЛ и сердечная недостаточность ожидаемо обладают синергизмом в отношении переносимости физической нагрузки. Легочная гиперинфляция, легочная артериальная и венозная гипертензия приводят к значительной гипоксемии [19, 25, 39, 178, 179, 282, 348]. Ситуацию усугубляет нарушение перфузии тканей из-за неадекватного сердечного выброса. Исследование 160 больных ХОБЛ, включая 80 человек с фракцией выброса левого желудочка менее 50 %, показало, что при СНнФВ дистанция теста шестиминутной ходьбы меньше на 59 м, пиковое потребление кислорода на 131 мл/мин, снижена сила квадрицепса [348]. У больных ХОБЛ с сердечной недостаточностью в сравнении с ХОБЛ меньше пиковая мощность выполняемой в кардиопульмональном тесте нагрузки, больше дыхательные эквиваленты кислорода и углекислого газа [39, 179]. Исследование взаимосвязей показателей кардиопульмонального нагрузочного теста с выраженностью одышки и мышечной усталости при нагрузке, показало, что наиболее значимым фактором, определяющим снижение переносимости физических нагрузок при ХОБЛ с сердечной недостаточностью, является нарушение аэробной функции, связанной с нарушением взаимодействия кардиопульмональной и мышечной систем [178].

Коморбидная сердечная недостаточность увеличивает вероятность прогрессирования дыхательной недостаточности. В когорте COPDGene, включавшей 678 больных среднетяжелой и тяжелой ХОБЛ, сердечная недостаточность увеличивала риск развития гипоксемии покоя (сатурация кислорода 88 % и менее в состоянии покоя при дыхании атмосферным воздухом) в течение 5 лет почти в 7 раз, ОШ 6,92; 95 % ДИ 1,56–30,6 [146].

Для ХОБЛ с сердечной недостаточностью характерны частые обострения [3, 116, 117]. Оценка в реальной клинической практике 14 603 больных ХОБЛ установила, что сердечная недостаточность увеличивает вероятность фенотипа с частыми обострениями на 72 % (ОШ 1,72; 95 % ДИ 1,38–2,14) и уменьшает время до первого обострения [116]. Правожелудочковая недостаточность является

независимым предиктором обострений ХОБЛ – отношение рисков 2,46; 95 % ДИ 1,32–4,58 [298]. По результатам эпидемиологического исследования, включавшего 52 643 больных ХОБЛ, при сочетании с сердечной недостаточностью риск госпитализаций по причине ХОБЛ больше в 2 раза, ОШ 2,01; 95 % ДИ 1,92–2,10. Эффект не зависел от возраста, пола, региона проживания больного, статуса вакцинации против гриппа, предыдущих госпитализаций, индекса коморбидности [205]. Сердечная недостаточность увеличивает риск повторной госпитализации в течение 30 дней на 25 % (ОШ 1,25, 95 % ДИ 1,22–1,29). Данные получены в эпидемиологическом исследовании, включавшем 292 425 больных ХОБЛ, выписанных из стационара после госпитализации по причине ХОБЛ [203].

Post hoc анализ когорты исследования SUMMIT (16 485 больных ХОБЛ средней тяжести, курильщики, медиана возраста 65 лет, женщин 25 %) определил влияние обострений ХОБЛ на риск одного из этиологических факторов сердечной недостаточности – сердечно-сосудистых событий. В течение месяца после любого обострения риск был увеличен в 3,8 раз (отношение рисков 3,8; 95 % ДИ 2,7–5,5), в течение года – на 90 % (отношение рисков 1,9; 95 % ДИ 1,5–2,4). Для тяжелых обострений взаимосвязи были сильнее. Отношение рисков сердечно-сосудистого события в течение месяца после такого обострения составило 9,9; 95 % ДИ от 6,6 до 14,9, в течение года – 2,0; 95 % ДИ 1,3–3,0. Через год риск становился статистически недостоверным [140]. Декомпенсация сердечной недостаточности во время обострения увеличивает вероятность частых (2 и более в течение 30 дней) госпитализаций по причине обострений ХОБЛ, ОШ 5,25; 95 % ДИ 1,11–24,75 [290]. Вероятно, высокий уровень воспаления при ХОБЛ с сердечной недостаточностью предрасполагает к развитию обострений. Усиление активности воспаления при обострении ХОБЛ [145] способствует прогрессированию сердечной недостаточности [171, 212]. Значимость этого факта обусловлена тем, что обострения – это неблагоприятное событие в течении ХОБЛ. Обострения ассоциированы с риском летального исхода [206, 323], последующих обострений [3, 323, 325], тяжестью бронхообструкции [163], симптомов [342], развитием ЛГ

[8, 58, 279], низким качеством жизни больных [27, 182, 284].

Усиление симптомов и частоты обострений значительно снижает качество жизни больных. В когорте NHANES вероятность низкой оценки качества жизни больными ХОБЛ при наличии коморбидной сердечной недостаточности была выше в 3,84 раза (ОШ 3,84, 95 % ДИ 2,34–6,28) [207]. При коморбидном состоянии выражены симптомы тревожности и депрессии [348].

Закономерности развития и динамики сердечной недостаточности при сочетании с ХОБЛ также имеют особенности. Хроническая обструктивная болезнь легких преимущественно ассоциирована с СНсФВ. Сравнительное исследование 2 843 больных СНсФВ и 6 599 больных СНнФВ определило частоту коморбидной ХОБЛ 33.9 % и 26.6 % соответственно, различия частот статистически достоверны [208]. Опубликованы и другие данные [151, 204]. Bektas S. et al. сообщили одинаковую частоту СНсФВ у больных сердечной недостаточностью без бронхолегочной патологии (38 %) и в сочетании с ХОБЛ (27 %) [204].

Коморбидное состояние характеризуется высоким функциональным классом сердечной недостаточности. В сравнительном исследовании 186 больных сердечной недостаточностью (68 с коморбидной ХОБЛ), функциональный класс I по NYHA наблюдали у 13 % больных сочетанной патологией и у 32 % больных без коморбидности, функциональный класс III у 29 % и 15 % больных соответственно. В этом же исследовании при сочетанной патологии наблюдали снижение качества жизни [204]. Методом магнитной резонансной томографии определено, что у больных ХОБЛ с сердечной недостаточностью при увеличении тяжести бронхообструкции увеличивается конечное систолическое и диастолическое напряжение стенки левого желудочка. Кроме того, ОФВ1 коррелировал с конечным диастолическим и систолическим объемами левого желудочка [69].

При сердечной недостаточности коморбидной с ХОБЛ выше частота госпитализаций в связи с декомпенсацией. Engström G et al. провели проспективное исследование 20 998 мужчин, исходно не имевших инфаркта

миокарда или инсульта в анамнезе. При включении обследуемым выполнили спирографию. Среднее время наблюдения составило 23 года. Снижение ОФВ1 на 1 стандартное отклонение в подгруппе некурящих соответствовало увеличению риска госпитализаций в связи с сердечной недостаточностью на 25 %, отношение рисков 1,25; 95 % ДИ 1,11–1,40, у курящих – на 32 %, отношение рисков 1,32; 95 % ДИ 1,21–1,45) [172]. Эмфизема, подтвержденная данными компьютерной томографии легких, увеличивала вероятность повторных госпитализаций в связи с декомпенсацией сердечной недостаточности, отношение рисков 2,11; 95 % ДИ 1,41–3,15 [330].

Особенно важно, что коморбидное состояние ассоциировано с неблагоприятным прогнозом. Риск смерти больных ХОБЛ с сердечной недостаточностью увеличен на 61–88 % [106, 111, 117, 206, 291]. Вероятность смертельного исхода в течение 24 месяцев у больных ХОБЛ с сердечной недостаточностью в сравнении с ХОБЛ без коморбидности определяли в мета-анализе 9 исследований. Сердечная недостаточность увеличивала риск смерти на 61 %, отношение рисков 1,61; 95 % ДИ 1,38–1,83 [199]. Исследование 299 больных ХОБЛ показало, что выживаемость по Kaplan – Meier при коморбидной левожелудочковой недостаточности меньше в сравнении с ХОБЛ без коморбидности – медиана выживаемости 6,7 лет и 12,5 лет соответственно. Наличие ИБС, подтвержденной коронарографией, не влияло на выживаемость [211]. Анализ 911 летальных исходов, зарегистрированных в исследовании TORCH (рандомизированное двойное слепое плацебо контролируемое исследование эффективности сальметерола/флутиказона у больных ХОБЛ в сравнении с монокомпонентами и плацебо) показал, что наиболее частыми причинами смерти были респираторные причины – 35 % случаев, на втором месте – патология сердечно-сосудистой системы, 26 % случаев [110].

С другой стороны, ХОБЛ является фактором риска смерти больных сердечной недостаточностью. У больных СНсФВ, госпитализированных в связи с сердечной декомпенсацией, коморбидная ХОБЛ была независимым предиктором смертельного исхода, отношение рисков 1,96; 95 % ДИ 1,04–3,69 [276]. По другим

данным риск несколько меньше и составляет 25–31 % [95, 112, 287, 317]. Риск увеличен и при СНнФВ и при СНсФВ [208] на 23 % и 62 % соответственно [208]. Оценка комбинированной конечной точки – смерть по причине сердечной недостаточности или регоспитализация в течение 30 дней после выписки из стационара также показала влияние на риск коморбидной ХОБЛ, ОШ равнялось 1,62; 95 % ДИ 1,23–2,13 [304]. Показана взаимосвязь риска смерти больных сердечной недостаточностью с ХОБЛ и тяжести бронхообструкции. Степень 1 по GOLD увеличивает риск на 63 % (ОР 1,63 95 % ДИ 1,42–1,87), степень 2 – на 69 % (ОР 1,69 95 % ДИ 1,56–1,83), степень 3 – в 2,21 раза (ОР 2,21 95 % ДИ 2,01–2,42), степень 4 – в 2,93 раза (ОР 2,93 95 % ДИ 2,49–3,43) [112]. Таким образом, больные ХОБЛ с сердечной недостаточностью – это больные высокого риска, что необходимо учитывать в терапевтической стратегии.

Коморбидное состояние «ХОБЛ и сердечная недостаточность» характеризуется взаимным отягощением заболеваний, увеличением риска смерти и снижением качества жизни больных. Данные об особенностях сердечной недостаточности у больных ПХОБЛ ограничены.

1.4 Сложности диагностики и лечения сердечной недостаточности у больных хронической обструктивной болезнью легких

Результаты диагностических критериев и методик, разработанных для ХОБЛ или сердечной недостаточности, следует интерпретировать с учетом особенностей коморбидного состояния.

Основной диагностики ХОБЛ является спирометрия с пробой с бронхолитиком. Критерий диагноза – ОФВ1 / ФЖЕЛ меньше или равное 70 % [31, 191]. В профпатологической практике важно помнить, что критерий ОФВ1/ФЖЕЛ может приводить к гиподиагностике заболевания у лиц трудоспособного возраста [74, 192] или не выполняться в связи с сочетанными рестриктивными нарушениями вследствие легочного фиброза [51]. Другим способом выявить стойкую бронхообструкцию является определение нижней

границы нормы. Нижней границей нормы считают значения ОФВ₁, равные нижним 5 % значений в выборке из здоровой популяции. В связи с недостаточной валидацией этот метод в настоящее время не рекомендован в клинической практике, но используется в исследованиях [263].

С 2012 года ПХОБЛ входит в перечень профессиональных заболеваний Российской Федерации (Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 27.04.2012 № 417 н «Об утверждении перечня профессиональных заболеваний»). Профессиональный генез ХОБЛ устанавливают на основании документального подтверждения следующих фактов: работа в условиях воздействия токсичных химических веществ или неорганической пыли, нормальная функция легких при поступлении на работу, дебют заболевания при стаже работы в условиях воздействия промышленных аэрозолей от 10 лет, воздействие среднесменных концентраций промышленных аэрозолей, превышающих предельно допустимые в 3–4 раза и более.

Дополнительная информация о структуре и функции легких у больных ПХОБЛ может быть получена по результатам исследования объемов легких и сопротивления в дыхательных путях методом бодиплетизмографии [344], диффузионной способности легких по монооксиду углерода [161], компьютерной томографии (КТ) легких, КТ денситометрии легких, построения карт параметрического отклика на инспираторно-экспираторных томограммах [150, 293].

Диагностика ПХОБЛ включает параметры, прогнозирующие ответ на терапию: тяжесть симптомов по анкетам mMRC или CAT, тяжесть ограничения воздушного потока на основании постбронходилаторного ОФВ₁, частоту обострений, тип клеточного воспаления. Большая тяжесть симптомов и частые обострения требуют двойной бронходилатации. Эозинофилия крови или мокроты определяет потребность в ингаляционных глюкокортикостероидах [3, 31, 191]. Тяжелыми считают симптомы при значениях счета mMRC 2 балла и более, CAT – 10 баллов и более. Частые обострения – это два и более любых обострений или одно обострение с госпитализацией в течение предыдущего года. По ОФВ₁

бронхообструкцию при ПХОБЛ подразделяют на степени: 1 (легкая) – ОФВ1 80 % и более, 2 (средняя) – ОФВ1 от 50 до 79 %, 3 (тяжелая) – ОФВ1 от 30 до 49 %, 4 (крайне тяжелая) – ОФВ1 менее 30 %. Сочетание тяжести симптомов и частоты обострений позволяет выделить фенотипы, обозначаемые ABCD. Фенотипы со слабо выраженными симптомами А и С, с тяжелыми – В и D, с редкими обострениями А и В, с частыми обострениями С и D. [3, 31, 84, 191]. Критерии воспаления с эозинофилией все еще четко не определены. В большинстве исследований эозинофильный фенотип ХОБЛ диагностировали при уровне эозинофилов в мокроте или периферической крови 3 % и более [126]. Фенотип с частыми обострениями встречается в 33,7 % случаев [76], эозинофильное воспаление – у 37 % больных ХОБЛ [174].

Своевременная диагностика сердечной недостаточности у больных ХОБЛ является не менее значимым элементом управления риском здоровью, учитывая необходимость ранней коррекции дисфункции миокарда и необходимость особого подхода к коморбидному заболеванию. При этом диагностика сердечной недостаточности у больных ХОБЛ является сложной задачей, и около 1/3 случаев у больных ХОБЛ остаются нераспознанными. В когорте COSYCONET из 289 больных ХОБЛ со снижением фракции выброса левого желудочка менее 50 % или конечным диастолическим размером левого желудочка более 56 мм у 74 (36,3 %) больных до исследования диагноз сердечной недостаточности выставлен не был и соответствующей терапии они не получали [274].

Основными критериями СНнФВ являются: симптомы и физикальные признаки сердечной недостаточности, фракция выброса левого желудочка менее 40 % по данным ЭхоКГ. Критерии СНсФВ – симптомы и физикальные признаки сердечной недостаточности, фракция выброса левого желудочка 50 % и более и отсутствие дилатации желудочков сердца при ЭхоКГ, соответствующие структурные изменения сердца, такие как гипертрофия ЛЖ и/или расширение левого предсердия (ЛП) и/или диастолическая дисфункция левого желудочка [30]. На сердечную недостаточность указывают и другие нарушения, выявляемые при импульсно-волновом или тканевом доплеровском эхокардиографическом

исследовании. Структурные изменения, характерные для СНФВ, – гипокинезы, акинезы миокарда, увеличенные конечный диастолический и систолический размеры желудочков, индекс сферичности. Нарушение систолической функции левого желудочка определяет снижение фракции укорочения, глобальной продольной деформации, скорости систолического движения основания желудочка, амплитуды смещения атриовентрикулярной плоскости, диастолической – увеличение отношения максимальных скоростей раннего диастолического наполнения и подъема основания левого желудочка в раннюю диастолу (E / e'), повышение времени изоволюметрического расслабления, индекса объема левого предсердия, индекса массы миокарда левого желудочка [30]. Оценка структуры и функции правого желудочка при ЭхоКГ имеет свои особенности. Наиболее значимыми структурными изменениями при правожелудочковой недостаточности являются увеличение площади правых предсердия и желудочка, конечного диастолического размера правого желудочка, увеличение толщины передней стенки, конечной диастолической и систолической площади, снижение фракционного изменения площади правого желудочка. Наилучшим ЭхоКГ признаком снижения систолической функции миокарда правого желудочка считают уменьшение систолической экскурсии фиброзного кольца трикуспидального клапана (TAPSE) и индекса миокардиальной функции (индекса Tei) [41, 83].

Несмотря на повышение доступности ЭхоКГ, этот метод не может быть использован для скринингового обследования во время периодических медицинских осмотров и при диспансерном наблюдении больных ХОБЛ. Эхокардиографию проводят при обоснованном подозрении на развитие сердечной недостаточности. Основным симптомом, позволяющим инициировать диагностику, является одышка и она же характерна для ХОБЛ [31, 191]. Это затрудняет раннюю диагностику сердечной недостаточности у больных ХОБЛ, так как усиление одышки обычно принимают за прогрессирование индексного заболевания.

Из биохимических маркеров сердечной недостаточности в клинической

практике доступно определение концентрации натрийуретических пептидов крови [10, 23, 30, 32, 285]. Натрийуретические пептиды – группа гормонально активных белков, образующихся преимущественно в миокарде предсердий и желудочков (в малых количествах – во многих других органах). Выброс натрийуретических пептидов происходит в ответ на стресс, повышение напряжения стенок сердца и гипоксемию. Мозговой натрийуретический пептид (или В-тип) вырабатывается преимущественно в стенке желудочков. Молекула-предшественник ProBNP при помощи фермента корина расщепляется на BNP и гормонально неактивный фрагмент NT-proBNP [345]. В качестве диагностических маркеров используют мозговой натрийуретический пептид (BNP), срединный фрагмент натрийуретического пептида А типа (MR-proANP), N-концевой предшественник мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) [30]. Сывороточный уровень натрийуретических пептидов взаимосвязан с тяжестью дисфункции миокарда и является предиктором неблагоприятного исхода [91].

Сывороточные концентрации NT-proBNP реагируют на изменение напряжения стенки миокарда и волемию, что не всегда связано с сердечной недостаточностью. Согласно действующим клиническим рекомендациям, NT-proBNP – это маркер исключения, значение менее 125 пг/мл указывает на отсутствие сердечной недостаточности. Сильная связь уровня NT-proBNP крови с легочной гипертензией у больных ХОБЛ затрудняет его применение для диагностики сердечной недостаточности у этой группы больных [40]. Часто NT-proBNP повышается при обострении ХОБЛ [130]. При этом дисфункция правого желудочка не влияет на уровень натрийуретических пептидов [83].

Для диагностики СНсФВ предложены комплексные диагностические алгоритмы HFA-PEFF [200], H₂FpEF [94], включающие оценку симптомов, ультразвуковой морфологии сердца, натрийуретических пептидов, коморбидности, функциональных тестов. Однако чувствительность и специфичность данных методик у больных с бронхолегочной патологией неизвестны.

Продолжается научный поиск новых маркеров сердечной недостаточности. Большое внимание уделяют факторам воспаления и фиброза. Фактор роста и дифференцировки 15 (GDF-15), относящийся к семейству TGF β 1, вырабатывается кардиомиоцитами при ишемии или перегрузке объемом и повышен у больных сердечной недостаточностью. Показана диагностическая и прогностическая значимость белка галектина 3, члена семейства лектинов. Этот белок реагирует на повреждение кардиомиоцитов и участвует в регуляции сократимости. Растворимая форма ST-2 рецептора IL-33 вырабатывается в ответ на повышение напряжения миокарда и также дифференцирует больных сердечной недостаточностью. Повышение всех трех вышеуказанных маркеров не зависит от фракции выброса левого желудочка [32, 288]. При ХОБЛ повышение данных факторов в сыворотке может быть связано с воспалением и фиброзом в легких.

В сложных клинических ситуациях при пограничных результатах ЭхоКГ сердечную недостаточность можно выявить при помощи контрастной ЭхоКГ, «спекл-трекинг» ЭхоКГ, магнитно-резонансной томографии [30, 134], мультиспиральной компьютерной томографии, позитронно-эмиссионной томографии, однофотонной эмиссионной компьютерной томографии сердца, катетеризации сердца [30]. Сложность выполнения и стоимость оборудования ограничивают широкое применение этих методов. Они доступны в специализированных центрах и пока не предназначены для массовой ранней диагностики сердечной недостаточности.

Диагноз ХОБЛ при сердечной недостаточности также представляет определенные трудности, существует риск как гипо-, так и гипердиагностики. При явлениях застоя в малом круге кровообращения отек слизистой бронхов или сдавление бронхиол вследствие отека интерстиция могут приводить к вторичной бронхообструкции [168]. Усиление гидратации интерстициальной ткани легких увеличивает ее ригидность, что создает рестриктивный компонент вентиляционных нарушений. В этом случае снижение ФЖЕЛ за счет сердечной недостаточности может увеличить значение ОФВ1 / ФЖЕЛ и тем самым «скрыть» критерий ХОБЛ [102]. Последний факт представляется особенно значимым для

больных ПХОБЛ от воздействия пыли, так как этот субфенотип исходно имеет выраженный рестриктивный компонент вследствие пневмосклероза [47, 51]. Для дифференциальной диагностики рекомендуется выполнять спирографию после компенсации сердечной недостаточности, что не решает проблему диагноза в острый период и у больных с застойной сердечной недостаточностью, рефрактерной к терапии.

Таким образом, на современном этапе диагноз ХОБЛ с сердечной недостаточностью требует системного анализа факторов риска, симптомов, данных спирографии, эхокардиографии, биохимических маркеров. Отсутствие патогномоничных симптомов, наличие общих симптомов ХОБЛ и сердечной недостаточности, возможность ложноположительных результатов биомаркеров способствуют неверной диагностике коморбидного состояния, что определяет необходимость оптимизации диагностики и прогностических моделей. Вышесказанное особенно важно для сочетания ПХОБЛ с сердечной недостаточностью, учитывая дополнительные общие факторы риска, связанные с условиями труда.

Из трудностей диагностики закономерно следует недостаточный объем терапии. Кроме того, при сочетании ХОБЛ и сердечной недостаточности необходимые лекарства зачастую не назначают из-за опасения нежелательных реакций. По данным Kostikas K et al., из 2 439 больных сердечной недостаточностью и впервые выявленной ХОБЛ, адекватная терапия ХОБЛ была назначена только 30 % больным, недостаточная – 42 %, 28 % больных остались без лечения ХОБЛ. Достаточной терапией ХОБЛ в данном исследовании считали применение длительнодействующих бронходилататоров, при наличии показаний – ингаляционных глюкокортикостероидов. Из 12 587 больных ХОБЛ, у которых за время наблюдения была выявлена сердечная недостаточность, терапия в полном объеме была назначена 18 %, частично лечение получали 42 %, лечение сердечной недостаточности не получали 40 % больных. Достаточной терапией сердечной недостаточности считали применение бета-блокаторов в сочетании с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента или блокаторами

рецепторов ангиотензина 2 [96]. Недостаточный объем терапии у больных коморбидным заболеванием отмечали и другие авторы [271, 340].

Вместе с тем результаты клинических исследований свидетельствуют о возможности безопасного назначения полного объема терапии как ХОБЛ, так и сердечной недостаточности больным с сочетанной патологией. При этом необходимо учитывать кардиобезопасность препаратов для лечения ХОБЛ и возможные бронхоконстрикторные эффекты терапии сердечной недостаточности. Должны быть использованы плеiotропные эффекты лекарств.

Основными препаратами для лечения сердечной недостаточности являются бета-блокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, антагонисты рецепторов ангиотензина 2, антагонисты альдостерона. Пациенты с заболеваниями сердца, связанными с атеросклерозом, должны получать ацетилсалициловую кислоту и статины.

Блокада бета-2 рецепторов гладкомышечных клеток бронхов может привести к бронхоконстрикции. С этим связаны опасения по поводу возможности применения бета блокаторов у больных бронхообструктивными заболеваниями. Для лечения сердечной недостаточности используют кардиоселективные бета1-адреноблокаторы, в терапевтических дозах не влияющие на тонус мышц бронхов. Безопасность бета блокаторов у больных ХОБЛ достаточно доказана в клинических исследованиях, они не усиливают бронхообструкцию и не снижают эффекты бронходилататоров и противовоспалительных средств [127, 129]. Возможно снижение частоты обострений ХОБЛ на фоне бета-блокаторов [121, 128, 129]. Кроме того, мета-анализ 15 ретроспективных исследований больных ХОБЛ в сочетании с заболеваниями сердца и сердечной недостаточностью (n = 121 956 человек) определил, что применение бета блокаторов снижает риск смерти в данной группе больных, относительный риск 0,72; 95 % ДИ 0,63–0,83 [121]. Подобные результаты получены в ряде других работ [206, 242, 291]. Некоторые авторы не выявили влияния бета-блокаторов на смертность больных ХОБЛ [128], но о негативном влиянии на выживаемость сообщений нет.

Нейрогормональная блокада для лечения СНнФВ обладает плеiotропными

эффектами для ХОБЛ. Блокаторы рецепторов ангиотензина 2 и антагонисты альдостерона снижают смертность больных коморбидным заболеванием в течение 10 лет, относительный риск 0,76; 95 % ДИ 0,76–0,76 и 0,96; 95 % ДИ 0,96–0,96 [291]. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) могут снижать риск смерти [58, 242] или не влиять на него [291]. Эффект снижения риска смерти больных ХОБЛ с сердечной недостаточностью был показан для антагонистов кальция (ОР 0,86; 95 % ДИ 0,80–0,92) [242], ацетилсалициловой кислоты (отношение рисков 0,87; 95 % ДИ 0,77–0,98) [206]. Статины нейтральны относительно исходов ХОБЛ, но снижают риск смерти при сочетании с сердечной недостаточностью. Статины уменьшают системное воспаление, улучшают гемодинамику малого круга кровообращения в случае легочной гипертензии [170, 291, 321].

Возможные риски бронхолитической и противовоспалительной терапии у больных сердечной недостаточностью связаны с увеличением частоты сердечных сокращений при системном влиянии бета 2 агонистов и М-холиноблокаторов, неблагоприятными метаболическими эффектами глюкокортикостероидов. По результатам исследования SUMMIT, терапия ИГКС, длительнодействующими бета 2 агонистами (ДДБА) и комбинацией ИГКС/ДДБА не влияла на частоту сердечно-сосудистых событий в сравнении с плацебо [185]. По результатам мета-анализа 23 РКИ, включавшем 26 650 больных ХОБЛ (19 157 получали двойную бронходилатацию ДДБА/длительнодействующими антихолинергическими препаратами (ДДАХЭ), 7 197 – ДДБА, 5 990 – ДДАХЭ и 4 306 – плацебо) провели ранжирование фиксированных комбинаций ДДБА/ДДАХЭ по риску неблагоприятных сердечно-сосудистых эффектов. Наибольшую безопасность показали тиотропий/олодотерол и аклидиний/формотерол, их риск не превышал риск плацебо. Кроме того, двойная бронходилатирующая терапия не увеличивала сердечно-сосудистый риск в сравнении с монотерапией ДДБА и ДДАХЭ [331].

Таким образом, у больных ХОБЛ с сердечной недостаточностью нет оснований для ограничения объема необходимой терапии одного из коморбидных состояний. Улучшение функции легких и уменьшение гипоксемии, снижение

системного воспаления будет способствовать замедлению ремоделирования сердечно-сосудистого компонента кардиореспираторного континуума. Уменьшение застоя в легких, легочной гипертензии положительно скажется на функции легких.

1.5 Особенности профилактики сочетанной патологии профессиональная хроническая обструктивная болезнь легких и сердечная недостаточность

Основой профилактики коморбидного состояния «ПХОБЛ и сердечная недостаточность» является управление профессиональным риском здоровью. Наибольший эффект возможен при интеграции корпоративных мероприятий и индивидуальной программы для каждого работающего.

Учитывая роль промышленного аэрозоля в развитии и прогрессировании кардиореспираторного континуума, важная задача – минимизация его воздействия. На уровне предприятия необходимо, насколько позволяет характер производства, обеспечить безопасные условия труда за счет инженерных мероприятий (устройство вентиляции, установка современного оборудования, герметизирующего операции с выделением вредных веществ, и др.) и гигиенического мониторинга. При невозможности полностью исключить контакт работающего с промышленным аэрозолем работы производят с применением средств индивидуальной защиты органов дыхания (маски, респираторы, противогазы в зависимости от степени опасности химических веществ).

Прогноз профессионального кардиореспираторного континуума во многом зависит от качества предварительных и периодических медицинских осмотров. Необходимо проводить комплексную оценку респираторного и сердечно-сосудистого риска, исследовать и профессиональные, и традиционные факторы риска, сформировать обоснованные рекомендации для больного и работодателя. Очень важно правильно оценить функцию внешнего дыхания. Работающим в условиях воздействия пыли и токсичных химических веществ

необходимо 1 раз в 2 года проводить спирографию с пробой с бронхолитиком. Спирография не может быть заменена на другие методы оценки вентиляционной функции легких (пикфлоуметрию и т.д.) [43].

Вторичная профилактика ПХОБЛ включает полный объем терапии в соответствии с фенотипом, консультирование о риске неблагоприятного течения заболевания при продолжении работы с промышленным аэрозолем [86, 190]. При развитии у работающего больного ХОБЛ дыхательной, правожелудочковой недостаточности, частоте обострений более 4 раз в год необходимо рациональное трудоустройство вне контакта с промышленным аэрозолем [43].

Исходя из представлений о кардиореспираторном континууме для больных ХОБЛ, должна быть настороженность относительно развития сердечной недостаточности. Обязательной задачей медицинских осмотров является ранняя диагностика общих хронических неинфекционных заболеваний, что служит профилактике сердечной недостаточности, в том числе у больных с коморбидностью.

В программу периодических медицинских осмотров, независимо от вида неблагоприятного производственного фактора, входит оценка сердечно-сосудистого риска. С этой целью выполняют электрокардиографию, измерение артериального давления, измерение роста, массы тела, окружности талии, рассчитывают индекс массы тела, исследуют уровень общего холестерина и глюкозы крови, определяют итоговую оценку по шкале SCORE [43, 190]. Данный объем обследования достаточен для диагностики и контроля целевых уровней основных традиционных факторов сердечно-сосудистого риска – артериальной гипертензии, дислипидемии, абдоминального ожирения, гипергликемии, курения, гиподинамии [300]. Коррекция традиционных факторов направлена прежде всего на снижение риска сердечно-сосудистых заболеваний, ассоциированных с атеросклерозом. Доступные для выполнения в условиях медицинских осмотров методики не позволяют прогнозировать и диагностировать на ранней стадии сердечную недостаточность.

Таким образом, при развитии сочетанной патологии ХОБЛ с сердечной

недостаточностью четко прослеживаются закономерности, составляющие кардиореспираторный континуум. Взаимодействие двух патологических биомеханизмов приводит к значимому патоморфозу заболеваний на клиническом уровне, включая прогноз течения и исходов. При этом подавляющее большинство данных получено при исследовании общей популяции больных ХОБЛ, и недостаточно изучены особенности коморбидности с сердечной недостаточностью разных фенотипов ХОБЛ – профессиональной или в условиях курения табака. Требуют уточнения взаимосвязи сердечной недостаточности с условиями труда и характеристиками табакокурения. Для оптимизации подходов к ранней диагностике и прогнозу необходимо дальнейшее изучение фенотипических особенностей ХОБЛ, способствующих развитию сердечной недостаточности, клинических и патогенетических особенностей сердечной недостаточности у больных ПХОБЛ, ассоциированных молекулярных факторов.

ГЛАВА 2 ГИГИЕНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА УСЛОВИЙ ТРУДА, ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ, КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ

2.1 Санитарно-гигиеническая характеристика условий труда больных профессиональной хронической обструктивной болезнью легких

Особенностью ХОБЛ как профессионального заболевания является полиэтиологичность. Различия воспаления в ответ на воздействие факторов с различными физико-химическими и биологическими свойствами определяют гетерогенность фенотипов ПХОБЛ [12, 14, 47, 86, 253, 254], что в свою очередь может влиять на развитие сердечной недостаточности. Таким образом, актуальным является определение условий труда больных ПХОБЛ и коморбидным заболеванием ПХОБЛ в сочетании с сердечной недостаточностью.

Гигиенический анализ условий труда выполнен согласно Р.2.2.2006-05 «Руководство по гигиенической оценке факторов рабочей среды и трудового процесса. Критерии и классификация условий труда» (действует на момент проведения исследования). Данные о фактических концентрациях химических веществ, пылей, уровней воздействия других неблагоприятных производственных факторов получены при анализе санитарно-гигиенических характеристик условий труда работника, составленных экспертами отдела надзора по гигиене труда, коммунальной гигиене Управления Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Новосибирской области на момент первичной диагностики профессионального заболевания.

При оценке условий труда также использованы следующие нормативно-правовые документы:

- приказ Минздравсоцразвития России от 12.04.2011 № 302н (ред. от 18.05.2020) «Об утверждении перечней вредных и (или) опасных производственных факторов и работ, при выполнении которых проводятся обязательные предварительные и периодические медицинские осмотры

(обследования), и Порядка проведения обязательных предварительных и периодических медицинских осмотров (обследований) работников, занятых на тяжелых работах и на работах с вредными и (или) опасными условиями труда»;

- приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 27 апреля 2012 г. № 417н «Об утверждении перечня профессиональных заболеваний»;

- Гигиенические нормативы ГН 2.2.5.3532-18 «Предельно допустимые концентрации (ПДК) вредных веществ в воздухе рабочей зоны». Утверждены Постановлением Главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 13 февраля 2018 года № 25. Зарегистрировано в Минюсте 20 апреля 2018 года, регистрационный № 50845, действовал до 01.03.2021;

- СанПиН 1.2.3685-21 «Гигиенические нормативы и требования к обеспечению безопасности и (или) безвредности для человека факторов среды обитания». Утвержден Постановлением Главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 28 января 2021 года № 2. Зарегистрирован в Минюсте 29 января 2021 года, регистрационный № 62296, действует с 01.03.2021;

- ГОСТ 12.1.016-79 «Воздух рабочей зоны. Требования к методам измерения концентраций вредных веществ»;

- ГОСТ Р 54578-2011 «Воздух рабочей зоны. Аэрозоли преимущественно фиброгенного действия». Методические указания «Контроль содержания вредных веществ в воздухе рабочей зоны» № 3936-85;

- Методические указания № 4945-88 по определению вредных веществ в сварочном аэрозоле. (Твердая фаза и газы);

- Методические указания по определению вредных веществ в воздухе, выпуски 1–5, 22 (МУ № 1611-77-1719-77. М., 1981, МУ № 4469-87-4536-87. М., 1988);

- Общие требования безопасности при производстве и переработке стекловолокна согласно ГОСТ Р 53237-2008;

- ГОСТ Р ИСО 7708-2006 «Качество воздуха. Определение гранулометрического состава частиц при санитарно-гигиеническом контроле»;

- ГОСТ Р ИСО 15767-2007 «Точность взвешивания аэрозольных проб»;
- ГОСТ Р 54578-2011 «Воздух рабочей зоны. Аэрозоль преимущественно фиброгенного действия. Общие принципы гигиенического контроля и оценки воздействия»;
- Единый тарифно-квалификационный справочник работ и профессий рабочих (ЕТКС), выпуски 2, 24, 28, 21, 41, 50.

В соответствии с нормативными документами, измерение концентраций пыли в воздухе рабочей зоны проводили гравиметрическим методом, химических веществ – фотометрическим методом. Измеренные фактические концентрации соотносили с ПДК согласно ГН 2.2.5.3532-18 и СанПиН 1.2.3685-21. При одновременном присутствии в воздухе рабочей зоны нескольких вредных веществ однонаправленного действия с эффектом суммации рассчитывали сумму отношений фактических концентраций каждого из веществ к ПДК. Если полученный результат был выше единицы, то класс условий труда устанавливали по кратности ее превышения. В таких случаях каждое из химических веществ рассматривали в качестве этиологического фактора ПХОБЛ при экспертизе связи заболевания с профессией. При одновременном содержании в воздухе рабочей зоны нескольких веществ разнонаправленного действия класс условий труда для химического фактора устанавливали либо по веществу, концентрация которого соответствует наиболее высокому классу, либо при наличии трех и более веществ с уровнями класса 3.2 оценивали условия труда как класс 3.3, при наличии двух и более вредных веществ с уровнями класса 3.3 – как класс 3.4. Если одно вещество имело несколько специфических эффектов, то для оценки условий труда принимали во внимание наиболее опасный.

Отбор проб проводился во время производственных операций, сопровождающихся наибольшим выделением вредных веществ в воздух рабочей зоны. Средства измерения, применяемые для гигиенической оценки условий труда, были метрологически аттестованы и прошли государственную поверку в соответствии с действующими нормативами.

Обследуемые работали на предприятиях следующих видов деятельности: машиностроение (ОКВЭД – 30.30.3 и 30.20.4), стекольное производство (ОКВЭД – 23.13) (Таблицы 2.1, 2.2 и 2.3). Профессии обследуемых: формовщик машинной формовки ($n = 8$), формовщик ручной формовки ($n = 12$), земледел ($n = 10$), маляр ($n = 40$), электрогазосварщик ($n = 21$), аппаратчик гальванического цеха ($n = 5$), стекловар ($n = 8$), составщик шихты ($n = 4$), дробильщик-размольщик ($n = 7$).

Формовщик машинной формовки выполняет следующие производственные операции: продувает модель сжатым воздухом, обрызгивает керосином, припыляет графитовым порошком, протирает ветошью все поверхности модели. С помощью крана устанавливает опоку на модель. Используя автоматическую линию формовки перемещает передаточную тележку на линию формовки, подает опоку под пескометную головку, заполняет опоку формовочной смесью, контролирует плотность набивки, перемещает, производит вентиляционные наколы, контролирует плотность набивки твердомером, перемещает опоку в кантователь, кантует опоку, производит протяжку полуформы, перемещает опоку по рольгангу на шаговый конвейер. Затем перемещает передаточную тележку в исходное положение на линию формовки.

Основным неблагоприятным производственным фактором на рабочих местах формовщиков машинной формовки является высокофиброгенная неорганическая пыль. Максимальная разовая концентрация пыли составила $(14,2 \pm 3,1) \text{ мг/м}^3$ (4,7 ПДК), среднесменная – $(10,6 \pm 4,42) \text{ мг/м}^3$ (10,6 ПДК). Работники обеспечены средствами индивидуальной защиты – респиратор типа «Лепесток». Помещения оборудованы общеобменной приточно-вытяжной вентиляцией, находящейся в исправном состоянии.

Формовщик ручной формовки предприятия машиностроения в начале рабочего цикла изготавливает полуформы сердечника. Работник наполняет опоку формовочным составом при помощи совковой лопаты, уплотняет состав пневмотрамбовкой, очищает излишки состава, кантует опоку на плац отделки при помощи электромостового крана, производит отделку полуформ. Далее рабочий выполняет покраску полуформ противопопригарной краской пульверизатором,

электромостовым краном полуформа транспортируется на тележку сушила или на место провяливания. Цикл повторяется.

Основным неблагоприятным фактором на рабочих местах формовщиков ручной формовки на сталелитейном производстве является кремнийсодержащая высокофиброгенная пыль. Максимальная разовая концентрация пыли составила $(18,20 \pm 2,14)$ мг/м³, превышение ПДК в 6,1 раза, среднесменная концентрация – $(16,30 \pm 3,15)$ мг/м³, превышение ПДК в 16,3 раза. Другими факторами были: диоксида триоксид (среднесменная концентрация $(12,70 \pm 0,35)$ мг/м³, превышение в 2,1 раза), оксиды марганца (максимальная разовая концентрация в пересчете на марганец диоксид 0,065 мг/м³ – превышение в 1,3 раза), напряжение опорно-двигательного аппарата (30 % рабочего времени), локальная вибрация (45 % рабочего времени), производственный шум (90 % рабочего времени). Время воздействия указанных факторов на протяжении смены 100 %. Работники обеспечены средствами индивидуальной защиты – респиратор типа «Лепесток». Помещения оборудованы общеобменной приточно-вытяжной вентиляцией, находящейся в исправном состоянии.

На землеприготовительном участке литейного цеха предприятия машиностроения основными неблагоприятными производственными факторами земледела являлись высокофиброгенная кремнийсодержащая пыль, оксид углерода, добавка «Блескол» (с 2008 г., ранее применяли глинистую суспензию). Производственная деятельность земледела заключается в приготовлении формовочной смеси. При приготовлении смеси работник включает смеситель и загружает, вращая рукоятку барабана загрузочного устройства (дозатора), отмеренное количество крупного и мелкого песка, загружает согласно рецептуре графит, сухую глину. Не останавливая смеситель, рабочий добавляет лигносульфанат и олифу через загрузочное окно. При приготовлении глинистой суспензии с добавлением «Блескола» включает краскомешалку и загружает через загрузочное окно глинопорошок, открывает вентиль подачи воды и доводит пасту до состояния суспензии. При сушке песка в сушиле работник открывает вентиль подачи мазута, включает вентиляцию и дымосос, включает барабан и тарельчатый

питатель и наблюдает за факелом горения форсунки, следит, чтобы сухой песок из сушила подавался по элеватору и системе ленточных транспортеров в бункера смесителей.

Содержание кристаллического диоксида кремния в аэрозоле дезинтеграции составляло от 10 до 60 %, максимальная разовая концентрация равнялась $(21,9 \pm 2,13)$ мг/м³, превышение ПДК в 6,3 раза, среднесменная – $(10,2 \pm 4,32)$ мг/м³, превышение ПДК в 10,2 раза. Время воздействия указанных факторов – 100 % рабочей смены. Работники обеспечены средствами индивидуальной защиты – респиратор типа «Лепесток». Помещения оборудованы общеобменной приточно-вытяжной вентиляцией, находящейся в исправном состоянии.

На участке приготовления и составления шихты предприятия стекольного производства все оборудование цеха не герметизировано и является источником пылевыведения. Работа дробильщик-размольщик заключается в подаче материала грейферным краном на сушилку, с последующей загрузкой вручную в приемный бункер щековой дробилки и подачей элеватором в роторную дробилку. После дробления материал поступает на вибрационное сито с последующей подачей на транспортер. Основным неблагоприятный производственный фактор на рабочем месте дробильщика-размольщика – умереннофиброгенная пыль. В ряде технологий применяется доломит, среднесменная концентрация составила $(85,4 \pm 8,11)$ мг/м³ (14,2 ПДК). Максимальные разовые концентрации диоксида кремния равнялись $(20,1 \pm 2,12)$ мг/м³ (6,7 ПДК), среднесменные – $(15,5 \pm 3,51)$ мг/м³ (15,5 ПДК). Другими вредными производственными факторами являлись шум с превышением ПДУ на 4 дБА, напряжение верхнего плечевого пояса до 30 % смены. Работа вручную составляет 20 % рабочего времени. Работники обеспечены средствами защиты органов дыхания – респиратор противопылевой ШБ-1. Производственные помещения оборудованы приточно-вытяжной вентиляцией, находящейся в исправном состоянии.

Составщик шихты выполняет следующие виды работ: составление шихты согласно заданной рецептуре, взвешивание и дозировка сырьевых компонентов

шихты, засыпка компонентов шихты в смесительные агрегаты, регулирование поступления сырьевых компонентов в смесители, наблюдение за работой транспортеров, элеваторов, смесителей, контроль за правильностью взвешивания, отбор проб для химического анализа и контроля качества перемешивания шихты, выгрузка приготовленной шихты и подача ее в бункера запаса. Неблагоприятные производственные факторы составщика шихты – это пыль сырьевых материалов. Максимальная разовая концентрация аморфной кремниевой пыли (кварцевого песка) составляла $(12,1 \pm 4,25)$ мг/м³ (4,0 ПДК), среднесменная концентрация – $(6,4 \pm 2,37)$ мг/м³ (6,4 ПДК). Максимальная разовая концентрация кальцинированной соды составила $(20,6 \pm 5,92)$ мг/м³ (10,3 ПДК), пыли доломита – $(49,8 \pm 4,18)$ мг/м³ (8,3 ПДК). Работники обеспечены средствами защиты органов дыхания – респиратор противопылевой ШБ-1. Производственные помещения оборудованы общеобменной приточно-вытяжной вентиляцией.

Другим неблагоприятным фактором является физическое перенапряжение плечевого пояса до 45 % рабочей смены.

Рабочее место стеклоvara расположено в изолированной кабине, находящейся в непосредственной близости от стеклоvarной печи. Кабина оборудована местной вытяжной вентиляцией. Управление технологическим процессом осуществляется с помощью пульта управления, расположенного в кабине. Выполняемая операция: варка стекломассы в ваннах печах, оборудованных системами автоматического регулирования. Оборудование не герметизировано. Стеклоvar находится в кабине 60 % рабочего времени, вне кабины, когда имеет контакт с промышленными аэрозолями, – 40 %. Работа стеклоvara автоматизирована.

В воздухе рабочей зоны стеклоvara присутствовала кремнесодержащая пыль с максимальной разовой концентрацией $(8,4 \pm 3,71)$ мг/м³ (2,8 ПДК), среднесменной – $(5,9 \pm 1,92)$ мг/м³ (5,9 ПДК). Другим неблагоприятным фактором является нагревающий микроклимат вне кабины.

Маляр предприятия машиностроения в процессе трудовой деятельности выполняет такие производственные операции как подготовка и окраска

крупногабаритных изделий вручную и с помощью пульверизатора. Факторы производственной среды, воздействующие при выполнении вышеперечисленных работ: химический (углеводороды ароматические, эфиры сложные, смесь углеводородов, эпоксидные полимеры, синтетические полимерные материалы), физическое перенапряжение. Продолжительность воздействия химического фактора 100 % рабочей смены. Максимальные разовые концентрации равнялись: для бутилацетата ($410,0 \pm 10,3$) мг/м³ (2,1 ПДК), для ксилола ($764,7 \pm 25,4$) мг/м³ (5,1 ПДК), для толуола ($380,0 \pm 30,5$) мг/м³ (2,4 ПДК), для бензина ($649,0 \pm 5,4$) мг/м³ (2,2 ПДК), для ацетона ($995,0 \pm 15,4$) мг/м³ (1,2 ПДК). Среднесменные концентрации составили для бутилацетата ($102,0 \pm 6,2$) мг/м³ (2 ПДК), для ксилола ($76,0 \pm 5,5$) мг/м³ (1,5 ПДК), для толуола ($54,0 \pm 3,12$) мг/м³ (1,1 ПДК), для бензина ($303,0 \pm 5,16$) мг/м³ (3 ПДК), для ацетона ($645,0 \pm 4,1$) мг/м³ (32,3 ПДК). Время воздействия фактора – 90 % рабочей смены, из них 75 % – воздействие максимальных концентраций химических веществ. Работники обеспечены средствами индивидуальной защиты – респиратор типа «Лепесток». Помещения для окрашивания деталей оборудованы пульверизационными камерами, ангары, в которых проводится окрашивание готового изделия, – приточно-вытяжной вентиляцией. Вентиляционное оборудование находится в исправном состоянии. Время воздействия физического перенапряжения с превышением нормативов 30 %.

Гальваническое отделение оборудовано открытыми ваннами с растворами щелочи, азотной, серной кислоты, горячей и холодной водой, а также канализационным трапом в полу, местной вытяжной вентиляцией от ванн. Работники используют средства индивидуальной защиты органов дыхания – респиратор РПГ 67.

Работа аппаратчика заключается в гальванизации поверхностей различных деталей. Работники загружали детали в ванны и выгружали их вручную, расставляли детали для просушивания в специальные подвески. Просушенные детали укладывали на электрокару для оправки их на склад, сливали отработанные растворы из ванны в канализационный трап в полу, раствор серной

кислоты вычерпывали из ванн вручную, слив растворов азотной кислоты и щелочи проводили через краны в ваннах. Неблагоприятными факторами производственной среды на рабочих местах гальваников были загрязнение воздуха рабочей зоны парами аммиака, азотной и серной кислот, аэрозолями едкой щелочи, диоксида азота, а также физические нагрузки с преимущественным участием мышц рук и плечевого пояса без превышения установленных нормативов.

Максимальная разовая концентрация паров серной кислоты в воздухе рабочей зоны составила $(8,0 \pm 1,25)$ мг/м³ (8,0 ПДК), едкой щелочи – $(5,7 \pm 1,39)$ мг/м³ (11,4 ПДК), аммиака $(40,1 \pm 3,48)$ мг/м³ (2,0 ПДК).

Условия труда электрогазосварщиков предприятия машиностроения характеризовались воздействием следующих неблагоприятных факторов: загазованности воздуха рабочей зоны сварочным аэрозолем, ультрафиолетового излучения, шума, тяжести трудового процесса. В состав сварочного аэрозоля входили азота диоксид, углерода оксид, марганец, озон, медь, дижелеза триоксид. В процессе трудовой деятельности электрогазосварщик совместно со сборщиком вручную собирает металлоконструкцию, выполняет прихватку с помощью ручной дуговой электросварки с применением электродов марки УОНИ 1345 или ОК 46 и выполняет сварку металлоконструкции с помощью полуавтоматической сварки в среде углекислого газа. При полуавтоматической сварке применяется сварочная проволока марки 08-2 ГС. Свариваемый металл – сталь-3.

Максимальная разовая концентрация озона $(0,14 \pm 0,19)$ мг/м³ (1,4 ПДК), марганца – $(1,6 \pm 0,523)$ мг/м³ (5,3 ПДК), среднесменная концентрация марганца $(0,27 \pm 0,012)$ мг/м³ (2,7 ПДК), меди – $(1,47 \pm 0,055)$ мг/м³ (2,9 ПДК). Концентрации азота диоксида, углерода оксида, дижелеза триоксида не превышали ПДК. Время воздействия химических веществ – 100 % продолжительности восьмичасовой рабочей смены. Тяжесть трудового процесса – неудобная поза, наклоны корпуса, напряжение плечевого пояса занимали до 30 % рабочего времени. Работники обеспечены средствами защиты – специальный костюм и обувь для защиты от искр, перчатки с полимерным

покрытием, щиток защитный термостойкий со светофильтром, респиратор РПГ 67. Помещения оборудованы общеобменной приточно-вытяжной вентиляцией, находящейся в исправном состоянии.

Таким образом, основным неблагоприятным производственным фактором больных ПХОБЛ является промышленный аэрозоль сложного состава. По физико-химическим и биологическим свойствам основных компонентов можно выделить три группы аэрозолей – неорганические (кремнийсодержащие и доломитовые) пыли, аэрозоли металлов и их соединений, токсичные газы, – органические растворители и кислоты/щелочи. Дополнительными факторами, способствующими развитию профессиональной бронхолегочной патологии, были физическое перенапряжение и неблагоприятный микроклимат. На развитие кардиальной патологии и сердечной недостаточности могли влиять производственный шум, локальная вибрация, физическое перенапряжение, неблагоприятный микроклимат (Таблица 2.4.).

Таблица 2.1 – Этиологические факторы ПХОБЛ – неорганическая и неметаллическая пыль

Код ОКВЭД	Виды работ	Фактор, концентрация в воздухе рабочей зоны мг/м ³	Класс опасности	Максимальная разовая концентрация мг/м ³	ПДК максимальной разовой концентрации мг/м ³	Кратность превышения ПДК	Среднесменная концентрация мг/м ³	ПДК среднесменной концентрации мг/м ³	Кратность превышения ПДК
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
30.20.4 Производство частей ... подвижного состава, ... путевого оборудования	Формовщик машинной формовки	Пыль с содержанием кремния диоксида кристаллического мг/м ³	3	(14,2 ± 3,10)	3	4,7	(10,6 ± 4,42)	1	10,6
30.30 Производство летательных аппаратов	Формовщик ручной формовки	Пыль с содержанием кремния диоксида кристаллического мг/м ³	3	(18,2 ± 2,14)	3	6,1	(16,3 ± 3,15)	1	16,3

Продолжение таблицы 2.1

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
30.30 Производство летательных аппаратов	Земледел	Пыль с содержанием кремния диоксида кристаллического мг/м ³	3	(21,9 ± 2,13)	3	7,3	(10,2 ± 4,32)	1	10,2
23.13 Производство стекла	Дробильщик размольщик	Доломитовая пыль, мг/м ³	4	—	—	—	(85,4 ± 8,11)	6	14,2
		Пыль с содержанием кремния диоксида аморфного, мг/м ³	3	(20,1 ± 2,12)	3	6,7	(15,5 ± 3,51)	1	15,5
	Составщик шихты	Доломитовая пыль, мг/м ³	4	—	—	—	(49,8 ± 4,18)	6	8,3
		Пыль с содержанием кремния диоксида аморфного, мг/м ³	3	(12,1 ± 4,25)	3	4,0	(6,4 ± 2,37)	1	6,4
		Сода кальцинированная, мг/м ³	3	(20,6 ± 5,92)	2	10,3	—	—	—

Продолжение таблицы 2.1

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
23.13 Производство стекла	Стекловар	Пыль с содержанием кремния диоксида аморфного, мг/м ³	3	(8,4 ± 3,71)	3	2,8	(5,9 ± 1,92)	1	5,9

Таблица 2.2 – Этиологические факторы ПХОБЛ – аэрозоли металлов и их соединений

Код ОКВЭД	Виды работ	Фактор концентрации в воздухе рабочей зоны мг/м ³	Класс опасности	Максимальная разовая концентрация мг/м ³	ПДК максимальной разовой концентрации и мг/м ³	Кратность превышения ПДК	Среднесменная концентрация мг/м ³	ПДК среднесменной концентрации мг/м ³	Кратность превышения ПДК
30.30 Производство летательных аппаратов	Формовщик ручной формовки	Дижелеза триоксид	4	—	—	—	(12,7 ± 0,35)	6	2,1
		Оксиды марганца	1	(0,065 ± 0,0001)	0,05	1,3	—	-	-
	Электрогазо-сварщик	Марганец	2	(1,60 ± 0,523)	0,3	5,3	(0,27 ± 0,012)	0,1	2,7
		Медь	2	(1,52 ± 0,012)	1	1,5	(1,47 ± 0,055)	0,5	2,9

Таблица 2.3 – Этиологические факторы ПХОБЛ – химические вещества

Код ОКВЭД	Виды работ	Фактор, концентрация в воздухе рабочей зоны мг/м ³	Класс опасност и	Максимальная разовая концентрация мг/м ³	ПДК максимальной разовой концентрации и мг/м ³	Кратность превышения ПДК	Среднесменная концентрация мг/м ³	ПДК среднесменной концентрации мг/м ³	Кратность превышения ПДК
30.30 Производство летательных аппаратов	Маляр	Бутилацетат	4	(410,0 ± 10,3)	200	2,1	(102,0 ± 6,2)	50	2,0
		Ксилол	3	(764,7 ± 25,4)	150	5,1	(76,0 ± 5,5)	50	1,5
		Толуол	3	(380,0 ± 30,5)	150	2,5	(54,0 ± 3,1)	50	1,1
		Бензин	4	(649,0 ± 52,4)	300	2,2	(303,0 ± 5,2)	100	3,0
		Ацетон	4	(995,0 ± 15,4)	800	1,2	(645,0 ± 4,10)	200	3,2
	Электрогазосварщик	Озон	1	(0,14 ± 0,019)	0,1	1,4	—	—	—
	Аппаратчик гальваник	Серная кислота (пары)	2	(8,0 ± 1,25)	1	8,0	—	—	—
		Едкая щелочь (пары)	2	(5,7 ± 1,39)	0,5	11,4	—	—	—
		Аммиак	4	(40,1 ± 3,48)	20	2,0	—	—	—

Таблица 2.4 – Сопутствующие неблагоприятные производственные факторы. Доля больных, подверженных воздействию фактора при различной этиологии ПХОБЛ

Фактор	Этиология ПХОБЛ				
	Всего n = 115	неорганическая неметаллическая пыль n = 49	аэрозоли металлов n = 33	Органические растворители n = 40	Пары кислот и щелочей n = 5
Производственный шум, n (%)	19 (16,5)	19 (38,8)	12 (36,4)	—	—
Локальная вибрация, n (%)	12 (10,4)	12 (24,5)	12 (36,4)	—	—
Физическое перенапряжение, n (%)	84 (73,0)	23 (46,9)	33 (100)	40 (100)	—
Нагревающий микроклимат, n (%)	8 (7,0)	8 (16,3)	—	—	—
Ультрафиолетовое излучение, n (%)	21 (18,3)	—	21 (63,6)	—	—

При интегральной оценке условия труда относились к вредным 3-го класса 2-й степени у 66 (57,4 %) больных (маляры, электрогазосварщики, аппаратчики гальванического цеха), к вредным 3-го класса 3-й степени – у 49 (42,6 %) участников (формовщики машинной формовки, формовщики ручной формовки, земледелы, стекловары, составщики шихты, дробильщики).

Стаж работы в условиях воздействия промышленных аэрозолей 14 (12; 15) лет. На момент развития респираторных симптомов продолжительность воздействия неорганических пылей составила 10 (9; 11,5) лет, паров металлов и металлических пылей 8 (7; 10) лет, токсичных химических веществ 11 (10; 13) лет, $p = 0,017$.

Для оценки взаимосвязей с сердечной недостаточностью у больных ПХОБЛ были взяты следующие гигиенические параметры: общий стаж работы, стаж работы до развития респираторных симптомов, стаж более 12 лет, факт воздействия органических растворителей, кислот/щелочей, неорганической неметаллической пыли, аэрозолей металлов и их соединений, максимальные разовые и среднесменные концентрации сверх предельно допустимых пыли диоксида кремния, доломитовой пыли (только среднесменная концентрация), дижелеза триоксида (только среднесменная концентрация), марганца и его соединений, меди и ее соединений, органических растворителей (бутилацетата, ксилола, толуола, бензина, ацетона). Определение взаимосвязей с концентрациями кислот/щелочей нецелесообразно, т. к. из группы лиц, подвергавшихся воздействию данных факторов, сердечная недостаточность выявлена только у одного человека. Кальцинированная сода входила в состав промышленного аэрозоля только у 4 больных, в связи с чем не была включена в анализ.

2.2 Дизайн исследования, характеристика больных

Выполнено наблюдательное проспективное когортное одноцентровое исследование (Рисунок 2.1).



Рисунок 2.1 – Дизайн исследования

Объект исследования – закономерности развития сердечной недостаточности у больных ХОБЛ в условиях воздействия промышленных аэрозолей или табакокурения. Предмет исследования – особенности гигиенических рисков развития ПХОБЛ и ХОБЛ вследствие табакокурения с сердечной недостаточностью, клинико-функциональные особенности сердечной недостаточности и ХОБЛ при коморбидности в зависимости от экзогенного этиологического фактора, взаимосвязи сердечной недостаточности с фенотипом и патогенетическими механизмами ХОБЛ.

Гипотеза: развитие коморбидной формы патологии ПХОБЛ и сердечная недостаточность зависит от условий труда, ХОБЛ вследствие табакокурения – от

статуса курения; клинико-патогенетические варианты сердечной недостаточности определяются фенотипом ХОБЛ.

Исследуемые группы – больные ПХОБЛ ($n = 115$) и больные ХОБЛ, курильщики табака без профессиональных рисков здоровью ($n = 115$). Для оценки результатов исследования молекулярных маркеров сформирована группа контроля – условно здоровые лица без профессиональных рисков здоровью ($n = 115$).

Критерии включения и не включения представлены в таблице 2.5. На основании критериев первоначально включено 117 больных ПХОБЛ, 121 больной ХОБЛ вследствие курения табака и 210 условно здоровых лиц. На следующем этапе проведено сопоставление исследуемых групп методом подбора по индексу соответствия, способ подбора пар 1 : 1 с помощью поиска «ближайшего соседа». Ковариаты для сопоставления: продолжительность ХОБЛ, пол, возраст. Подбор контрольной группы проведен по параметрам пол, возраст, статус курения. В результате численность каждой группы составила 115 больных.

В дальнейшем группы ХОБЛ были стратифицированы по признаку наличия или отсутствия сердечной недостаточности и сформированы четыре подгруппы: ПХОБЛ с сердечной недостаточностью ($n = 63$), ПХОБЛ без сердечной недостаточности ($n = 52$), ХОБЛ вследствие курения табака с сердечной недостаточностью ($n = 41$), ХОБЛ вследствие курения табака без сердечной недостаточности ($n = 74$).

Объем выборки был рассчитан при помощи номограммы Алтмана. При мощности исследования 0,8, стандартизованной разнице 0,4 для ординальных переменных, 0,6 для непрерывных, уровне значимости 0,05 минимальное число обследуемых больных ХОБЛ составляет 200 человек.

Характеристика больных представлена в таблице 2.6.

Статус курения оценивали методом интервью. От каждого пациента были получены данные о факте курения когда-либо в течение жизни, постоянном или интермиттирующем курении, ежедневном курении, количестве сигарет, выкуриваемых в день, количестве сигарет, выкуренных за день до визита,

возрасте начала курения, попытках отказа от курения, рецидивах курения после отказа; для бывших курильщиков – время прошедшее после отказа от курения.

Рассчитывали индекс пачка-лет по формуле: (число сигарет, выкуриваемых в день $\times$ количество лет курения) / 20.

Некурящими считали пациентов, никогда не куривших; курящими (постоянными курильщиками) – лиц, выкуривших не менее 100 сигарет за всю жизнь и хотя бы одну сигарету за последние 28 дней; бывшими курильщиками – лиц, выкуривших не менее 100 сигарет за всю жизнь, но не куривших последние 28 дней. Рецидивы курения устанавливали, если постоянный курильщик не курил в течение 28 дней и более, а затем вновь начинал курить. Статус курения подтверждали исследованием концентрации монооксида углерода в выдыхаемом воздухе. Значения равные или меньшие 6 ppm подтверждали отсутствие курения в течение последних 3 суток [304].

На момент первичной диагностики ПХОБЛ в рутинной клинической практике центра профпатологии проводили физикальное исследование, эхокардиографию, исследование NT-proBNP крови. Через 1–5 лет постконтактного периода (все обследуемые после установления диагноза профессионального заболевания прекратили работать) случай рассматривали для участия в клиническом исследовании.

Протокол включал визит прескрининга (информирование больного об исследовании, выдача формы информированного согласия), визит скрининга, или день 1 (получение информированного согласия больного на участие в исследовании в письменном виде, оценка критериев включения и невключения) и два визита исследования – день 1 и день 365. Визиты скрининга и исследования проводили в несколько этапов в течение 5 рабочих дней, визит прескрининга – в течение 1 дня. Если во время визита у больного были признаки обострения ХОБЛ, декомпенсации сердечной недостаточности, какого-либо другого острого заболевания или состояния, в том числе острых респираторных инфекций, проведение визита переносили на период после регресса такого состояния. В

случае развития клинически значимых событий (обострения ХОБЛ, декомпенсации сердечной недостаточности) – назначали дополнительный визит.

Исходные оценки получены у всех больных. Досрочно прекратили участие 1 больной основной группы и 2 больных группы сравнения (через 6 и 8 месяцев соответственно). Таким образом, период наблюдения составил 12 (12; 12) месяцев.

Таблица 2.5 – Критерии включения и не включения больных в исследование

Критерии включения		
ПХОБЛ	ХОБЛ вследствие курения табака	Группа контроля
Информированное согласие на участие в исследовании		
Мужчины и женщины		
Возраст от 45 до 60 лет включительно		
Диагноз ХОБЛ по критерию GOLD 2011-2020		- Отсутствие выявляемых доступными в клинической практике методами острых заболеваний, травм, отравлений, хронических заболеваний, клинически значимых врожденных дефектов
		- Класс условий труда 1 или 2*, отсутствие воздействия пылей, токсичных газов, паров, дымов на рабочем месте (в том числе в пределах ПДК)
		- Отсутствие систематического и длительного воздействия бытовых поллютантов

Продолжение таблицы 2.5

Критерии включения		
ПХОБЛ	ХОБЛ вследствие курения табака	Группа контроля
- Работа в условиях воздействия промышленных пылей, токсичных газов, паров, дымов с превышением предельно допустимых концентраций (ПДК) в воздухе рабочей зоны - Стаж работы в указанных условиях на момент дебюта симптомов ХОБЛ – не менее 5 лет - Отсутствие симптомов ХОБЛ при первом поступлении на работу в условиях воздействия промышленных аэрозолей по данным предварительного медицинского осмотра	- Курение табака (сигарет) в течение 5 лет и более - Индекс пачка-лет 10 и более - Класс условий труда 1 или 2*, отсутствие воздействия пылей, токсичных газов, паров, дымов на рабочем месте (в том числе в пределах ПДК) - Отсутствие систематического и длительного воздействия бытовых поллютантов	—
Критерии не включения		
ПХОБЛ	ХОБЛ вследствие курения табака	Группа контроля
Отсутствие информированного согласия больного на участие в исследовании		
Наличие противопоказаний к диагностическим процедурам, предусмотренным протоколом исследования.		
Другие виды курения, в том числе электронных сигарет, систем нагревания табака, кальянов. Курение других веществ, помимо табака.		
Другие, кроме ХОБЛ, острые и обострения хронических воспалительных заболеваний		
Злокачественные новообразования		

Продолжение таблицы 2.5

Критерии не включения		
ПХОБЛ	ПХОБЛ	ПХОБЛ
Продолжительность ХОБЛ более 10 лет.		—
Другие, кроме ХОБЛ, заболевания бронхолегочной системы: бронхиальная астма, интерстициальные болезни легких, муковисцидоз, нагноительные заболевания легких и плевры.		—
Сердечно-сосудистые заболевания и сердечная недостаточность до начала работы в условиях воздействия промышленных аэрозолей		
Сердечно-сосудистые заболевания и сердечная недостаточность до первичной диагностики ПХОБЛ или ХОБЛ		
Заболевания клапанного аппарата сердца		
Воспалительные заболевания миокарда		
Тиреотоксикоз, гипотиреоз, сахарный диабет, ожирение 3 степени по классификации ВОЗ		
Гемодинамически значимые нарушения ритма сердца (постоянная или длительно персистирующая фибрилляция/трепетание предсердий, частые пароксизмы наджелудочковых и желудочковой тахикардий, синоатриальные и атриовентрикулярные блокады 2-3 степени без коррекции.		
Лечение аминофиллином или теофиллином		
Примечание: * – Учитываются данные за весь период трудовой деятельности.		

Диагноз ХОБЛ устанавливали на основании критериев GOLD 2011–2020 – отношение ОФВ1 / ФЖЕЛ после ингаляции бронхолитика равное или меньшее 0,7 [191]. Экспертиза связи заболевания с профессией проведена в центре профессиональной патологии ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 2».

Сердечную недостаточность устанавливали на основании признаков нарушения структуры и функции миокарда одного или обоих желудочков по данным эхокардиографии (ЭхоКГ) и повышения уровня NT-proBNP более 125 пг/мл [30]. Правожелудочковую, левожелудочковую или бивентрикулярную сердечную недостаточность диагностировали на основании преобладания симптомов и структурных изменений соответствующего отдела сердца по данным ЭхоКГ. Определяли сердечную недостаточность с низкой фракцией выброса левого желудочка при значениях данного показателя менее 40 %, промежуточной – при 40–49 %, сохраненной – при 50 % и более [30, 88]. Под декомпенсацией сердечной недостаточности понимали быстрое нарастание симптомов, требующее неотложной госпитализации и изменения терапии [30].

Легочную гипертензию оценивали методом Допплер ЭхоКГ. Рассчитывали среднее давление в легочной артерии (СДЛА) из измеренной скорости легочной регургитации [41]. Легочную гипертензию определяли при значениях СДЛА в покое 20 мм рт. ст. и более [193], тяжелую легочную гипертензию – 35 мм рт. ст. и более [87].

Клиническая база исследования – ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 2», центр профессиональной патологии, отделение терапии стационара, отделения терапии поликлиники, отделение профилактики.

Таблица 2.6 – Характеристика больных

Параметр	ПХОБЛ n = 115	ХОБЛ вследствие курения табака n = 115	Контроль (условно здоровые лица) n = 115	p
Возраст, лет	58 (54; 60)	57 (55; 60)	56 (53; 59)	0,124
Пол				
Мужчин, n (%)	80 (69,6)	78 (67,8)	75 (65,2)	0,645
Женщин, n (%)	35 (30,4)	37 (32,2)	40 (34,8)	0,645
Доля курящих, n (%)	35 (30,4)	115 (100)	37 (32,2)	< 0,001 ¹
Индекс пачка-лет	25 (17; 30)	24 (15; 27)	26 (17; 28)	0,136

Продолжение таблицы 2.6

Параметр	ПХОБЛ n = 115	ХОБЛ вследствие курения табака n = 115	Контроль (условно здоровые лица) n = 115	p
Продолжительность курения, лет	21 (18; 25)	24 (19; 26)	22 (20; 24)	0,762
Стаж работы в условиях воздействия промышленных аэрозолей, лет	14 (13; 16)	не применимо	не применимо	—
Продолжительность ХОБЛ, лет	9 (8; 10)	8,5 (7; 10)	не применимо	0,432
Продолжительность сердечной недостаточности, лет	4 (3,5; 6)	5 (4; 7)	не применимо	0,092
ОФВ1, %	(59,8 ± 3,12)	(51,9 ± 4,53)	(102,5 ± 6,13)	0,014 ²
ОФВ1/ФЖЕЛ, %	(58,9 ± 2,15)	(52,7 ± 3,98)	(101,4 ± 5,49)	0,011 ²
Метаболический синдром, n (%)	42 (36,5)	47 (40,9)	не применимо	0,499
Лечение, n (%):				
ДДАХЭ	2 (1,7)	4 (3,5)	не применимо	—
ДДАХЭ/ДДБА	113 (98,3)	111 (96,5)		—
ИГКС	45 (39,1)	37 (32,2)		0,271
ИАПФ или БРА	22 (19,1)	20 (17,4)		0,733
Бета блокаторы	37 (32,2)	13 (11,3)		0,001
Антагонисты минералокортикоидных рецепторов	16 (13,9)	18 (15,7)		0,710
Антагонисты неприлизина	16 (13,9)	18 (15,7)		0,710
Антагонисты кальция	33 (28,7)	30 (26,1)		0,657
Тиазидовые диуретики	13 (11,3)	12 (10,4)		0,832
Дезагреганты	27 (23,5)	11 (9,6)		0,005
Антикоагулянты	9 (7,8)	6 (5,2)		0,593
Статины	22 (19,1)	16 (13,9)		0,286
Примечание. Достоверность различий: 1 – по отношению к группе сравнения, 2 – между всеми группами.				

Все больные получали лечение согласно Федеральным клиническим рекомендациям [30, 31], руководствам GOLD 2018–2020 [191] и ESC [88]. В группе профессиональной патологии была выше доля больных, получающих бета-блокаторы и дезагреганты, различия будут учтены при составлении регрессионных моделей.

Исследования проведены в соответствии с этическими принципами проведения научных медицинских исследований с участием человека, изложенными в Хельсинкской Декларации Всемирной медицинской ассоциации и с соблюдением этических норм и правил, предусмотренных Бюллетенем Высшей аттестационной комиссии Министерства образования России № 3 от 2002 г. «О порядке проведения биомедицинских исследований у человека». Проведение исследования одобрено комитетом по этике ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (протокол № 111 от 29 ноября 2018 г.).

2.3 Клинические, инструментальные, лабораторные методы исследования

Всем участникам выполнены оценка жалоб и анамнеза, физикальное исследование. Данные анамнеза получали при помощи анкетирования больных и анализа медицинской документации (амбулаторные карты, карты стационарного больного, выписные эпикризы из карт стационарного больного).

Больным ХОБЛ оценивали тяжесть симптомов с использованием анкеты COPD assessment test (CAT) [159]. Определяли число обострений ХОБЛ в течение времени наблюдения, обострения диагностировали на основании дефиниции GOLD [191]. Тяжелыми считали обострения, требующие госпитализации, средней тяжести – при необходимости применения системных глюкокортикоидов или антибактериальных препаратов, легкими – купированные только увеличением дозы короткодействующего бронхолитика [347]. Толерантность к физической нагрузке определяли при помощи теста шестиминутной ходьбы [118].

Исследование функции внешнего дыхания включало спирографию, бодиплетизмографию, диффузионную способность легких по монооксиду углерода. Спирографию с пробой с бронхолитиком проводили на спирографе MAC2-C (Белинтелмед, Республика Беларусь) в соответствии со стандартом ATS/ERS [320] и методическими рекомендациями Российского респираторного общества [71]. Коррекция BTPS проводилась автоматически, применялась система должных величин Клемента. Определяли пре- и постбронходилататорные ОФВ1 / ФЖЕЛ, ОФВ1, инспираторную емкость легких. Методом бодиплетизмографии исследовали функциональную остаточную емкость легких (ФОЕ), общий объем легких (ОЕЛ), остаточный объем легких (ООЛ) и отношения ООЛ / ОЕЛ. Выполнена оценка диффузионной способности легких для монооксида углерода методом однократного вдоха с задержкой дыхания (DL_{CO}) по стандарту ERS/ATS [89] (бодиплетизмограф Power Cube Body, Shiller, Германия).

Исследование газового состава артериальной крови включало: парциальное напряжение кислорода (PaO_2), углекислого газа ($PaCO_2$), pH артериальной крови. Забор крови проводили в утренние часы (07 : 00) до приема бронхолитиков. Использован анализатор газов и электролитов крови автоматический OPTI (OPTI Medical Systems Inc., США). Определяли насыщение гемоглобина артериальной крови кислородом методом пульсоксиметрии, аппарат MD300 I (Beijing Choice Electronic Technology Co., Ltd, КНР).

Функциональный класс сердечной недостаточности определяли согласно классификации общества специалистов по сердечной недостаточности (ОССН) и по результатам теста шестиминутной ходьбы [30].

Функцию и структуру сердца, состояние гемодинамики системы легочной артерии оценивали методом эхокардиографии с цветовым доплером, тканевым доплером [218, 278, 322] (ультразвуковой сканер Mindray DC-N3, Shenzhen Mindray Bio-Medical Electronics Co., Ltd., КНР). Определяли время изоволюметрического расслабления правого и левого желудочков (IVRT), отношение максимальных скоростей раннего диастолического наполнения левого

желудочка и подъема его основания в раннюю диастолу (E / ϵ), трансмитральный кровоток (E / A), индекс объема левого предсердия, максимальную скорость трикуспидальной регургитации, глобальное продольное систолическое сжатие левого желудочка, фракцию выброса левого желудочка по методу Симпсона, фракцию укорочения левого желудочка, конечные диастолический и систолический размеры левого желудочка, конечные диастолический и систолический объемы левого желудочка, базальный размер правого желудочка, площадь правого желудочка в систолу и диастолу, фракцию изменения площади правого желудочка, систолические размеры предсердий, толщину задней стенки левого желудочка и межжелудочковой перегородки, толщину передней стенки правого желудочка, диаметр выносящего тракта правого желудочка, диаметр выносящего тракта левого желудочка, систолическую экскурсию фиброзного кольца трикуспидального клапана (TAPSE), систолическое давление в легочной артерии.

Для исключения гемодинамически значимых нарушений ритма выполняли суточное мониторирование электрокардиограммы (Schiller MT 101/200 3-канальный производства Германии).

Для определения типа воспаления проводили цитологическое исследование индуцированной мокроты, полученной путем ингаляции раствора хлорида натрия 3 %-го – 20 мл через ультразвуковой небулайзер (Pari Boy SX, PARI GmbH, Германия). Цитологическое исследование выполняли в день забора материала по стандартной процедуре, окраска Райт – Гимза. Для выявления случаев эозинофильной ХОБЛ оценивали также показатели гемограммы. Если в мокроте более 3 % лейкоцитов были представлены эозинофилами, и/или если количество эозинофилов в периферической крови было равно или более 300 клеток в мкл, констатировали эозинофильный тип воспаления [30]. Если доля нейтрофилов в мокроте составляла 64 % и более, диагностировали нейтрофильный тип воспаления, при доле эозинофилов менее 3 % и нейтрофилов менее 64 % – пауцигранулоцитарный [190].

Для выявления патогенетических особенностей и поиска маркеров ХОБЛ в сочетании с сердечной недостаточностью – профессиональной или в условиях табакокурения, – определяли концентрации в крови легочного хемокина, регулируемого активацией / хемокина лиганда 18 (PARC-CCL18), протеина S-100 β , тропонина I, NT-proBNP, фактора Виллебранда, С-реактивного белка (СРБ) методом твердофазного иммуноферментного анализа «сэндвич»-типа (ELISA). Использован 8-канальный иммуноферментный планшетный фотометр «Expert Plus» («ASYS HITECH», Австрия), наборы реактивов фирм производителей. Стандартная длина волны измерения – 450 нм. Для исследования уровня фибриногена плазмы применяли модифицированный метод Клаусса. Концентрации общей лактатдегидрогеназы (ЛДГ), общей креатинфосфокиназы (КФК), аланинаминотрансферазы (АлТ) и аспартатаминотрансферазы (АсТ) определяли стандартным УФ кинетическим методом на автоматическом биохимическом анализаторе UniCel DxC 600 Pro (Beckman Coulter, США). Выбранные молекулярные факторы известны как маркеры повреждения органов и тканей и/или как маркеры воспаления. Предполагалось, что в условиях сочетания сердечной и интермиттирующей дыхательной недостаточности выше активность системного воспаления и создаются условия для субклинического, но выявляемого биохимическими методами повреждения тканей.

Забор крови из кубитальной вены проводили утром в 07 : 30 натощак, согласно стандартной процедуре. Для получения сыворотки цельную венозную кровь помещали в пластиковые пробирки BD Vacutainer®-BD SST™ II Advance для сыворотки с разделительным гелем, для получения плазмы – в пластиковые пробирки BD PPT™ с разделительным гелем и этилендиаминтетрауксусной кислотой (ЭДТА). Через 30 мин после забора кровь центрифугировали в течение 10 мин при скорости 2 000 оборотов в минуту. Забор образцов цельной венозной крови для исследования фибриногена осуществляли в пластиковые пробирки с цитратом натрия, следовали стандартной процедуре для получения бедной тромбоцитами плазмы. Сыворотку, плазму или бедную тромбоцитами плазму помещали в пробирки Эппендорфа, замораживали и хранили до исследования при

температуре -20°C . В сыворотке крови определяли PARC-CCL18, тропонин I, протеин S-100 β , NT-proBNP, в плазме – СРБ, фактор Виллебранда. Определение в сыворотке АлТ, АсТ, ЛДГ, КФК выполняли в день забора крови.

Из системных проявлений ХОБЛ определяли состояние когнитивных функций, уровень тревожности и депрессии при коморбидной патологии [311]. Уровень тревожности и депрессии устанавливали при помощи шкалы Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) [162], состояние когнитивных функций – с применением теста Montreal Cognitive Assessment (MoCA) [333]. Планировали консультацию психиатра в случае выявления клинически значимых оценок тревожности, депрессии или когнитивной дисфункции средней и тяжелой степени, но результаты всех испытуемых показали субклинический уровень тревожности и депрессии, легкие когнитивные нарушения. По результатам анкетирования больные консультированы неврологом, при необходимости симптоматическая терапия скорректирована специалистом.

Для оценки влияния симптомов коморбидного состояния на качество жизни больных использовали анкету 36-Item Short Form Health Survey (SF-36) [90]. Больные заполняли опросники в исследовательском центре. После получения подробных инструкций от врача исследователя, обследуемые отвечали на вопросы анкет самостоятельно, утром, находясь в отдельной комнате, сидя за письменным столом, при достаточном освещении. Время на заполнение анкет не ограничивали.

2.4 Методы статистического анализа

Статистическую обработку данных выполняли с помощью программного обеспечения SPSS 24.0 и Statistica 9.0. Соответствие данных нормальному распределению оценивали методом Колмогорова – Смирнова. Уровень значимости для отклонения нулевой гипотезы $p = 0,05$.

Формирование исследуемых групп проведено методом подбора по индексу соответствия (псевдорандомизации), способ подбора пар 1 : 1 с помощью поиска «ближайшего соседа».

Применяли стандартные методы описательной статистики. Данные представлены для непрерывных переменных при нормальном распределении в виде среднего и его стандартной ошибки ($M \pm m$), при распределении, отличном от нормального – в виде медианы и межквартильного интервала (Me (25-й процентиль; 75-й процентиль)), для ординальных и номинальных (качественных) переменных – в виде долей. Сравнение групп по непрерывным переменным проводили при помощи теста Крускала – Уоллиса. При сравнении более двух групп в расчет статистических тестов вводили поправку Бонферрони. Качественные переменные сравнивали при помощи критерия χ^2 , если общее количество наблюдений было не менее 50 и число наблюдений каждого варианта значений не менее 5.

Взаимосвязи определяли методом логистической регрессии. Факторы прогноза декомпенсации сердечной недостаточности с госпитализацией в течение года определяли методом пропорциональных рисков Кокса. Прогнозируемые переменные – качественные, с этой целью непрерывные переменные переводили в дихотомические, в качестве точки отсечения принимали 25-й или 75-й процентиль (в зависимости от клинической значимости увеличения или уменьшения значений признака), либо известные клинически значимые «точки отсечения» (САТ 10 баллов, 1 обострение с госпитализацией в течение предыдущего года). В качестве предикторов включали и качественные, и непрерывные переменные. Рассчитывали коэффициент регрессии (В), отношение шансов (ОШ) и их 95 %-й доверительный интервал (ДИ). Значимость отличия коэффициентов от нуля определяли при помощи статистики Вальда. Построение многофакторных моделей осуществляли последовательным исключением факторов, вошедших в прогноз с недостоверными весовыми коэффициентами, начиная с фактора с наименьшим весовым коэффициентом.

Для исключения влияния конфаундеров в модели включали следующие параметры: курение, прием бета-блокаторов, воздействие вибрации, воздействие физического перенапряжения.

Для оценки качества модели рассчитывали 2 Log правдоподобие, R-квадрат Кокса и Снелла, R-квадрата Найджелкерка.

Анализ практической ценности прогноза проводили методом построения ROC-кривых соотношений чувствительности и специфичности. Площадь под ROC-кривой 50 % и более означала приемлемую различающую способность модели.

ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В условиях коморбидности взаимодействие патогенетических механизмов приводит к изменению клинического течения обоих заболеваний. Знание гигиенических факторов риска и вероятности развития коморбидного состояния, фенотипа ПХОБЛ и отличий сердечной недостаточности при их сочетании будет способствовать совершенствованию диагностики и прогноза. Сложность интерпретации традиционных биомаркеров сердечной недостаточности у больных с бронхолегочной патологией, неспецифичность клинических проявлений диктует необходимость дальнейшего поиска доступных маркеров.

3.1 Особенности сердечной недостаточности у больных хронической обструктивной болезнью легких профессиональной и в условиях табакокурения

3.1.1 Частота, структура, клинико-функциональные особенности сердечной недостаточности

В исследуемой когорте у больных ПХОБЛ частота сердечной недостаточности была выше, чем в группе ХОБЛ вследствие курения табака – 63 (54,8 %) и 41 (35,6 %) обследуемых (Таблица 3.1). Соответственно, вероятность развития сердечной недостаточности при профессиональном заболевании в 2,2 раза больше (ОШ 2,19, 95 % ДИ 1,29–3,71, статистика Вальда 8,3, $p = 0,004$). Та же закономерность прослеживалась для бивентрикулярной и для сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса. Риск развития бивентрикулярной сердечной недостаточности в условиях коморбидности с профессиональным заболеванием больше в 3,1 раза (ОШ 3,13; 95 % ДИ 1,69 – 5,82, статистика Вальда 13,0, $p < 0,001$), варианта с сохраненной фракцией выброса левого желудочка – в 2,7 раза (ОШ 2,67; 95 % ДИ 1,48 – 4,81, статистика Вальда 10,6, $p = 0,001$). Одинаковыми были шансы развития

преимущественно правожелудочковой (ОШ 0,87; 95 % ДИ 0,41 – 1,83, статистика Вальда 0,1, $p = 0,703$) и преимущественно левожелудочковой недостаточности (ОШ 0,79; 95 % ДИ 0,21 – 3,03, статистика Вальда 0,1, $p = 0,734$), сердечной недостаточности с промежуточной фракцией выброса (ОШ 1,37; 95 % ДИ 0,56 – 3,40, статистика Вальда 0,5, $p = 0,494$). Частота сочетания профессиональной ХОБЛ с сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса левого желудочка была меньше, чем ХОБЛ вследствие курения табака (ОШ 0,42; 95 % ДИ 0,13 – 0,98, статистика Вальда 4,3, $p = 0,045$).

Частота случаев бивентрикулярной сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса (т. е. соответствующих двум характерным фенотипам) у больных ПХОБЛ составила 43 (37,4 %).

Таблица 3.1 – Частота сердечной недостаточности при ПХОБЛ и ХОБЛ вследствие курения табака

Сердечная недостаточность	ПХОБЛ n = 115	ХОБЛ вследствие курения табака n = 115	χ^2	p
Всего случаев, n (%)	63 (54,8)	41 (35,7)	8,5	0,004
Бивентрикулярная, n (%)	44 (38,3)	19 (16,5)	13,6	< 0,001
Правожелудочковая, n (%)	15 (13,0)	17 (14,8)	0,1	0,703
Левожелудочковая, n (%)	4 (3,5)	5 (4,3)	—	—
С сохраненной фракцией выброса, n (%)	47 (40,9)	23 (20,0)	10,9	0,001
С промежуточной фракцией выброса, n (%)	12 (10,4)	9 (7,8)	0,5	0,492
С низкой фракцией выброса, n (%)	4 (3,5)	9 (7,8)	—	—

Для дальнейшего анализа патогенетических и клинико-функциональных особенностей коморбидной формы патологии проведена дополнительная стратификация на основании наличия сердечной недостаточности (Таблица 3.2).

Таблица 3.2 – Характеристики больных после стратификации по наличию сердечной недостаточности

Параметр	ПХОБЛ n = 115		ХОБЛ вследствие курения табака n = 115		Группа контроля n = 115	p
	сердечная недостаточность n = 63	без сердечной недостаточности n = 52	сердечная недостаточность n = 41	без сердечной недостаточности n = 74		
1	2	3	4	5	6	7
Возраст, лет	57 (55; 60)	58 (54; 59)	58 (55; 59)	57 (56; 60)	56 (53; 59)	0,452
Пол						
Мужчин, n (%)	45 (71,4)	35 (67,3)	28 (68,3)	50 (67,6)	75 (65,2)	0,135
Женщин, n (%)	18 (28,6)	17 (32,7)	13 (31,7)	24 (32,4)	40 (34,8)	0,135
Доля курящих, n (%)	19 (30,2)	16 (30,8)	41 (100)	74 (100)	37 (32,2)	< 0,001 ¹
Индекс пачка-лет	29 (24; 31)	24 (16; 26)	25 (17; 27)	24 (15; 26)	26 (17; 28)	0,032 ^{1,2}
Продолжительность курения, лет	21 (19; 25)	20 (18; 25)	25 (22; 27)	20 (18; 22)	22 (20; 24)	0,032 ^{1,3,4}
Стаж работы в условиях воздействия промышленных аэрозолей, лет	14 (13; 15)	13 (12; 15)	не применимо	не применимо	не применимо	0,172
Продолжительность ХОБЛ, лет	8 (7; 10)	9 (8; 10)	9 (7; 10)	9 (7; 10)	не применимо	0,645
Продолжительность сердечной недостаточности, лет	4 (3,5; 6)	не применимо	5 (4; 7)	не применимо	не применимо	0,092
ОФВ1, %	(56,0 ± 4,17)	(63,5 ± 3,27)	(47,6 ± 2,14)	(56,2 ± 2,83)	не применимо	0,001 ^{1,2,3,4}

Продолжение таблицы 3.2

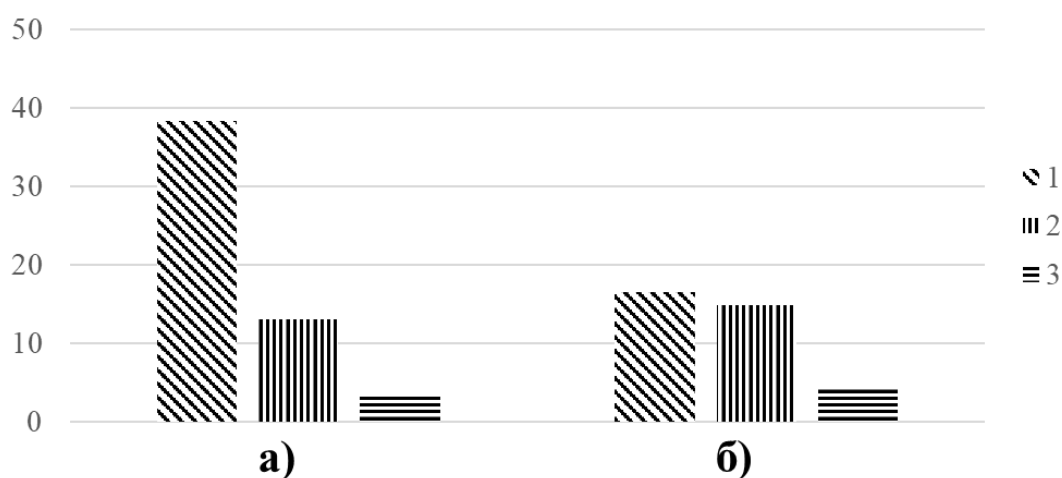
1	2	3	4	5	6	7
ОФВ1 / ФЖЕЛ	(55,2 ± 5,05)	(62,6 ± 2,78)	(50,9 ± 3,46)	(55,1 ± 3,72)	не применимо	0,001 ^{1,2,3,4}
Примечания. 1 – Различия достоверны между подгруппами ХОБЛ профессиональной и в условиях табакокурения с коморбидной сердечной недостаточностью. 2 – Различия достоверны между подгруппами профессиональной ХОБЛ. 3 – Различия достоверны между подгруппами ХОБЛ в условиях табакокурения. 4 – Различия достоверны по отношению к контрольной группе.						

После стратификации сохранялась сопоставимость групп по полу, возрасту, продолжительности ХОБЛ и сердечной недостаточности. В подгруппе ПХОБЛ с сердечной недостаточностью были больше значения индекса пачка-лет, ХОБЛ вследствие табакокурения с сердечной недостаточностью – продолжительность курения.

Анализ структуры фенотипов сердечной недостаточности показал преобладание в группе ПХОБЛ бивентрикулярной недостаточности, наименьшую долю составила преимущественно левожелудочковая. Распределение долей бивентрикулярной, преимущественно право- и левожелудочковой недостаточности у больных ПХОБЛ (n = 63) было следующим: 44 (69,8 %), 15 (23,8 %) и 4 (6,3 %), χ^2 15,6, p < 0,001, различия достоверны между всеми подгруппами (Рисунок 3.1 а). Из патогенетических вариантов преобладала сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса левого желудочка, наименьшей была частота варианта с низкой фракцией выброса. Доли сердечной недостаточности с сохраненной, промежуточной и низкой фракцией выброса – 47 (74,6 %), 12 (19,0 %) и 4 (6,3 %), χ^2 16,2, p < 0,001 (Рисунок 3.2 а). Доля случаев бивентрикулярной сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса составила 68,3 % всех случаев сердечной недостаточности.

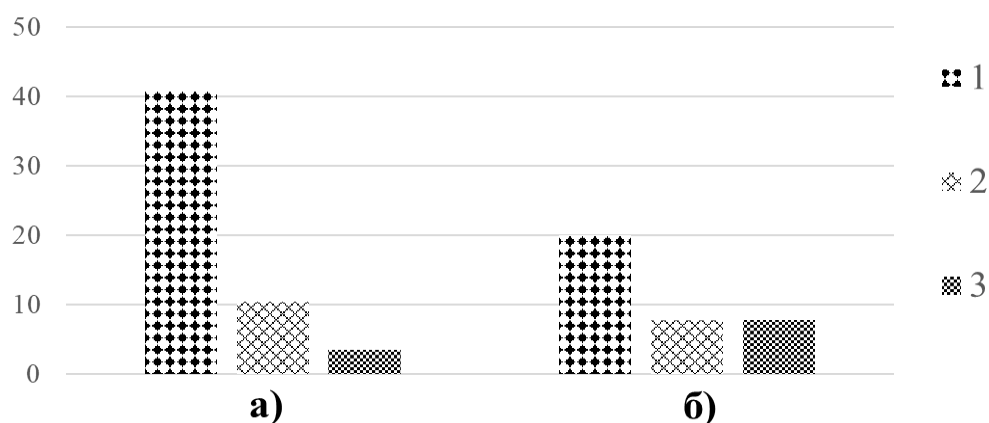
У больных ХОБЛ вследствие курения табака в сочетании с сердечной недостаточностью (n = 41) доли случаев бивентрикулярной и только

правожелудочковой недостаточности были сопоставимыми. Распределение долей – 19 (46,3 %), 17 (41,3 %) и 5 (12,2 %), χ^2 8,4, $p = 0,015$, различия достоверны по отношению к подгруппе левожелудочковой недостаточности (Рисунок 3.1 б). Как и при профессиональном заболевании, наибольшей была частота сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса, доли вариантов с промежуточной и низкой были одинаковыми. Распределение долей – 23 (56,0 %), 9 (22,0 %) и 9 (22,0 %), χ^2 9,6, $p = 0,008$, различия достоверны по отношению к сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса (Рисунок 3.2 б).



Примечания: 1 – Бивентрикулярная сердечная недостаточность; 2 – преимущественное поражение правого желудочка; 3 – преимущественное поражение левого желудочка.

Рисунок 3.1 – Структура сердечной недостаточности по преимущественному поражению правых или левых отделов сердца у больных ХОБЛ, где а) ПХОБЛ, б) ХОБЛ вследствие курения табака



Примечания: 1 – Сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса; 2 – сердечная недостаточность с промежуточной фракцией выброса; 3 – сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса.

Рисунок 3.2 – Структура сердечной недостаточности по фракции выброса левого желудочка, где а) ПХОБЛ, б) ХОБЛ вследствие курения табака

Оценка этиологии сердечной недостаточности показала, что у больных ПХОБЛ причинами были ИБС в сочетании с артериальной гипертензией в 15 (23,8 %) случаях, легочная гипертензия – в 15 (23,8 %), вторичные кардиомиопатии (кроме указанных в критериях исключения) – в 14 (22,2 %), ИБС – в 12 (19,1 %), артериальная гипертензия – у 7 (11,1 %) обследуемых. У больных ХОБЛ вследствие курения табака сердечная недостаточность была связана с артериальной гипертензией и легочной гипертензией – по 14 (34,1 %) случаев, ИБС в сочетании с артериальной гипертензией – у 6 (14,6 %) пациентов, ИБС – у 5 (12,2 %), вторичными кардиомиопатиями – у 2 (5,0 %) участников.

Симптомы сердечной недостаточности были выражены в наибольшей степени при ПХОБЛ, где у большинства больных (71,4 %) определен третий функциональный класс сердечной недостаточности. В группе ХОБЛ вследствие табакокурения наибольшую долю составили случаи сердечной недостаточности второго функционального класса.

Всего за время наблюдения в группе ПХОБЛ и сердечная недостаточность было 11 случаев госпитализации в связи с декомпенсацией, в группе ХОБЛ у курильщиков и сердечная недостаточность – 4 случая. Различия между группами не достигали статистической значимости, ОШ 1,09; 95 % ДИ 0,38–3,10, статистика Вальда 0,26, $p = 0,871$.

Ведущими симптомами сердечной недостаточности у больных ПХОБЛ были одышка и слабость, наблюдаемые у всех больных подгруппы, сердцебиение при нагрузке. Распространенность таких признаков, как набухание шейных вен, гепатоюгулярный рефлюкс у больных с профессиональным заболеванием была меньше, чем при ХОБЛ в условиях курения табака. Редко встречались и симптомы застоя, периферические отеки и хрипы в легких (Таблица 3.3).

Таблица 3.3 – симптомы сердечной недостаточности у больных ПХОБЛ и ХОБЛ вследствие курения табака

Симптом сердечной недостаточности	ПХОБЛ и сердечная недостаточность n = 63	ХОБЛ вследствие курения табака и сердечная недостаточность n = 41	χ^2	p
Одышка, n (%)	63 (100)	41 (100)	—	—
Слабость, n (%)	63 (100)	39 (95,1)	—	—
Сердцебиение при нагрузке, n (%)	52 (82,5)	19 (46,3)	15,0	< 0,001
Набухание вен шеи	5 (7,9)	9 (22,0)	4,2	0,041
Гепатоюгулярный рефлюкс, n (%)	5 (7,9)	10 (17,1)	5,5	0,020
Влажные хрипы в нижних отделах легких, n (%)	3 (4,8)	6 (14,6)	—	—
Периферические отеки, n (%)	6 (9,5)	11 (26,8)	4,25	0,039
Функциональный класс I, n (%)	1 (1,6 %)	2 (4,9 %)	—	—
Функциональный класс II, n (%)	17 (27,0 %)	21 (51,2 %)	6,3	0,012
Функциональный класс III, n (%)	45 (71,4 %)	18 (43,9 %)	10,7	0,001

При эхокардиографии у больных ПХОБЛ и ХОБЛ табакокурения регистрировали признаки нарушения диастолической функции миокарда, в большей степени выраженные при профессиональном заболевании (Таблица 3.4). Для этих больных было характерно повышение индекса миокардиальной функции правого желудочка (Tei), увеличение времени изоволюметрического расслабления желудочков (IVRT), увеличение отношения максимальных скоростей раннего диастолического наполнения и подъема основания левого желудочка в раннюю диастолу, индекса объема левого предсердия. Изменения параметров систолической функции сердца у больных ПХОБЛ были наименьшими.

В группе ХОБЛ вследствие курения табака выявлены значимые нарушения систолической функции. Наблюдали наименьшие значения амплитуды систолического смещения плоскости трикуспидального кольца в сторону верхушки правого желудочка, фракции выброса желудочков, продольной деформации левого желудочка. В сравнении с профессиональным заболеванием была больше толщина стенок левого желудочка. Выраженность диастолической дисфункции была меньше, чем при ПХОБЛ.

У больных ПХОБЛ с сердечной недостаточностью наблюдали наибольшие значения СДЛА и легочного сосудистого сопротивления (ЛСС), а также диаметра правого предсердия. Толщина передней стенки правого желудочка была увеличена в подгруппах коморбидности в одинаковой степени.

В подгруппах без сердечной недостаточности эхокардиографические показатели ожидаемо находились в пределах референсных значений.

Таблица 3.4 – Эхокардиографические маркеры функции миокарда в зависимости от коморбидности с ХОБЛ

Параметр	ПХОБЛ		ХОБЛ вследствие курения табака		p
	сердечная недостаточность n = 63	без сердечной недостаточности n = 52	сердечная недостаточность n = 41	без сердечной недостаточности n = 74	
1	2	3	4	5	6
Систолическая экскурсия фиброзного кольца трикуспидального клапана (TAPSE), мм	(21,1 ± 4,13)	(24,5 ± 3,22)	(17,4 ± 5,18)	(23,9 ± 4,53)	0,001 ^{1,2,3}
Индекс миокардиальной функции (Tei), %	(42,5 ± 5,49)	(26,5 ± 1,42)	(33,1 ± 3,31)	(24,2 ± 1,15)	0,001 ^{1,2,3}
Время изоволюметрического расслабления правого желудочка, (IVRT), мс	(88,1 ± 3,01)	(67,5 ± 2,47)	(77,1 ± 2,12)	(65,2 ± 3,41)	0,001 ^{1,2,3}
Фракция выброса правого желудочка, %	(70,3 ± 4,92)	(72,1 ± 3,79)	(55,3 ± 5,74)	(71,5 ± 4,20)	0,001 ^{1,3}
Диаметр правого предсердия, см	(5,5 ± 0,63)	(4,7 ± 0,81)	(4,6 ± 0,50)	(3,5 ± 0,37)	0,003 ^{1,2,3}
Толщина передней стенки правого желудочка, мм	(5,5 ± 0,08)	(4,5 ± 0,05)	(5,8 ± 0,03)	(4,3 ± 0,04)	0,018 ^{2,3}
Базальный размер правого желудочка, см	(3,0 ± 0,12)	(2,5 ± 0,16)	(3,1 ± 0,14)	(2,3 ± 0,56)	0,009 ^{2,3}
Фракция изменения площади правого желудочка	(43,9 ± 0,96)	(43,7 ± 1,21)	(44,6 ± 1,05)	(44,0 ± 0,78)	0,429
Диаметр выносящего тракта правого желудочка	(2,4 ± 0,08)	(2,2 ± 0,02)	(2,3 ± 0,15)	(2,1 ± 0,04)	0,136

Продолжение таблицы 3.4

1	2	3	4	5	6
Легочное сосудистое сопротивление, Ед Вуда	$(2,7 \pm 0,50)$	$(2,0 \pm 0,25)$	$(1,5 \pm 0,34)$	$(1,0 \pm 0,22)$	0,001 ^{1,2}
Диаметр левого предсердия, см	$(4,5 \pm 0,85)$	$(3,9 \pm 0,42)$	$(4,1 \pm 0,91)$	$(3,8 \pm 0,57)$	0,172
Индекс объема левого предсердия, мл/м ²	$(37,0 \pm 1,5)$	$(25,0 \pm 2,1)$	$(29 \pm 1,8)$	$(20,0 \pm 1,6)$	0,011 ^{1,2,3}
Толщина задней стенки левого желудочка, мм	$(0,9 \pm 0,11)$	$(0,9 \pm 0,13)$	$(1,5 \pm 0,46)$	$(1,0 \pm 0,17)$	0,010 ^{1,3}
Толщина межжелудочковой перегородки, мм	$(0,9 \pm 0,10)$	$(0,9 \pm 0,11)$	$(1,4 \pm 0,32)$	$(1,1 \pm 0,09)$	0,015 ^{1,3}
Индекс массы миокарда левого желудочка, г/м ²	$(97 \pm 4,47)$	$(95 \pm 5,32)$	$(119 \pm 5,50)$	$(92 \pm 6,21)$	0,028 ^{1,3}
Относительная толщина стенок левого желудочка	$(0,35 \pm 0,02)$	$(0,36 \pm 0,03)$	$(0,44 \pm 0,05)$	$(0,40 \pm 0,04)$	0,032 ^{1,3}
Диаметр выносящего тракта левого желудочка	$(2,0 \pm 0,10)$	$(2,1 \pm 0,08)$	$(2,2 \pm 0,09)$	$(2,0 \pm 0,06)$	0,455
Фракция выброса левого желудочка, %	$(69,2 \pm 3,16)$	$(70,5 \pm 2,47)$	$(56,1 \pm 4,62)$	$(70,4 \pm 3,51)$	0,001 ^{1,3}
Глобальное продольное систолическое сжатие левого желудочка, %	$(19,4 \pm 2,47)$	$(19,2 \pm 3,14)$	$(16,5 \pm 2,86)$	$(18,9 \pm 2,58)$	0,001 ^{1,3}
Фракция укорочения левого желудочка, %	$(40 \pm 3,49)$	$(38 \pm 4,11)$	$(34 \pm 4,76)$	$(37 \pm 2,18)$	0,092
Отношение максимальных скоростей раннего диастолического наполнения левого желудочка и подъема его основания в раннюю диастолу (E / é)	$(16,2 \pm 5,03)$	$(6,1 \pm 3,23)$	$(13,5 \pm 2,53)$	$(6,6 \pm 1,25)$	0,001 ^{1,2,3}

Продолжение таблицы 3.4

1	2	3	4	5	6
Время изоволюметрического расслабления левого желудочка, (IVRT), мс	(88,1 ± 2,99)	(67,1 ± 2,35)	(81,2 ± 2,05)	(65,3 ± 3,19)	0,001 ^{1,2,3}
Трансмитральный кровоток (Е/А)	0,8	1,5	0,7	1,0	0,086
Примечания. 1 – Различия достоверны между подгруппами ХОБЛ профессиональной и в условиях табакокурения с коморбидной сердечной недостаточностью. 2 – Различия достоверны между подгруппами профессиональной ХОБЛ. 3 – Различия достоверны между подгруппами ХОБЛ в условиях табакокурения.					

3.1.2 Взаимосвязи сердечной недостаточности у больных хронической обструктивной болезнью легких с факторами производственной среды и табакокурением

Определены ассоциации сердечной недостаточности у больных ПХОБЛ с условиями труда (Таблицы 3.5, 3.6, 3.7 и 3.8).

Предварительно проведена оценка дополнительных факторов производственной среды, способных повлиять на развитие сердечной недостаточности (Таблица 3.5). Подгруппы ПХОБЛ различались по частоте случаев воздействия локальной вибрации и физического перенапряжения. При исследовании взаимосвязей состава, длительности воздействия промышленных аэрозолей с вероятностью и особенностями развития ПХОБЛ с сердечной недостаточностью данные факторы включали в модель в качестве конфаундеров.

Таблица 3.5 – Сопутствующие неблагоприятные производственные факторы. Доля больных, подверженных воздействию фактора при стратификации по сердечной недостаточности

Фактор	Доля больных, подверженных воздействию фактора			χ^2	p
	Всего	ПХОБЛ и сердечная недостаточность n = 63	ПХОБЛ без сердечной недостаточности n = 52		
Производственный шум, n (%)	19 (16,5)	10 (15,9)	9 (17,3)	0,04	0,837
Локальная вибрация, n (%)	12 (10,4)	8 (12,7)	4 (7,7)	4,61	0,045
Физическое перенапряжение, n (%)	84 (73,0)	50 (79,4)	36 (69,2)	4,25	0,049
Нагревающий микроклимат, n (%)	8 (7,0)	5 (7,9)	3 (5,8)	1,01	0,317

Сердечную недостаточность диагностировали у больных ПХОБЛ со стажем работы в условиях воздействия промышленных аэрозолей 14 (13; 15) лет. У больных ПХОБЛ без сердечной недостаточности стаж составил 13 (12; 15) лет. Таким образом значимых различий по стажу между группами ПХОБЛ с сердечной недостаточностью и ПХОБЛ без сердечной недостаточности не было, $p = 0,172$.

У работавших в условиях воздействия органических растворителей больных ПХОБЛ с сердечной недостаточностью стаж составил 14 (13; 16) лет, в условиях воздействия неорганической пыли – 13 (12; 15) лет, аэрозолей металлов – 11 (9; 13) лет. В подгруппе ПХОБЛ без коморбидности у работавших в контакте с органическими растворителями стаж был 12 (11; 13) лет, кремниевой пылью – 11 (10; 12,5) лет, аэрозолей металлов – 11 (9; 13) лет.

По данным логистического регрессионного анализа стаж работы не влиял на вероятность сердечной недостаточности. Однако при стратификации подгруппы по этиологическому фактору определено, что стаж взаимосвязан с

сердечной недостаточностью в случаях воздействия органических растворителей и неорганической пыли (Таблица 3.6). При увеличении стажа работы в условиях воздействия органических растворителей на 2 года риск сердечной недостаточности увеличивался на 15 %, при стаже работы более 13 лет риск был выше в 3,3 раза. При увеличении времени воздействия неорганической пыли на 2 года вероятность ПХОБЛ с сердечной недостаточностью увеличивалась на 17 %, при стаже более 12 лет вероятность была больше в 2,7 раза. При воздействии аэрозолей металлов стаж работы не был ассоциирован с сердечной недостаточностью.

Таким образом, стаж работы не имеет самостоятельного значения в прогнозировании сердечной недостаточности у больных ПХОБЛ и его следует оценивать в совокупности гигиенических параметров, включая состав промышленного аэрозоля.

Вероятность сердечной недостаточности не зависела от стажа работы до развития первых симптомов ПХОБЛ.

Таблица 3.6 – Влияние стажа работы в условиях воздействия промышленных аэрозолей на вероятность сердечной недостаточности у больных ПХОБЛ

Фактор	ОШ	95 % ДИ	Статистика Вальда	p
1	2	3	4	5
ПХОБЛ и СН, вся подгруппа				
Стаж работы, лет	1,05	0,96–1,17	3,8	0,105
Стаж работы более 13 лет	1,31	0,94–5,00	3,2	0,133
Стаж работы до развития респираторных симптомов, лет	1,04	0,79–1,36	0,06	0,801
При воздействии органических растворителей				
Стаж работы, лет	1,15	1,05–2,27	4,9	0,027
Стаж работы более 13 лет	3,34	1,06–43,36	4,1	0,043

Продолжение таблицы 3.6

1	2	3	4	5
Стаж работы до развития респираторных симптомов, лет	1,05	0,81–1,42	2,5	0,248
При воздействии неорганической кремнийсодержащей пыли				
Стаж работы, лет	1,17	1,05–2,07	5,1	0,023
Стаж работы более 12 лет	2,65	1,10–6,92	6,7	0,027
Стаж работы до развития респираторных симптомов, лет	1,06	0,82–1,48	2,6	0,227
При воздействии аэрозолей металлов				
Стаж работы, лет	1,06	0,98–1,24	3,7	0,095
Стаж работы более 11 лет	1,42	0,95–4,89	2,2	0,198
Стаж работы до развития респираторных симптомов, лет	1,02	0,75–1,40	0,95	0,751

Вероятность сердечной недостаточности была ассоциирована с составом промышленного аэрозоля (Таблицы 3.7 и 3.8).

Таблица 3.7 – Этиологические факторы ПХОБЛ при стратификации по сердечной недостаточности

Параметр	ПХОБЛ и сердечная недостаточность n = 63	ПХОБЛ без сердечной недостаточности n = 52	p
1	2	3	4
Кремниевая пыль, максимальные разовые концентрации, мг/м ³	17 (13; 19)	14 (12; 16)	0,003
Кремниевая пыль, среднесменные концентрации, мг/м ³	14 (13; 17)	10 (6; 11)	0,001

Продолжение таблицы 3.7

1	2	3	4
Доломитовая пыль, среднесменная концентрация, мг/м ³	64 (59; 78)	78 (60; 81)	0,262
Диоксида триоксид, среднесменные концентрации, мг/м ³	12 (12; 14)	13 (12; 14)	0,309
Марганец и его соединения, максимальные разовые концентрации, мг/м ³	1,6 (1,6; 1,7)	1,6 (1,5; 1,6)	0,275
Медь, максимальные разовые концентрации мг/м ³	1,52 (1,51; 1,54)	1,53 (1,52; 1,54)	0,362
Медь, среднесменные концентрации мг/м ³	1,48 (1,47; 1,50)	1,46 (1,46; 1,50)	0,381
Бутилацетат, максимальные разовые концентрации, мг/м ³	410 (305; 512)	415 (305; 497)	0,539
Бутилацетат, среднесменные концентрации, мг/м ³	102 (75; 110)	102 (75; 118)	0,575
Ксилол, максимальные разовые концентрации, мг/м ³	905 (450; 973)	513 (352; 648)	0,003
Ксилол, среднесменные концентрации, мг/м ³	85 (82; 91)	62 (55; 68)	0,010
Толуол, максимальные разовые концентрации, мг/м ³	445 (350; 458)	365 (272; 380)	0,005
Толуол, среднесменные концентрации, мг/м ³	54 (45; 60)	54 (45; 62)	0,627

Продолжение таблицы 3.7

1	2	3	4
Бензин, максимальные разовые концентрации, мг/м ³	668 (645; 682)	632 (645; 671)	0,762
Бензин, среднесменные концентрации, мг/м ³	295 (287; 312)	303 (287; 310)	0,824
Ацетон, максимальные разовые концентрации, мг/м ³	990 (982; 1 010)	998 (985; 1 005)	0,693
Ацетон, среднесменные концентрации, мг/м ³	642 (628; 659)	651 (632; 659)	0,805
Озон, максимальная разовая концентрация, мг/м ³	0,14 (0,13; 0,14)	0,14 (0,14; 0,14)	0,915

Оценка факта воздействия этиологического фактора ПХОБЛ не выявила значимых ассоциаций. Взаимосвязи определены с концентрациями в воздухе рабочей зоны отдельных компонентов аэрозолей. Так, увеличение максимальной разовой концентрации ксилола на каждые 5 мг/м³ сверх предельно допустимой увеличивало вероятность развития сочетанной патологии ПХОБЛ и сердечная недостаточность на 24 %, толуола – на 11 %, превышение предельно допустимой максимальной разовой концентрации неорганической пыли на каждые 1 мг/м³ повышало риск на 16 %. Повышение среднесменной концентрации ксилола на 1 мг/м³ увеличивало вероятность сердечной недостаточности на 38 %, неорганической пыли на 1 мг/м³ – на 41 %.

Таблица 3.8 – Влияние состава промышленного аэрозоля на вероятность сердечной недостаточности у больных ПХОБЛ

Фактор	ОШ	95 % ДИ	Статистика Вальда	p
Кремниевая пыль, максимальные разовые концентрации, мг/м ³	1,16	1,01–1,34	4,4	0,037
Кремниевая пыль, среднесменные концентрации, мг/м ³	1,22	1,03–1,43	5,3	0,022
Доломитовая пыль, среднесменная концентрация, мг/м ³	0,97	0,91–1,04	0,7	0,395
Диоксида триоксид, среднесменные концентрации, мг/м ³	0,91	0,07–11,23	0,1	0,940
Марганец и его соединения, максимальные разовые концентрации, мг/м ³	0,11	0,001–11,880	0,9	0,354
Медь, максимальные разовые концентрации мг/м ³	0,25	0,016–9,330	1,0	0,382
Медь, среднесменные концентрации мг/м ³	0,13	0,009–8,260	0,9	0,361
Бутилацетат, максимальные разовые концентрации, мг/м ³	1,03	0,97–1,09	0,7	0,411
Бутилацетат, среднесменные концентрации, мг/м ³	1,04	0,93–1,17	0,6	0,457
Ксилол, максимальные разовые концентрации, мг/м ³	1,24	1,00 – 1,52	4,0	0,008

Продолжение таблицы 3.8

Фактор	ОШ	95 % ДИ	Статистика Вальда	p
Ксилол, среднесменные концентрации, мг/м ³	1,38	1,05–1,81	5,4	0,021
Толуол, максимальные разовые концентрации, мг/м ³	1,11	1,03–1,20	7,1	0,046
Толуол, среднесменные концентрации, мг/м ³	1,16	0,81–1,67	0,7	0,417
Бензин, максимальные разовые концентрации, мг/м ³	1,03	0,85–1,26	0,1	0,762
Бензин, среднесменные концентрации, мг/м ³	1,01	0,89–1,16	< 0,1	0,840
Ацетон, максимальные разовые концентрации, мг/м ³	1,05	0,99 – 1,11	2,3	0,127
Ацетон, среднесменные концентрации, мг/м ³	1,07	0,95–1,21	1,4	0,243
Воздействие органических растворителей	1,91	0,86–4,21	2,6	0,110
Воздействие кислот/щелочей	0,15	0,02–1,79	2,1	0,148
Воздействие неорганической неметаллической пыли	1,16	0,56–2,44	2,3	0,118
Воздействие аэрозолей металлов	0,09	0,22–1,13	2,8	0,094
Примечание – В модель включены параметры: курение, прием бета-блокаторов, воздействие вибрации, воздействие физического перенапряжения.				

Подобные закономерности получены и для бивентрикулярной сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка

(Таблицы 3.9 и 3.10). Стаж работы не был ассоциирован с вероятностью сердечной недостаточности, но при стратификации по этиологии бронхолегочного заболевания определены значимые взаимосвязи в подгруппах воздействия органических растворителей и неорганической пыли.

Таблица 3.9 – Влияние стажа работы в условиях воздействия промышленных аэрозолей на вероятность бивентрикулярной сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса у больных ПХОБЛ

Фактор	ОШ	95 % ДИ	Статистика Вальда	p
ПХОБЛ и СН, вся подгруппа				
Стаж работы, лет	1,06	0,97–1,32	3,7	0,127
Стаж работы более 13 лет	1,29	0,95–4,96	3,0	0,142
Стаж работы до развития респираторных симптомов, лет	1,02	0,81–1,49	0,12	0,635
При воздействии органических растворителей				
Стаж работы, лет	1,11	1,03–2,20	4,7	0,015
Стаж работы более 13 лет	3,64	1,13–6,16	5,1	0,025
Стаж работы до развития респираторных симптомов, лет	0,84	0,63–1,12	1,4	0,240
При воздействии неорганической кремнийсодержащей пыли				
Стаж работы, лет	1,18	1,11–4,92	6,1	0,004
Стаж работы более 13 лет	3,10	1,20–6,33	5,5	0,033
Стаж работы до развития респираторных симптомов, лет	1,02	0,84–1,56	2,2	0,245
При воздействии аэрозолей металлов				
Стаж работы, лет	1,02	0,95–3,14	1,5	0,473
Стаж работы более 13 лет	1,15	0,92–3,29	0,9	0,637
Стаж работы до развития респираторных симптомов, лет	1,03	0,74–1,38	0,8	0,696
Примечание – В модель включены параметры: курение, прием бета блокаторов, воздействие вибрации, воздействие физического перенапряжения.				

Выявлено влияние максимальных разовых и среднесменных концентраций кремнийсодержащей пыли, ксилола и максимальной разовой концентрации толуола в воздухе рабочей зоны на риск бивентрикулярной сердечной недостаточности, только факт воздействия этиологического фактора не был значимым предиктором.

Таблица 3.10 – Влияние состава промышленного аэрозоля на вероятность бивентрикулярной сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса у больных ПХОБЛ

Фактор	ОШ	95 % ДИ	Статистика Вальда	p
Кремниевая пыль, максимальные разовые концентрации, мг/м ³	1,18	1,02–1,38	4,7	0,030
Кремниевая пыль, среднесменные концентрации, мг/м ³	1,23	1,04–1,44	5,9	0,015
Доломитовая пыль, среднесменная концентрация, мг/м ³	0,97	0,91–1,04	0,7	0,395
Диоксида триоксид, среднесменные концентрации, мг/м ³	0,91	0,07–11,23	0,1	0,940
Марганец и его соединения, максимальные разовые концентрации, мг/м ³	1,0	0,01–210,49	< 0,1	1,00
Медь, максимальные разовые концентрации мг/м ³	0,11	0,005–21,28	0,1	0,902
Медь, среднесменные концентрации мг/м ³	0,09	0,009–16,47	0,1	0,978
Бутилацетат, максимальные разовые концентрации, мг/м ³	1,05	0,99–1,11	2,9	0,091
Бутилацетат, среднесменные концентрации, мг/м ³	1,09	0,98–1,21	2,3	0,133
Ксилол, максимальные разовые концентрации, мг/м ³	1,11	1,06–1,30	9,4	0,002

Продолжение таблицы 3.10

Фактор	ОШ	95 % ДИ	Статистика Вальда	p
Ксилол, среднесменные концентрации, мг/м ³	1,37	1,05–1,80	5,3	0,022
Толуол, максимальные разовые концентрации, мг/м ³	1,17	1,01–1,23	4,3	0,039
Толуол, среднесменные концентрации, мг/м ³	1,09	0,78–1,49	0,27	0,602
Бензин, максимальные разовые концентрации, мг/м ³	1,00	0,84–1,19	< 0,1	1,000
Бензин, среднесменные концентрации, мг/м ³	1,05	0,95–1,18	1,9	0,350
Ацетон, максимальные разовые концентрации, мг/м ³	1,08	0,98–1,19	2,2	0,135
Ацетон, среднесменные концентрации, мг/м ³	1,03	0,98–1,07	1,4	0,230
Воздействие органических растворителей	1,39	0,63–3,06	0,68	0,409
Воздействие ирритантов	0,41	0,04–3,75	0,6	0,426
Воздействие неорганической пыли	1,34	0,99–5,15	1,8	0,228
Воздействие паров металлов и металлической пыли	1,12	0,49–2,59	0,08	0,778
Примечание – В модель включены параметры: курение, прием бета-блокаторов, воздействие вибрации, воздействие физического перенапряжения.				

Статус курения (курящие и бывшие курильщики в сравнении некурящими) не влиял на вероятность развития сердечной недостаточности у больных ПХОБЛ. Для сердечной недостаточности без учета клинико-патогенетического варианта ОШ равнялось 1,15; 95 % ДИ был 0,99–2,16, статистика Вальда – 2,5, p = 0,142, для бивентрикулярной недостаточности ОШ 1,10; 95 % ДИ 1,00–3,72, статистика Вальда 1,9, p = 0,159. При этом определена значимость интенсивности курения – увеличение индекса пачка-лет на 1 балл было ассоциировано с увеличением риска

сердечной недостаточности на 12 % (ОШ было 1,12; 95 % ДИ 1,04–1,48, статистика Вальда 4,1, $p = 0,015$). Влияние данного показателя на развитие бивентрикулярной сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса не достигло статистической значимости – ОШ 1,06; 95 % ДИ 0,96–1,17, статистика Вальда 1,3, $p = 0,254$. Результаты могут свидетельствовать о ведущей роли производственных факторов для формирования фенотипа ПХОБЛ и сердечная недостаточность.

Оценка влияния на развитие сердечной недостаточности характеристик табакокурения в группе ХОБЛ без профрисков показала значимость интенсивности курения (Таблицы 3.11 и 3.12). У больных коморбидным заболеванием в сравнении с ХОБЛ без сердечной недостаточности были больше продолжительность курения, число сигарет, выкуренных за день до обследования, концентрация оксида углерода в выдыхаемом воздухе, меньше доля бывших курильщиков. В отличие от ПХОБЛ, значения индекса пачка-лет в подгруппах ХОБЛ в условиях курения табака значимо не различались.

Таблица 3.11 – Характеристика статуса курения при стратификации по сердечной недостаточности

Параметр	ПХОБЛ n = 115		ХОБЛ вследствие курения табака n = 115		p
	сердечная недостаточность n = 63	без сердечной недостаточности n = 52	сердечная недостаточность n = 41	без сердечной недостаточности n = 74	
1	2	3	4	5	6
Доля курящих	19 (30,2)	16 (30,8)	41 (100)	74 (100)	$< 0,001^1$
Доля курящих постоянно, n (%)	16 (25,4)	13 (25,0)	36 (87,8)	60 (81,1)	$< 0,001^1$
Доля бывших курильщиков, n (%)	3 (4,8)	3 (5,8)	5 (12,2)	14 (18,9)	—

Продолжение таблицы 3.11

1	2	3	4	5	6
Доля больных, курящих ежедневно, n (%)	16 (25,4)	12 (23,1)	34 (82,9)	57 (77,0)	< 0,001 ¹
Количество сигарет, выкуренных за день до интервью, n	11 (9; 15)	8 (5; 10)	13 (9; 15)	7 (5; 10)	0,001 ^{2,3}
Факт рецидива курения, n (%)	5 (7,9)	5 (9,6)	21 (51,2)	22 (29,7)	0,001 ^{1,3}
Возраст начала курения, лет	15 (13; 18)	14 (13; 20)	14 (13; 18)	16 (14; 20)	0,162
Время от момента отказа от курения у бывших курильщиков, мес	18 (4; 60)	26 (6; 54)	24 (6; 48)	15 (4; 60)	0,592
Концентрация СО в выдыхаемом воздухе, ppb	3,0 (2,8; 3,6)	3,1 (2,9; 3,3)	16 (12; 18)	14 (12; 16)	0,008 ^{1,3}
Индекс пачка-лет	29 (24; 31)	24 (16; 26)	25 (17; 27)	24 (15; 26)	0,032 ^{1,2}
Продолжительность курения, лет	21 (19; 25)	20 (18; 25)	25 (22; 27)	20 (18; 22)	0,032 ^{1,3}
Примечания: 1 – Различия достоверны между подгруппами ХОБЛ профессиональной и в условиях табакокурения с коморбидной сердечной недостаточностью, 2 – Различия достоверны между подгруппами профессиональной ХОБЛ, 3 – Различия достоверны между подгруппами ХОБЛ в условиях табакокурения.					

По результатам однофакторного регрессионного анализа при ХОБЛ в условиях табакокурения с сердечной недостаточностью были ассоциированы продолжительность курения и факт рецидива курения. Каждый год курения увеличивал риск ХОБЛ в сочетании с сердечной недостаточностью на 19 %. Рецидивы курения независимо от их количества увеличивали риск в 2,5 раза, каждый рецидив ассоциирован с увеличением риска в 2 раза.

Таблица 3.12 – Влияние характеристик курения на вероятность развития сердечной недостаточности у больных ХОБЛ

Фактор	ОШ	95 % ДИ	Статистика Вальда	p
Курящий постоянно	1,68	0,56–5,06	0,85	0,346
Бывший курильщик	0,60	0,19–1,79	0,85	0,356
Курящий ежедневно	1,44	0,55–3,85	0,55	0,552
Количество сигарет, выкуренных за день до интервью	1,25	0,62–1,18	0,72	0,428
Факт рецидива курения	2,48	1,13–5,47	5,01	0,024
Число рецидивов курения	2,05	1,07–3,91	5,09	0,014
Возраст начала курения, лет	1,92	0,84–3,22	1,54	0,195
Время от момента отказа от курения у бывших курильщиков, мес	1,06	0,55–2,34	0,32	0,512
Концентрация СО в выдыхаемом воздухе, ррb	1,98	0,96–3,25	2,18	0,104
Индекс пачка-лет	1,86	0,92–2,05	1,98	0,253
Продолжительность курения, лет	1,19	1,07–1,35	4,82	0,038
Примечание: В модель включен параметр: прием бета блокаторов				

Заключение по разделу

Таким образом, частота сердечной недостаточности у больных ПХОБЛ была больше, чем в условиях табакокурения. В клинической картине преобладали такие симптомы, как одышка, сердцебиение при нагрузке, в большей степени при профессиональном заболевании. Преобладание симптомов, характерных и для ХОБЛ, и для сердечной недостаточности, обуславливает трудности диагностики коморбидного состояния, особенно при ПХОБЛ.

Для ПХОБЛ характерно развитие бивентрикулярного поражения с сохраненной фракцией выброса левого желудочка, для ХОБЛ в условиях табакокурения – одинаковая частота вовлечения правого или обоих желудочков. Сердечная недостаточность при ПХОБЛ отличается высоким функциональным классом, выраженной диастолической дисфункцией, в условиях курения табака – большей выраженностью систолической дисфункции, гипертрофией левого желудочка. Вероятность развития сердечной недостаточности при ПХОБЛ зависела от состава и уровня воздействия промышленного аэрозоля, у больных ХОБЛ в условиях курения табака – от характеристик курения.

Учитывая известные данные о патогенетической роли системного воспаления, выявленные различия могут быть объяснены влиянием внешних этиологических факторов и ассоциированными особенностями воспаления. Активность профиброзных цитокинов, характерная для ПХОБЛ, может объяснять значительную выраженность нарушений функции расслабления желудочков при отсутствии значимой гипертрофии. Фиброз миокарда приводит к увеличению жесткости, уменьшению растяжимости и наполнения желудочков в диастолу [47, 224, 299].

3.2 Клинико-функциональные особенности профессиональной хронической обструктивной болезни легких и хронической обструктивной болезни легких в условиях курения табака с сердечной недостаточностью

У больных профессиональным заболеванием сердечную недостаточность выявляли спустя 4 (3,5; 6) лет после диагностики ХОБЛ, в условиях табакокурения – через 4,5 (4; 7) лет, $\chi^2 = 2,2$, $p = 0,098$. У больных, работавших в условиях контакта с органическими растворителями, этот срок был меньше – 3 (2,5; 4) года, у экспонированных к кремниевой пыли и аэрозолям металлов – 5 (4; 7) и 6 (5; 7) лет соответственно, $\chi^2 = 4,7$, $p = 0,006$, различия достоверны по отношению к ПХОБЛ от воздействия органических растворителей.

Респираторные симптомы, функция легких, переносимость физических нагрузок, состояние гемодинамики малого круга кровообращения при ПХОБЛ с сердечной недостаточностью отличались от профессионального заболевания без коморбидности и от ХОБЛ вследствие курения табака с сердечной недостаточностью (Таблицы 3.12 и 3.13).

Таблица 3.13 – Симптомы ХОБЛ в зависимости от сердечной недостаточности

Параметр	ПХОБЛ		ХОБЛ табакокурения		p
	сердечная недостаточность n = 63	без сердечной недостаточности n = 52	сердечная недостаточность n = 41	без сердечной недостаточности n = 74	
1	2	3	4	5	6
САТ, баллы	(17,0 ± 3,5)	(12,0 ± 2,7)	(14,0 ± 3,1)	(7,0 ± 4,8)	0,002 ^{1,2,3}
Вопрос 1 (кашель)	(3,0 ± 0,92)	(3,2 ± 1,03)	(2,1 ± 0,99)	(1,5 ± 0,71)	0,007 ^{1,3}
Вопрос 2 (мокрота)	(0,3 ± 0,05)	(0,4 ± 0,02)	(2,5 ± 1,06)	(2,0 ± 0,59)	0,015 ¹
Вопрос 3 (ощущение сдавленности в грудной клетке)	(0,4 ± 0,13)	(0,6 ± 0,11)	(1,1 ± 0,35)	(0,3 ± 0,05)	0,128
Вопрос 4 (одышка при ходьбе в гору или подъеме на 1 лестничный пролет)	(3,8 ± 1,24)	(2,1 ± 1,32)	(1,9 ± 1,12)	(1,1 ± 0,21)	0,001 ^{1,2,3}
Вопрос 5 (повседневная деятельность в пределах дома)	(4,1 ± 2,06)	(1,9 ± 0,85)	(2,0 ± 0,95)	(1,1 ± 0,15)	0,001 ^{1,2,3}

Продолжение таблицы 3.13

1	2	3	4	5	6
Вопрос 6 (чувство уверенности при выходе из дома)	(2,2 ± 1,84)	(1,5 ± 0,74)	(2,0 ± 1,03)	(1,1 ± 0,44)	0,032 ^{1,2,3}
Вопрос 7 (сон)	(0,3 ± 0,05)	(0,2 ± 0,02)	(1,2 ± 0,67)	(0,4 ± 0,03)	0,015 ³
Вопрос 8 (энергия)	(3,5 ± 1,28)	(1,8 ± 0,51)	(0,5 ± 0,11)	(0,2 ± 0,07)	0,001 ^{1,2}
Примечание: 1 – Различия достоверны между подгруппами ХОБЛ профессиональной и в условиях табакокурения с коморбидной сердечной недостаточностью, 2 – Различия достоверны между подгруппами профессиональной ХОБЛ, 3 – Различия достоверны между подгруппами ХОБЛ в условиях табакокурения.					

Тяжесть симптомов ПХОБЛ в сочетании с сердечной недостаточностью была больше (Таблица 3.11). Частота случаев со значениями САТ, равными или превышающими 10 баллов, т. е. с выраженными симптомами ХОБЛ, при коморбидном профессиональном заболевании составила 56 (88,9 %) больных, при ПХОБЛ без сердечной недостаточности – 38 (73,1 %) участников, при коморбидном заболевании у курильщиков табака – 30 (73,2 %) человек. Вероятность значений САТ 10 и более у больных коморбидным заболеванием была в 2,9 раза больше в сравнении с ПХОБЛ без коморбидности, ОШ 2,95; 95 % ДИ 1,09–7,98, статистика Вальда 4,5, $p = 0,033$ и в 5,1 раза больше в сравнении с коморбидным состоянием в условиях курения табака, ОШ 5,13; 95 % ДИ 1,51–17,52, статистика Вальда 6,8, $p = 0,009$.

У больных ПХОБЛ в сочетании с сердечной недостаточностью были значимо больше тяжесть одышки (вопросы 4, 5, 6) и слабость (вопрос 8). Выраженность кашля и продукции мокроты, ощущение сдавления в грудной клетке, нарушение сна не зависели от сердечной недостаточности. В условиях табакокурения наличие сердечной недостаточности приводило к усилению

одышки (но в меньшей степени, чем при ПХОБЛ), увеличению интенсивности кашля и нарушению сна, не влияло на ощущение «энергии».

Установлены следующие различия функции легких (Таблица 3.14). Значения ОФВ₁, снижения ОФВ₁ в течение года, ОФВ₁ / ФЖЕЛ при ПХОБЛ и сердечной недостаточности были меньше, чем в подгруппе без коморбидности, но больше, чем при сочетании ХОБЛ курильщиков с сердечной недостаточностью.

Таблица 3.14 – Функция легких, толерантность к физической нагрузке и состояние малого круга кровообращения в зависимости от сердечной недостаточности

Параметр	ПХОБЛ		ХОБЛ табакокурения		p
	сердечная недостаточность n = 63	без сердечной недостаточности n = 52	сердечная недостаточность n = 41	без сердечной недостаточности n = 74	
1	2	3	4	5	6
ОФВ ₁ / ФЖЕЛ, %	(55,2 ± 5,05)	(62,6 ± 2,78)	(50,9 ± 3,46)	(55,1 ± 3,72)	0,001 ^{1,2,3}
ОФВ ₁ , %	(56,0 ± 4,17)	(63,5 ± 3,27)	(47,6 ± 2,14)	(56,2 ± 2,83)	0,001 ^{1,2,3}
Динамика ОФВ ₁ , мл в год	(-61,0 ± 5,8)	(-51,0 ± 6,9)	(-76,0 ± 3,1)	(-65,0 ± 5,8)	0,003 ^{1,2,3}
Инспираторная емкость легких, мл	(2 536,0 ± 112,4)	(2 779,0 ± 121,7)	(2 822,0 ± 102,5)	(2 801,0 ± 110,1)	0,001 ^{1,2}
Динамика инспираторной емкости легких, мл	(-69,2 ± 12,6)	(-63,0 ± 9,2)	(-62,0 ± 8,1)	(-55,0 ± 11,7)	0,137
ФОЕ, %	(164,0 ± 11,3)	(162,0 ± 10,6)	(179,0 ± 14,2)	(151,0 ± 11,1)	0,002 ^{1,3}
ООЛ / ОЕЛ, %	(59,3 ± 6,32)	(57,1 ± 8,15)	(65,1 ± 5,31)	(56,2 ± 7,28)	0,002 ^{1,3}
DL _{co} , %	(45,2 ± 4,5)	(66,4 ± 5,31)	(72,6 ± 8,12)	(74,8 ± 4,25)	0,001 ^{1,2,3}
Динамика DL _{co} , %	(-1,2 ± 0,51)	(-1,0 ± 0,32)	(-1,1 ± 0,25)	(-0,9 ± 0,12)	0,092
Дистанция ТШХ, м	(245,0 ± 5,6)	(308,0 ± 14,2)	(262,0 ± 12,7)	(288,0 ± 10,2)	0,001 ^{1,2,3}

Продолжение таблицы 3.14

1	2	3	4	5	6
Одышка по завершению ТШХ, шкала Борга, баллы	$(5,5 \pm 1,25)$	$(3,2 \pm 0,75)$	$(3,0 \pm 0,75)$	$(2,3 \pm 1,00)$	$0,004^{1,2,3}$
Сатурация кислорода по завершению ТШХ, %	$(87,0 \pm 3,4)$	$(91,0 \pm 2,2)$	$(90,0 \pm 3,1)$	$(95,0 \pm 2,3)$	$0,001^{1,2,3}$
Динамика дистанции ТШХ, м	-65 (60; 67)	-22 (15; 31)	-35 (25; 40)	-14 (10; 19)	$0,001^{1,2,3}$
Динамика одышки по завершению ТШХ, шкала Борга, баллы	$(-0,3 \pm 0,01)$	$(-0,2 \pm 0,04)$	$(-0,1 \pm 0,01)$	$(-0,1 \pm 0,02)$	0,085
Динамика сатурации кислорода по завершению ТШХ, %	$(-4,0 \pm 2,8)$	$(-3,0 \pm 5,7)$	$(-3,0 \pm 4,9)$	$(-3,0 \pm 2,17)$	0,182
РаО ₂ , мм рт. ст.	$(71,0 \pm 3,1)$	$(81,0 \pm 2,5)$	$(83,0 \pm 2,7)$	$(89,0 \pm 4,0)$	$0,001^{1,2,3}$
Динамика РаО ₂ , мм рт. ст.	$(-2,2 \pm 0,08)$	$(-1,9 \pm 0,01)$	$(-2,0 \pm 0,06)$	$(-2,0 \pm 0,04)$	0,258
РаСО ₂ , мм рт. ст.	$(40,0 \pm 1,5)$	$(39,0 \pm 1,1)$	$(40,0 \pm 1,6)$	$(38,0 \pm 1,5)$	0,462
Динамика РаСО ₂ , мм рт. ст.	$(-0,03 \pm 0,001)$	$(-0,02 \pm 0,002)$	$(-0,02 \pm 0,001)$	$(-0,01 \pm 0,003)$	0,553
рН артериальной крови	$(7,37 \pm 0,002)$	$(7,38 \pm 0,005)$	$(7,37 \pm 0,001)$	$(7,36 \pm 0,001)$	0,632
Динамика рН артериальной крови	0,00	0,00	0,00	0,00	—
Сатурация кислорода в покое, %	$(97,0 \pm 2,4)$	$(98,0 \pm 1,5)$	$(98,0 \pm 1,2)$	$(99,0 \pm 1,8)$	0,323
Среднее давление в легочной артерии, мм рт. ст.	$(32,1 \pm 5,18)$	$(29,2 \pm 6,47)$	$(20,2 \pm 4,22)$	$(18,5 \pm 6,21)$	$0,001^{1,2}$

Продолжение таблицы 3.14

1	2	3	4	5	6
Легочное сосудистое сопротивление, ед Вуда	(2,7 ± 0,50)	(2,0 ± 0,25)	(1,5 ± 0,34)	(1,0 ± 0,22)	0,001 ^{1,2}
Частота обострений, на человека в год	1,4	1,3	2,3	1,8	0,013 ^{1,3}
Частота обострений с госпитализацией, на человека в год	0,9	0,7	1,5	0,8	0,018 ^{1,2,3}
Примечания: 1 – Различия достоверны между подгруппами ХОБЛ профессиональной и в условиях табакокурения с коморбидной сердечной недостаточностью, 2 – Различия достоверны между подгруппами профессиональной ХОБЛ, 3 – Различия достоверны между подгруппами ХОБЛ в условиях табакокурения.					

Инспираторная емкость легких у больных ПХОБЛ с сердечной недостаточностью была наименьшей из исследуемых групп. В условиях табакокурения этот показатель не зависел от сердечной недостаточности. Легочные объемы – ФОЕ и ООЛ / ОЕЛ, были наибольшими при ХОБЛ с сердечной недостаточностью в условиях курения табака. У больных профессиональным заболеванием легочные объемы были меньше и не различались между подгруппами.

Профессиональная ХОБЛ с сердечной недостаточностью характеризовалась наименьшими значениями диффузионной способности легких по монооксиду углерода, снижением толерантности к физической нагрузке по результатам теста шестиминутной ходьбы. Установлены наименьшая дистанция, пройденная больными за 6 минут, наибольшие тяжесть одышки и десатурация при завершении теста. Одновременно выявлено наибольшее снижение дистанции теста шестиминутной ходьбы в динамике через год.

При ПХОБЛ с сердечной недостаточностью наблюдали наименьшие значения парциального напряжения кислорода в артериальной крови. Сатурация кислорода в покое не была существенно снижена ни в одной из исследуемых подгрупп.

Сердечная недостаточность увеличивала вероятность развития легочной гипертензии у больных ПХОБЛ (Таблица 3.12). В подгруппе ПХОБЛ с сердечной недостаточностью легочная гипертензия выявлена у 48 (76,2 %) больных, ПХОБЛ без коморбидности – у 30 (57,7 %), ХОБЛ вследствие курения табака с сердечной недостаточностью – у 19 (46,3 %) человек. Вероятность легочной гипертензии при ПХОБЛ с сердечной недостаточностью в 2,35 раза больше в сравнении с ПХОБЛ без коморбидности (ОШ 2,35; 95 % ДИ 1,14–4,47, статистика Вальда 8,5 $p = 0,009$), и в 3,7 раза больше, чем при ХОБЛ в условиях курения табака с сердечной недостаточностью (ОШ 3,7; 95 % ДИ 1,92 – 5,08, статистика Вальда 10,5, $p < 0,001$).

Наибольшая частота всех обострений и обострений с госпитализацией выявлены у больных ХОБЛ в условиях курения табака с сердечной недостаточностью. При ПХОБЛ с сердечной недостаточностью была выше частота обострений с госпитализацией при одинаковой частоте всех обострений (Таблица 3.12). Всего в подгруппе ПХОБЛ и сердечная недостаточность было 89 обострений любой тяжести и 57 обострений с госпитализацией, ПХОБЛ без сердечной недостаточности – 68 и 36 обострений соответственно, ХОБЛ у курильщиков с сердечной недостаточностью – 94 и 61 обострение, ХОБЛ у курильщиков без сердечной недостаточности – 133 и 59 обострений. Доли больных с любыми обострениями ХОБЛ не различались между подгруппами профессионального заболевания, значения составили 32 (50,8 %) и 25 (48,1 %) участников соответственно, ОШ 1,11, 95 % ДИ 0,25–2,13, статистика Вальда 0,4, $p = 0,381$. У больных ХОБЛ вследствие курения табака частота всех обострений была достоверно больше в подгруппе коморбидности – у 30 (73,2 %) в сравнении с 41 (55,4 %) обследуемым, ОШ 2,20, 95 % ДИ 1,53–4,46, статистика Вальда 8,7, $p = 0,001$). Статистика χ^2 для всех обострений 5,2, $p = 0,015$. Больных хотя бы с одним случаем тяжелого обострения в подгруппе ПХОБЛ и сердечная

недостаточность было 26 (41,3 %), ПХОБЛ без сердечной недостаточности – 13 (25,0 %), ХОБЛ и сердечная недостаточность – 12 (29,3 %), ХОБЛ без сердечной недостаточности – 16 (21,6 %), $\chi^2 = 10,3$, $p = 0,001$. Вероятность развития тяжелого обострения у больных ПХОБЛ и сердечной недостаточностью была в 2,12 раза больше в сравнении с ПХОБЛ без коморбидности, ОШ 2,12; 95 % ДИ 1,07–4,12, статистика Вальда 7,5, $p = 0,006$) и на 71 % больше в сравнении с коморбидным состоянием у курильщиков табака, ОШ 1,71; 95 % ДИ 1,11–3,15, статистика Вальда 5,1, $p = 0,025$.

У больных ПХОБЛ 8 (14 %) тяжелых обострений развились одновременно с сердечной декомпенсацией, у больных ХОБЛ вследствие курения табака с сердечной недостаточностью во время сердечной декомпенсации наблюдали 2 (3,3 %) тяжелых обострений.

Стратификация по наличию сердечной недостаточности не выявила различий клеточного типа воспаления. Воспаление с эозинофилией наблюдали у 25 (39,7 %) больных ПХОБЛ и сердечной недостаточностью, 20 (38,5 %) больных ПХОБЛ без коморбидности, 13 (31,7 %) случаев в подгруппе ХОБЛ и сердечной недостаточностью, 24 (32,4 %) случая в подгруппе ХОБЛ без коморбидности, $\chi^2 = 5,1$, $p = 0,032$. Пауцигранулоцитарное воспаление определено у 34 (54,0 %), 28 (53,8 %), 5 (12,2 %) и 8 (10,8 %) больных соответственно, $\chi^2 = 6,4$, $p = 0,018$, воспаление с нейтрофилезом – у 4 (6,3 %), 4 (7,7 %), 23 (56,1 %) и 42 (56,8 %) больных, $\chi^2 = 6,8$, $p = 0,011$. Достоверность отличий между подгруппами ПХОБЛ и ХОБЛ вследствие табакокурения можно объяснить особенностями фенотипов.

Хроническая обструктивная болезнь легких – это системное заболевание, вовлекающее в той или иной степени многие органы и ткани. Одним из клинически значимых внелегочных проявлений является поражение нервной системы. Для ХОБЛ в целом характерны легкие когнитивные нарушения, тревожность, депрессия, развитие которых связывают с системным воспалением и гипоксемией [311]. Особенности данных параметров фенотипа недостаточно изучены у больных ПХОБЛ и в связи с коморбидной сердечной недостаточностью.

У всех исследуемых больных значения HADS-A и HADS-D находились в пределах, соответствующих субклиническим уровням тревожности и депрессии (Таблица 3.15). При этом наибольшие уровни наблюдали в подгруппе больных сочетанной патологией ПХОБЛ и сердечная недостаточность.

Результаты оценки по Монреальской шкале когнитивных функций определили легкое снижение у всех больных ХОБЛ, в наибольшей степени – у больных ПХОБЛ с сердечной недостаточностью.

Таблица 3.15 – Тревожность, депрессия, когнитивные функции, качество жизни в зависимости от сердечной недостаточности

Параметр	ПХОБЛ		ХОБЛ табакокурения		p
	сердечная недостаточность n = 63	без сердечной недостаточности n = 52	сердечная недостаточность n = 41	без сердечной недостаточности n = 74	
HADS-A, баллы	9 (8; 10)	7 (6; 8)	6 (5; 8)	4 (3; 6)	0,011 ^{1,2,3}
HADS-D, баллы	8 (7; 9)	7 (6; 8)	6 (4; 8)	4(4; 6)	0,014 ^{1,2,3}
MoCA, баллы	18 (16; 20)	21 (19; 22)	20,5 (17-23)	23 (17-24)	0,010 ^{1,2,3}
SF-36 физический компонент здоровья, баллы	(42,4 ± 9,25)	(52,7 ± 6,44)	(58,2 ± 7,19)	(60,1 ± 5,48)	0,001 ^{1,2,3}
SF-36 психический компонент здоровья, баллы	(26,9 ± 8,35)	(37,1 ± 9,24)	(35,2 ± 11,42)	(49,5 ± 7,69)	0,001 ^{1,2,3}
Примечания:					
1 – Различия достоверны между подгруппами ХОБЛ профессиональной и в условиях табакокурения с коморбидной сердечной недостаточностью,					
2 – Различия достоверны между подгруппами профессиональной ХОБЛ,					
3 – Различия достоверны между подгруппами ХОБЛ в условиях табакокурения.					

Оценка качества жизни по шкале SF-36 определила снижение показателя для всех больных ХОБЛ. Сердечная недостаточность значительно снижала качество жизни, у больных профессиональным заболеванием это влияние было наибольшим. Были нарушения и физического, и ментального компонентов здоровья. При этом отмечалась тенденция к преобладанию ментального компонента. Не исключено, что у больных профессиональным заболеванием на качество жизни влияют такие специфические социальные факторы, как необходимость в связи с развитием заболевания прекратить работу, поменять рабочее место с потерей квалификации или дохода. Присоединение коморбидных заболеваний еще больше усугубляют и симптомы, и восприятие болезни.

Проведена оценка клинико-функциональных особенностей ПХОБЛ в качестве предикторов коморбидной сердечной недостаточности. Для регрессионного анализа использованы параметры, по которым исследуемые группы достоверно различались (Таблица 3.16). При профессиональной ХОБЛ с сердечной недостаточностью были взаимосвязаны значения индекса САТ, ОФВ1 менее 50 %, снижение ОФВ1 более чем на 55 мл/год, инспираторная емкость и значения инспираторной емкости менее 2 648 мл, DLco, значения DLco менее 50 %, дистанция ТШХ, дистанция ТШХ менее 250 м, сатурация кислорода по завершению ТШХ и ее значения менее 90 %, динамика дистанции ТШХ и ее снижение более 60 м/год, парциальное напряжение кислорода артериальной крови и его значение менее 74 мм рт. ст., СДЛА и значения СДЛА большие или равные 30 мм рт ст, обострение ХОБЛ с госпитализацией в течение года, тревожность и депрессия по шкале HADS, значения HADS-A более 8 баллов, HADS-D – более 7 баллов. Все взаимосвязанные показатели – из числа характеризующих субфенотип ПХОБЛ с сердечной недостаточностью.

Таблица 3.16 – Влияние фенотипа ХОБЛ на вероятность сердечной недостаточности

Фактор	ОШ	95 % ДИ	Статистика Вальда	p
1	2	3	4	5
ПХОБЛ				
Индекс САТ, баллы	1,25	1,05–2,10	4,25	0,038
Индекс САТ более 10 баллов	2,61	1,14–5,94	5,19	0,023
ОФВ ₁ , %	0,95	0,62–1,48	1,5	0,224
ОФВ ₁ < 50 %	1,78	1,06–7,26	4,34	0,037
Динамика ОФВ ₁ , мл/год	2,11	0,96–5,38	1,52	0,134
Динамика ОФВ ₁ более 55 мл/год	1,85	1,13–2,37	4,16	0,037
Инспираторная емкость, мл	0,65	0,35–0,82	4,02	0,044
Инспираторная емкость менее 2 648 мл	2,55	1,25–4,25	6,07	0,009
ФОЕ, %	1,14	0,62–2,39	2,11	0,154
ФОЕ более 153 %	1,95	0,72–3,14	2,47	0,112
ООЛ/ОЕЛ, %	1,05	0,63–2,98	1,95	0,193
ООЛ/ОЕЛ более 53 %	1,83	0,59–3,28	1,84	0,202
DL _{co} , %	0,52	0,22–0,75	5,18	0,011
DL _{co} менее 50 %	4,83	1,03–7,83	7,03	0,005
Дистанция ТШХ, м	0,71	0,68–0,85	6,14	0,008
Дистанция ТШХ < 250 м	2,32	1,07–5,00	4,55	0,033
Одышка по завершению ТШХ, шкала Борга, баллы	1,25	0,98–2,48	2,97	0,094
Одышка по завершению ТШХ более 4 баллов	1,92	0,98–3,76	2,85	0,102
Сатурация кислорода по завершению ТШХ, %	0,84	0,58–0,94	4,15	0,022

Продолжение таблицы 3.16

1	2	3	4	5
Сатурация кислорода по завершению ТШХ менее 90 %	3,51	1,65–4,28	5,09	0,027
Динамика дистанции ТШХ, м	1,22	1,12–2,58	3,95	0,044
Динамика дистанции ТШХ более 60 м в год	2,42	1,02–5,70	4,04	0,042
Ра O ₂ , мм рт. ст.	0,65	0,25–0,79	3,91	0,044
Ра O ₂ менее 74 мм рт. ст.	1,80	1,02–2,24	4,03	0,040
Сатурация кислорода в покое	0,95	0,89–1,58	2,55	0,092
Сатурация кислорода в покое менее 89%	1,95	0,88–2,89	1,14	0,197
Среднее давление в легочной артерии, мм рт. ст.	1,22	1,15–3,24	6,32	0,007
Среднее давление в легочной артерии более 30 мм рт. ст.	4,57	1,31–9,72	6,54	0,006
Легочное сосудистое сопротивление, ед Вуда	1,45	0,99–4,28	2,95	0,069
Легочное сосудистое сопротивление более 3 ед Вуда	1,52	0,96–3,28	2,55	0,117
Обострение ХОБЛ с госпитализацией в течение года	2,25	1,01–5,01	3,93	0,047
HADS-A, баллы	1,88	1,36–2,75	4,18	0,012
HADS-A > 8 баллов	3,17	2,55–5,18	4,29	0,010
HADS-D, баллы	1,92	1,27–2,64	4,21	0,015
HADS-D, > 7 баллов	3,05	2,80–5,42	4,16	0,011

Продолжение таблицы 3.16

1	2	3	4	5
МоСА, баллы	1,15	0,95–1,94	2,51	0,135
МоСА < 20 баллов	1,92	0,96–1,89	2,68	0,122
SF-36 физический компонент здоровья, баллы	1,53	0,79–1,43	1,35	0,246
SF-36 физический компонент здоровья, < 52 баллов	1,62	0,81–2,02	1,48	0,175
SF-36 психический компонент здоровья, баллы	1,79	0,86–1,99	1,62	0,126
SF-36 психический компонент здоровья, < 35 баллов	1,82	0,88–2,36	1,52	0,163
ХОБЛ в условиях курения табака				
Индекс САТ, баллы	1,12	0,83–3,48	0,93	0,628
Индекс САТ $\geq$ 10 баллов	1,55	1,03–2,62	4,42	0,029
ОФВ ₁ , %	1,28	1,03–2,11	4,93	0,035
ОФВ ₁ < 55 %	2,69	1,15–3,51	5,05	0,011
Динамика ОФВ ₁ , мл/год	1,15	1,01–1,88	4,75	0,043
Динамика ОФВ ₁ > 80 мл/год	2,13	1,02–2,14	4,71	0,048
ФОЕ, %	1,28	1,12–4,56	5,12	0,003
ФОЕ более 165 %	3,11	1,25–5,68	6,32	0,002
ООЛ/ОЕЛ, %	1,23	1,10–3,47	5,45	0,009
ООЛ/ОЕЛ более 60 %	3,45	1,22–4,28	6,29	0,002
DLco, %	0,89	0,77–1,28	1,54	0,126
Дистанция ТШХ, м	0,85	0,80–1,35	0,82	0,259
Одышка по завершению ТШХ, шкала Борга, баллы	1,45	0,96–3,49	2,54	0,137
Сатурация кислорода по завершению ТШХ, %	0,89	0,75–1,28	2,36	0,125

Продолжение таблицы 3.16

1	2	3	4	5
Динамика дистанции ТШХ, м	1,08	0,92–1,35	1,98	0,195
Дистанция ТШХ < 300 м	1,06	0,99–3,25	3,05	0,095
РаО ₂ , мм рт. ст.	0,92	0,88–1,15	1,29	0,216
РаО ₂ менее 80 мм рт. ст.	1,20	0,97–1,86	1,95	0,167
Обострение в течение года	1,39	1,74–2,08	3,99	0,041
Тяжелое обострение в течение года	1,42	1,53–2,40	4,15	0,036
HADS-A, баллы	1,42	0,97–2,29	2,25	0,119
HADS-A > 8 баллов	2,01	0,98–4,92	2,46	0,134
HADS-D, баллы	1,39	0,96–2,28	1,96	0,202
HADS-D, > 8 баллов	2,11	0,99–4,98	2,18	0,158
SF-36 физический компонент здоровья, баллы	1,49	0,81–1,65	1,29	0,284
SF-36 физический компонент здоровья, < 65 баллов	1,55	0,82–2,33	1,68	0,194
SF-36 психический компонент здоровья, баллы	1,67	0,85–1,96	1,75	0,133
SF-36 психический компонент здоровья, < 24 баллов	1,72	0,82–2,28	1,96	0,199
Примечание – В модель включены параметры: курение, прием бета блокаторов, воздействие вибрации, воздействие физического перенапряжения.				

При ХОБЛ в условиях табакокурения с сердечной недостаточностью были ассоциированы: значения САТ равные или превышающие 10 баллов, ОФВ1, значения ОФВ1 менее 55 %, скорость снижения более 80 мл/год, ФОЕ, ООЛ / ОЕЛ, любые обострения и тяжелые обострения в течение года.

Взаимосвязи бивентрикулярной сердечной недостаточности с фенотипом ПХОБЛ во многом повторяли результаты, полученные для сердечной недостаточности в целом, за исключением динамики ОФВ₁, взаимосвязи с которой не были статистически значимы (Таблица 3.17).

Таблица 3.17 – Влияние фенотипа ПХОБЛ на вероятность бивентрикулярной сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка

Фактор	ОШ	95 % ДИ	Статистика Вальда	p
1	2	3	4	5
Индекс САТ, баллы	1,31	1,12–2,44	5,02	0,016
Индекс САТ более 10 баллов	2,88	1,21–5,96	5,28	0,018
ОФВ ₁ , %	0,97	0,66–1,54	1,42	0,259
ОФВ ₁ < 50 %	2,07	0,98–5,49	2,83	0,088
Динамика ОФВ ₁ , мл/год	1,98	0,92–4,57	1,49	0,172
Динамика ОФВ ₁ более 55 мл/год	1,75	0,99–2,01	3,51	0,074
Инспираторная емкость, мл	0,70	0,41–0,88	3,99	0,047
Инспираторная емкость менее 2 648 мл	2,48	1,21–3,98	5,82	0,013
ФОЕ, %	1,16	0,59–2,44	2,35	0,118
ФОЕ более 178 %	2,06	0,68–3,18	2,52	0,103
ООЛ/ОЕЛ, %	1,09	0,61–2,86	2,00	0,142
ООЛ/ОЕЛ более 71 %	1,85	0,61–3,30	1,86	0,195
DLco, %	0,45	0,18–0,72	6,18	0,005
DLco менее 50 %	4,98	1,12–7,92	7,25	0,002
Дистанция ТШХ, м	0,68	0,65–0,81	6,22	0,007
Дистанция ТШХ < 250 м	2,65	1,12–5,15	5,37	0,012
Одышка по завершению ТШХ, шкала Борга, баллы	1,28	0,99–2,53	3,01	0,072

Продолжение таблицы 3.17

1	2	3	4	5
Одышка по завершению ТШХ более 4 баллов	1,94	0,98–3,75	2,81	0,108
Сатурация кислорода по завершению ТШХ, %	0,82	0,54–0,92	4,49	0,019
Сатурация кислорода по завершению ТШХ менее 90 %	3,64	1,82–4,67	5,71	0,011
Динамика дистанции ТШХ, м	1,25	1,14–2,65	4,03	0,038
Динамика дистанции ТШХ более 60 м в год	2,51	1,05–5,78	4,10	0,025
Ра O ₂ , мм рт. ст.	0,68	0,26–0,81	3,95	0,042
Ра O ₂ менее 74 мм рт. ст.	1,86	1,04–2,29	4,11	0,024
Сатурация кислорода в покое	0,96	0,91–1,52	2,46	0,101
Сатурация кислорода в покое менее 89 %	1,75	0,89–2,92	1,02	0,231
Среднее давление в легочной артерии, мм рт. ст.	1,28	1,20–3,49	6,75	0,001
Среднее давление в легочной артерии более 30 мм рт. ст.	4,62	1,38–10,05	6,92	0,001
Легочное сосудистое сопротивление, ед Вуда	1,40	0,98–3,92	2,66	0,095
Легочное сосудистое сопротивление более 3 ед Вуда	1,48	0,95–3,41	2,35	0,159
Обострение ХОБЛ с госпитализацией в течение года	2,54	1,04–5,08	4,05	0,038
HADS-A, баллы	1,828	1,28–2,67	3,99	0,040

Продолжение таблицы 3.17

1	2	3	4	5
HADS-A > 8 баллов	3,17	2,55–5,18	4,08	0,031
HADS-D, баллы	1,81	1,18–2,68	4,00	0,048
HADS-D, > 7 баллов	2,96	2,80–5,42	4,07	0,027
MoCA, баллы	1,28	0,92–1,894	1,96	0,215
MoCA < 20 баллов	1,92	0,95–1,73	2,05	0,198
SF-36 физический компонент здоровья, баллы	1,45	0,77–1,39	1,35	0,249
SF-36 физический компонент здоровья, < 52 баллов	1,58	0,85–2,15	1,42	0,177
SF-36 психический компонент здоровья, баллы	1,72	0,82–1,86	1,55	0,1316
SF-36 психический компонент здоровья, < 35 баллов	1,80	0,85–2,24	1,34	0,169
Примечание – В модель включены параметры: курение, прием бета блокаторов, воздействие вибрации, воздействие физического перенапряжения.				

Заключение по разделу

Таким образом, ПХОБЛ при сочетании с сердечной недостаточностью, отличалась выраженными симптомами гипоксемией в покое и при нагрузке, снижением диффузионной способности легких, прогрессированием снижения толерантности к физической нагрузке, легочной гипертензией, тяжелыми обострениями ХОБЛ, наибольшим когнитивным снижением (в пределах легкой степени), тревожностью и депрессией (в пределах субклинических значений), наибольшим влиянием болезни на качество жизни. Не выявлено отличий частоты всех обострений и типа клеточного воспаления дыхательных путей.

Хроническая обструктивная болезнь легких в условиях курения табака с сердечной недостаточностью отличалась тяжестью и прогрессированием

бронхообструкции, тяжестью эмфиземы, частотой обострений независимо от их тяжести.

Фенотипические особенности ХОБЛ профессиональной или вследствие табакокурения были достоверными предикторами наличия сердечной недостаточности.

3.3 Молекулярные маркеры профессиональной хронической обструктивной болезни легких и хронической обструктивной болезни легких в условиях курения табака в сочетании с сердечной недостаточностью

Ведущим биомеханизмом коморбидного состояния ХОБЛ и сердечная недостаточность является системное воспаление [172, 209, 324]. При развитии ПХОБЛ особенности эндотипа в значительной степени обусловлены свойствами промышленного аэрозоля [47], что может влиять на особенности развития коморбидных заболеваний. Отличия паттерна системного воспаления и молекулярные маркеры ПХОБЛ с сердечной недостаточностью все еще изучены недостаточно. Кроме того, у больных ХОБЛ затруднена интерпретация результатов исследования натрийуретических пептидов крови. Повышенный уровень может быть связан не с сердечной недостаточностью, а с сосудистым компонентом бронхолегочной патологии [40]. Это особенно важно для ПХОБЛ, характеризующейся высокой частотой тяжелой легочной гипертензии [51]. Таким образом, целесообразно исследование молекулярных факторов воспаления ХОБЛ в сочетании с сердечной недостаточностью при разных фенотипах, обусловленных внешним этиологическим фактором. Оценка провоспалительных цитокинов, белков острой фазы, молекул, выделяемых в кровотоки при повреждении тканей, представляется наиболее перспективным направлением поиска биохимических маркеров коморбидной патологии.

У исследуемых больных ХОБЛ в сравнении с контролем определено повышение уровней фибриногена, PARC-CCL18, протеина S100 β , тропонина I, фактора Виллебранда, в наибольшей степени при коморбидности ПХОБЛ и сердечной недостаточности. Сывороточные концентрации NT-proBNP были выше

в подгруппах коморбидности с сердечной недостаточностью, наибольшими – при профессиональной патологии. Уровень СРБ был увеличен у больных ХОБЛ в сравнении с контролем без различий между подгруппами. Наибольшая концентрация тропонина I в наблюдаемой когорте превышала референсные значения в 4 раза, что значительно меньше, чем при значимом очаге некроза миокарда (Таблица 3.18).

Таблица 3.18 – Концентрации молекулярных факторов в крови больных ХОБЛ в зависимости от коморбидности с сердечной недостаточностью

Параметр	ПХОБЛ		ХОБЛ вследствие курения табака		Группа контроля n = 115	p
	сердечная недостаточность n = 63	без сердечной недостаточности n = 52	сердечная недостаточность n = 41	без сердечной недостаточности n = 74		
1	2	3	4	5	6	7
PARC-CCL18, нг/мл	25,5 (15,1; 28,6)	20 (18,2; 21,0)	21 (18,1; 22,2)	20 (18,0; 22,2)	15,2 (12,5; 18,2)	0,001 ^{1,2,3}
Протеин S-100β, мкг/мл	0,33 (0,29; 0,36)	0,19 (0,16; 0,25)	0,1 (0,08; 0,13)	0,09 (0,06; 0,12)	0,06 (0,03; 0,1)	0,001 ^{1,2,3}
Тропонин I, нг/мл	0,08 (0,04; 0,09)	0,05 (0,01; 0,07)	0,03 (0,009; 0,05)	0,02 (0,008; 0,04)	0,002 (0,001; 0,005)	0,001 ^{1,2,3}
NT-proBNP, пг/мл	846 (510; 951)	116 (94; 136)	543 (322; 610)	109 (91; 120)	105 (55; 114)	0,001 ^{1,2,3,4}
Фактор Виллебранда, ЕД/л	1,9 (1,6; 2,7)	1,6 (1,4; 2,3)	4,2 (3,5; 5,2)	3,0 (2,4; 3,5)	1,1 (0,09; 1,4)	0,002 ^{1,2,3,4}
СРБ, мг/мл	10 (6; 24)	8,5 (4; 24)	11,5 (6; 24)	6,0 (4; 18)	2,5 (0,5; 4)	0,023 ¹
Фибриноген, г/л	6,2 (4,0; 8,1)	3,3 (2,1; 4,0)	4,3 (3,4; 5,2)	3,1 (1,5; 3,8)	3,0 (2,0; 3,8)	0,002 ^{1,2,3}

Продолжение таблицы 3.18

1	2	3	4	5	6	7
Общая лактатдегидро- геназа, ЕД/л	245 (215; 263)	261 (212; 272)	254 (226; 278)	234 (210; 265)	240 (210; 270)	0,546
Общая креатинфосфо- киназа, ЕД/л	102 (88; 114)	108 (102; 118)	95 (85; 102)	105 (90; 120)	95 (85; 120)	0,431
АлТ, ЕД/л	24 (18; 29)	23 (19; 27)	25 (18; 27)	25 (19; 31)	27 (25; 32)	0,522
АсТ, ЕД/л	25 (20; 30)	28 (20; 32)	28 (20; 33)	27 (20; 32)	29 (22; 31)	0,541
Примечания: 1 – Отличия достоверны по отношению к контролю; 2 – Различия достоверны между подгруппами ХОБЛ профессиональной и в условиях табакокурения с коморбидной сердечной недостаточностью; 3 – Различия достоверны между подгруппами профессиональной ХОБЛ; 4 – Различия достоверны между подгруппами ХОБЛ в условиях табакокурения.						

Концентрации в системном кровотоке общей ЛДГ, общей КФК, АлТ, АсТ в исследуемых подгруппах не различались.

Для факторов, по которым выявлены достоверные отличия подгруппы ПХОБЛ с сердечной недостаточностью, проведена оценка взаимосвязей с гигиеническими параметрами (Таблица 3.19). Выявлены достоверные положительные ассоциации стажа работы в условиях воздействия органических растворителей и тропонина I, стажа работы в условиях воздействия неорганических растворителей и PARC-CCL18. Продолжительность работы и с органическими растворителями, и с кремниевой пылью были взаимосвязаны с уровнями протеина S100 β , NT-proBNP, фактора Виллебранда. Стаж работы без стратификации по этиологическому фактору ПХОБЛ не показал взаимосвязей с молекулярными патогенетическими факторами, $p < 0,05$.

Исследование влияния состава промышленного аэрозоля выявило, что с увеличением максимальных разовых концентраций неорганической пыли в воздухе рабочей зоны увеличиваются сывороточные концентрации PARC-CCL18,

протеина S-100 β , фактора Виллебранда, среднесменных – PARC-CCL18, протеина S-100 β , NT-proBNP, фактора Виллебранда. Максимальные разовые концентрации ксилола и толуола, среднесменные концентрации толуола на рабочем месте ассоциированы с сывороточными концентрациями PARC-CCL18, протеина S-100 β , тропонина, NT-proBNP, фактора Виллебранда. Оценка только факта воздействия органических растворителей, кислот/щелочей, кремниевой пыли, аэрозолей металлов не выявила достоверных взаимосвязей с исследуемыми молекулярными факторами, $p < 0,05$.

Таблица 3.19 – Влияние стажа работы и состава промышленного аэрозоля на уровень молекулярных факторов у больных ПХОБЛ

Предиктор	Прогнозируемый параметр	ОШ	95 % ДИ	Статистика Вальда	p
Стаж работы, в условиях воздействия органических растворителей, лет	PARC-CCL18 более 15 нг/мл	1,02	0,96–1,29	2,2	0,193
	Тропонин I более 0,04 нг/мл	1,08	1,01–1,25	5,3	0,009
	Протеин S-100 β более 0,29 мкг/мл	1,17	1,05–1,90	6,2	0,001
	NT-proBNP более 510 пг/мл	1,11	1,02–2,07	5,4	0,008
	Фактор Виллебранда более 3,5 ЕД/л	1,10	1,01–1,54	4,9	0,021
	Фибриноген более 4 г/л	1,01	0,82–9,36	0,8	0,824
Стаж работы, в условиях воздействия кремнийсодержащей пыли, лет	PARC-CCL18 более 15 нг/мл	1,22	1,02–1,39	5,9	0,008
	Тропонин I более 0,04 нг/мл	1,04	0,97–4,35	1,1	0,169
	Протеин S-100 β более 0,29 мкг/мл	1,18	1,09–3,45	6,4	0,003

Продолжение таблицы 3.19

Предиктор	Прогнозируемый параметр	ОШ	95 % ДИ	Статистика Вальда	p
Стаж работы, в условиях воздействия кремнийсодержащей пыли, лет	NT-proBNP более 510 пг/мл	1,15	1,03–4,28	5,8	0,011
	Фактор Виллебранда более 3,5 ЕД/л	1,12	1,0–2,34	5,7	0,015
	Фибриноген более 4 г/л	1,02	0,78–8,55	0,83	0,695
Кремниевая пыль, максимальные разовые концентрации, мг/м ³	PARC-CCL18 более 15 нг/мл	1,18	1,01–1,30	4,21	0,032
	Тропонин I более 0,04 нг/мл	1,10	0,98–2,65	1,99	0,102
	Протеин S-100β более 0,29 мкг/мл	1,32	1,18–2,39	5,62	0,018
	NT-proBNP более 510 пг/мл	1,08	0,98–1,46	1,95	0,113
	Фактор Виллебранда более 3,5 ЕД/л	1,25	1,01–1,96	4,56	0,018
	Фибриноген более 4 г/л	1,12	0,96–2,31	2,17	0,095
Кремниевая пыль, среднесменные концентрации, мг/м ³	PARC-CCL18 более 15 нг/мл	1,18	1,01–1,36	4,22	0,037
	Тропонин I более 0,04 нг/мл	1,06	0,94–1,47	1,76	0,122
	Протеин S-100β более 0,29 мкг/мл	1,35	1,03–2,83	4,95	0,015
	NT-proBNP более 510 пг/мл	1,30	1,03–3,17	4,82	0,018
	фактор Виллебранда более 3,5 ЕД/л	1,22	1,01–1,32	4,50	0,032

Продолжение таблицы 3.19

Предиктор	Прогнозируемый параметр	ОШ	95 % ДИ	Статистика Вальда	p
Кремниевая пыль, среднесменные концентрации, мг/м ³	Фибриноген более 4 г/л	1,03	0,98–1,99	1,32	0,197
Ксилол, максимальные разовые концентрации, мг/м ³	PARC-CCL18 более 15 нг/мл	1,02	0,96–1,16	1,25	0,254
	Тропонин I более 0,04 нг/мл	1,08	1,02–1,34	5,62	0,012
	Протеин S-100β более 0,29 мкг/мл	1,15	1,04–1,48	6,85	0,009
	NT-proBNP более 510 пг/мл	1,21	1,06–1,72	7,03	0,007
	фактор Виллебранда более 3,5 ЕД/л	1,18	1,04–1,50	6,93	0,009
	Фибриноген более 4 г/л	1,02	0,97–1,34	1,47	0,185
Ксилол, среднесменные концентрации, мг/м ³	PARC-CCL18 более 15 нг/мл	1,03	0,95–1,43	1,54	0,151
	Тропонин I более 0,04 нг/мл	1,06	1,02–1,25	4,38	0,036
	Протеин S-100β более 0,29 мкг/мл	1,08	1,03–1,29	4,51	0,020
	NT-proBNP более 510 пг/мл	1,09	1,03–1,32	4,48	0,021
	фактор Виллебранда более 3,5 ЕД/л	1,13	1,05–1,27	6,22	0,005
	Фибриноген более 4 г/л	1,01	0,92–1,16	1,35	0,194
Толуол, максимальные разовые концентрации, мг/м ³	PARC-CCL18 более 15 нг/мл	1,02	0,94–1,20	1,47	0,189
	Тропонин I более 0,04 нг/мл	1,28	1,01–1,65	4,10	0,043

Продолжение таблицы 3.19

Предиктор	Прогнозируемый параметр	ОШ	95 % ДИ	Статистика Вальда	р
Толуол, максимальные разовые концентрации, мг/м ³	Протеин S-100β более 0,29 мкг/мл	1,32	1,03–1,64	4,32	0,031
	NT-proBNP более 510 пг/мл	1,26	1,01–1,72	4,29	0,036
	фактор Виллебранда более 3,5 ЕД/л	1,48	1,04–1,82	4,92	0,015
	Фибриноген более 4 г/л	1,18	0,99–1,75	3,567	0,079
Примечание – В модель включены параметры: курение, прием бета блокаторов, воздействие вибрации, воздействие физического перенапряжения.					

У больных ХОБЛ в условиях курения табака определены взаимосвязи особенностей курения с концентрацией фибриногена, фактора Виллебранда и NT-proBNP (Таблица 3.20). Факт рецидива курения влиял на сывороточные концентрации всех трех молекул, число рецидивов и продолжительность курения были ассоциированы с повышением уровней NT-proBNP и фактора Виллебранда.

Таблица 3.20 – Влияние особенностей курения на уровень молекулярных факторов при ХОБЛ с сердечной недостаточностью

Предиктор	Прогнозируемый параметр	ОШ	95 % ДИ	Статистика Вальда	р
Факт рецидива курения	NT-proBNP более 510 пг/мл	2,13	1,06–3,29	5,47	0,011
	Фактор Виллебранда более 3,5 ЕД/л	2,20	1,12–4,07	6,01	0,003
	Фибриноген более 4 г/л	2,00	1,01–2,57	4,99	0,045

Продолжение таблицы 3.20

Предиктор	Прогнозируемый параметр	ОШ	95 % ДИ	Статистика Вальда	p
Число рецидивов курения, п	NT-proBNP более 510 пг/мл	2,11	1,02–2,99	5,32	0,021
	Фактор Виллебранда более 3,5 ЕД/л	2,18	1,09–3,96	5,98	0,009
	Фибриноген более 4 г/л	1,98	0,94–4,26	1,02	0,227
Продолжительность курения, лет	NT-proBNP более 510 пг/мл	1,15	1,03–2,57	5,38	0,030
	Фактор Виллебранда более 3,5 ЕД/л	1,26	1,10–2,77	5,96	0,009
	Фибриноген более 4 г/л	1,11	0,65–2,93	0,99	0,358

По результатам оценки взаимосвязей сывороточных концентраций PARC-CCL 18, тропонина I, протеина S-100β, NT-proBNP, фактора Виллебранда, фибриногена и особенностей фенотипа ХОБЛ с сердечной недостаточностью определены следующие ассоциации (Таблица 3.21). У больных ПХОБЛ концентрация PARC-CCL18 прогнозировала тяжелые симптомы ХОБЛ, низкий уровень диффузионной способности легких, обострения с госпитализацией в течение года, NT-proBNP – симптомы ХОБЛ, низкие значения парциального напряжения кислорода артериальной крови, снижение толерантности к физической нагрузке по данным ТШХ, легочную гипертензию. Уровни S100β были ассоциированы с гипоксемией покоя по значениям парциального напряжения кислорода артериальной крови, гипоксемией и одышкой при нагрузке, тревожностью, депрессией и легкими когнитивными нарушениями. Значения тропонина I были взаимосвязаны с низким уровнем парциального напряжения кислорода артериальной крови, снижением сатурации кислорода и

тяжелой одышкой по завершению ТШХ, фактора Виллебранда – с гипоксемией покоя и легочной гипертензией, фибриногена – с меньшими значениями ОФВ1, DLco и большими значениями снижения ОФВ1 за год.

Таблица 3.21 – Взаимосвязи молекулярных факторов и фенотипических характеристик ХОБЛ с сердечной недостаточностью

Предиктор	Прогнозируемый параметр	ОШ	95 % ДИ	Статистика Вальда	p
1	2	3	4	5	6
ПХОБЛ					
PARC-CCL18, нг/мл	CAT более 10 баллов	1,22	1,09–1,67	4,22	0,024
	DL _{CO} менее 50 %	1,92	1,28–2,04	5,27	0,010
	Обострения с госпитализацией частотой более 1 раза в год	1,18	1,05–1,52	4,72	0,018
NT-proBNP, пг/мл	CAT более 10 баллов	1,26	1,06–2,01	4,63	0,034
	PaO ₂ менее 68 мм рт. ст.	1,32	1,03–2,35	4,41	0,022
	Дистанция ТШХ < 250 м	1,29	1,04–1,98	4,52	0,018
	Снижение дистанции ТШХ более чем на 60 м в год	1,43	1,10–2,34	5,06	0,009
	Сатурация кислорода по завершению ТШХ, менее 84 %	1,15	0,01–1,59	4,17	0,040

Продолжение таблицы 3.21

1	2	3	4	5	6
NT-proBNP, пг/мл	Одышка по завершению ТШХ более 6 баллов	1,21	1,02–1,64	4,25	0,035
	СДЛА более 30 мм рт. ст.	1,18	1,01–1,56	4,20	0,037
Протеин S100β, мкг/мл	РаО ₂ менее 68 мм рт. ст.	1,68	1,32–1,85	6,24	0,006
	Сатурация кислорода по завершению ТШХ, < 84 %	1,55	1,20–2,03	5,98	0,009
	Одышка по завершению ТШХ, более 6 баллов	1,45	1,16–1,88	5,82	0,010
	HADS-A 10 баллов	1,50	1,25–1,84	5,91	0,009
	HADS-D 9–10 баллов	1,52	1,24–1,96	5,94	0,009
	МоСА менее 20 баллов	1,26	1,07–1,52	4,58	0,018
Тропонин I, нг/мл	РаО ₂ менее 68 мм рт. ст.	1,50	1,12–2,01	4,95	0,013
	Сатурация кислорода по завершению ТШХ, менее 84 %	1,42	1,07–1,89	4,56	0,032
	Одышка по завершению ТШХ, более 6 баллов	1,35	1,01–1,49	4,19	0,043
Фактор Виллебранда, ЕД/л	РаО ₂ менее 68 мм рт. ст.	1,48	1,15–1,94	5,42	0,011
	СДЛА более 30 мм рт. ст.	1,52	1,23–2,04	6,38	0,007

Продолжение таблицы 3.21

1	2	3	4	5	6
Фибриноген, г/л	ОФВ1 менее 50 %	1,25	1,04–1,96	5,03	0,025
	Динамика ОФВ1 более 65 мл/год	1,33	1,08–2,05	5,49	0,012
	DLco менее 50 %	1,12	1,03–1,76	4,21	0,041
ХОБЛ в условиях курения табака					
NT-proBNP, пг/мл	ФОЕ более 165 %	1,55	1,17 – 2,56	5,87	0,019
	ООЛ / ОЕЛ более 60 %	1,62	1,19–2,94	6,02	0,009
	Обострения ХОБЛ	1,48	1,05–1,94	4,92	0,030
	Дистанция ТШХ менее 249 м	1,18	1,06–2,54	4,52	0,028
Фактор Виллебранда, ЕД/л	Обострения ХОБЛ	1,93	1,25–3,42	5,99	0,009
Фибриноген	ОФВ ₁ < 55 %	1,15	1,07–2,48	4,98	0,025
	Снижение ОФВ1 в течение года более 80 мл в год	1,11	1,02–3,14	4,12	0,032
Примечание – В модель включены параметры: курение, прием бета блокаторов, воздействие вибрации, воздействие физического перенапряжения.					

У больных ХОБЛ в условиях курения табака с сердечной недостаточностью уровень NT-proBNP был взаимосвязан с ФОЕ, ООЛ / ОЕЛ, обострениями ХОБЛ, низкими значениями дистанции теста шестиминутной ходьбы, фактора Виллебранда – с обострениями ХОБЛ, фибриногена – с ОФВ1 и скоростью снижения ОФВ1.

Таким образом, взаимосвязи с молекулярными факторами выявлены для основных фенотипических характеристик ХОБЛ, профессиональной или в условиях табакокурения.

Одновременно с фенотипом ХОБЛ, концентрации молекулярных факторов были взаимосвязаны с наличием сердечной недостаточности (Таблица 3.22). У больных ПХОБЛ – PARC-CCL18, протеин S-100β, тропонин I, NT-proBNP,

фактор Виллебранда, ХОБЛ в условиях курения табака – NT-proBNP, фактор Виллебранда.

Таблица 3.22 – Вероятность сердечной недостаточности в зависимости от молекулярных факторов

Фактор	ОШ	95 % ДИ	Статистика Вальда	p
ПХОБЛ				
PARC-CCL18, нг/мл	1,12	1,02–3,11	4,35	0,028
PARC-CCL18 более 15 нг/мл	3,20	1,08–9,45	4,41	0,035
Протеин S-100β, мкг/мл	1,22	1,09–3,32	4,57	0,030
Протеин S-100β более 0,25	5,3	1,11–10,06	4,52	0,036
Тропонин I, нг/мл	1,08	1,01–1,97	4,21	0,039
Тропонин I более 0,06 нг/мл	2,45	1,06–5,65	4,44	0,035
NT-proBNP, пг/мл	1,19	1,12–3,56	4,95	0,026
NT-proBNP более 510 пг/мл	3,25	2,04–6,19	4,78	0,028
Фактор Виллебранда, ЕД/л	1,15	1,01–1,59	4,01	0,041
Фактор Виллебранда более 3,5 ЕД/л	2,56	1,01–6,43	4,05	0,046
Фибриноген, г/л	1,05	0,91–2,54	0,88	0,392
Фибриноген более 4 г/л	1,53	0,87–2,48	0,92	0,375
ХОБЛ в условиях табакокурения				
NT-proBNP, пг/мл	1,25	1,11–2,47	6,48	0,001
NT-proBNP более 322 пг/мл	3,02	1,15–6,48	5,32	0,001
Фактор Виллебранда, ЕД/л	1,20	1,09–2,25	6,04	0,004
Фактор Виллебранда более 3,5 ЕД/л	2,57	1,59–5,47	6,25	0,001
Фибриноген, г/л	1,06	0,92–1,48	2,11	0,106
Фибриноген более 4 г/л	1,62	0,86–2,39	1,95	0,112
Примечание – В модель включены параметры: курение, прием бета блокаторов, воздействие вибрации, воздействие физического перенапряжения.				

У больных ПХОБЛ те же факторы были ассоциированы с бивентрикулярной сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса левого желудочка (Таблица 3.23).

Таблица 3.23 – Вероятность бивентрикулярной сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка у больных ПХОБЛ в зависимости от молекулярных факторов

Фактор	ОШ	95 % ДИ	Статистика Вальда	p
PARC-CCL18, нг/мл	1,16	1,02–3,591	4,52	0,015
PARC-CCL18 более 15 нг/мл	3,26	1,128–9,780	4,68	0,023
Протеин S-100β, мкг/мл	1,28	1,10–3,47	5,02	0,010
Протеин S-100β более 0,25	5,62	1,23–11,32	4,98	0,012
Тропонин I, нг/мл	1,10	1,01–1,99	4,321	0,032
Тропонин I более 0,06 нг/мл	2,62	1,08–6,04	4,65	0,024
NT-proBNP, пг/мл	1,21	1,14–3,69	5,02	0,019
NT-proBNP более 510 пг/мл	3,80	1,16–12,12	4,91	0,027
Фактор Виллебранда, ЕД/л	1,13	1,01–1,45	4,00	0,047
Фактор Виллебранда более 3,5 ЕД/л	2,61	1,02–6,58	3,99	0,049
Фибриноген, г/л	1,02	0,90–2,61	0,85	0,398
Фибриноген более 4 г/л	1,50	0,850–2,538	0,90	0,381
Примечание – В модель включены параметры: курение, прием бета блокаторов, воздействие вибрации, воздействие физического перенапряжения.				

Заключение по разделу

Таким образом, ПХОБЛ в сочетании с сердечной недостаточностью отличилась от ПХОБЛ без коморбидности и ХОБЛ вследствие курения табака с сердечной недостаточностью большими концентрациями в крови PARC-CCL18, протеина S-100β, тропонина I, фактора Виллебранда, фибриногена. ХОБЛ в

условиях табакокурения с сердечной недостаточностью характеризовалась увеличением уровня фактора Виллебранда. По результатам однофакторного логистического регрессионного анализа на уровень исследуемых факторов влиял стаж работы в условиях воздействия органических растворителей или кремниевой пыли. Максимальные разовые концентрации неорганической пыли были ассоциированы с сывороточными уровнями PARC-CCL18, протеина S-100 β , фактора Виллебранда, среднесменные – с теми же факторами и NT-proBNP. Максимальные разовые и среднесменные концентрации ксилола, максимальные разовые концентрации толуола в воздухе рабочей зоны прогнозировали повышение PARC-CCL18, тропонина I, протеина S-100 β , NT-proBNP, фактора Виллебранда. Число рецидивов и продолжительность курения были предикторами NT-proBNP и фактора Виллебранда, факт рецидива курения – NT-proBNP, фактора Виллебранда и фибриногена. Молекулярные факторы ассоциированы и с параметрами фенотипов ХОБЛ и с сердечной недостаточностью.

3.4. Оптимизация диагностики фенотипа профессиональной хронической обструктивной болезни легких и хронической обструктивной болезни легких в условиях курения табака с сердечной недостаточностью.

Распространенность общих симптомов сердечной недостаточности и ХОБЛ, сложность интерпретации общепринятых биомаркеров, клиническая значимость коморбидного состояния и его своевременного выявления определяют необходимость научного поиска новых диагностических признаков.

Методом многофакторного логистического регрессионного анализа определены гигиенические, клинические, функциональные, молекулярные факторы, в наибольшей степени ассоциированные с наличием сердечной недостаточности у больных ХОБЛ, профессиональной или в условиях курения табака.

Для ПХОБЛ такими факторами были стаж работы в условиях воздействия кремнийсодержащей пыли более 12 лет, максимальные разовые (пиковые) концентрации ксилола более 450 мг/м^3 , диффузионная способность легких по монооксиду углерода менее 50 %, сывороточные концентрации CCL18 более 15 нг/мл , протеина S-100 β более $0,25 \text{ мкг/мл}$, NT-proBNP более 510 пг/мл . Константа равнялась $-0,9$ (Таблица 3.24).

Таблица 3.24 – Многофакторный прогноз сердечной недостаточности у больных ПХОБЛ

Предиктор	B	ОШ	95 % ДИ	Статистика Вальда	p
Стаж работы в условиях воздействия пыли диоксида кремния более 12 лет	1,52	3,17	1,14–4,48	4,72	0,027
Максимальные разовые концентрации ксилола в воздухе рабочей зоны более 450 мг/м^3	1,41	4,13	1,05–5,31	6,93	0,010
DL _{CO} менее 50 %	1,11	3,03	1,01–10,91	4,01	0,045
PARC-CCL18 крови более 15 нг/мл	1,50	4,47	1,21–5,48	5,02	0,025
Протеин S-100 β крови более $0,25 \text{ мкг/л}$	1,46	4,31	1,56–8,34	5,13	0,014
NT-proBNP крови более 510 пг/мл	1,38	3,97	1,05–7,16	4,13	0,042

Таким образом, взаимосвязи описываются следующей формулой:

$$\text{Вероятность сердечной недостаточности} = \frac{1}{1 + e^{-z}}$$

где $z = -0,9 + 1,50 \times \text{стаж пыль} + 1,43 \times \text{MP ксилола} + 1,11 \times \text{DL}_{\text{CO}} + 1,50 \times$

$$\times CCL18 + 1,46 \times S-100\beta + 1,38 \times NT-proBNP,$$

где *стаж пыль* – стаж работы в условиях воздействия пыли диоксида кремния более 12 лет;

MP ксилола – максимальные разовые концентрации ксилола в воздухе рабочей зоны более 450 мг/м³;

DL_{CO} – значения диффузионной способности легких менее 50 %;

CCL18 – концентрация PARC-CCL18 в крови более 15 нг/мл;

S-100β – концентрация протеина S-100β в крови более 0,25 мкг/мл;

NT-proBNP – концентрация NT-proBNP в крови более 510 пг/мл.

Все переменные принимают значение 0 или 1.

При значении решения уравнения логистической регрессии большем или равном 0,55 диагностическая чувствительность модели составляла 87,3 %, специфичность 81,1 %. Площадь под кривой чувствительность-специфичность равнялась 0,84 (95 % ДИ 0,77–0,91), $p = 0,001$ (Рисунок 3.3).

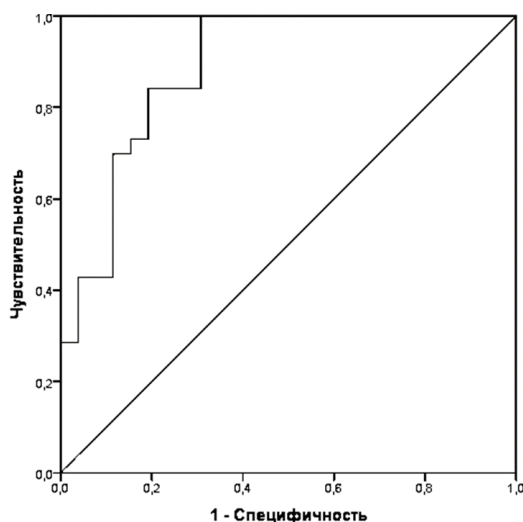


Рисунок 3.3 – ROC кривая многофакторной модели взаимосвязи сердечной недостаточности с клинико-функциональными и молекулярными факторами у больных ПХОБЛ

Значение 2 Log правдоподобия было 48,4, значение R-квадрата Кокса и Снелла составило 0,445, R-квадрата Найджелкерка – 0,495, т. е. модель объясняет до 49,5 % дисперсии распространенности сердечной недостаточности.

При ХОБЛ в условиях воздействия табакокурения факторами, в наибольшей степени ассоциированными с сердечной недостаточностью, являлись факт рецидива курения, ООЛ/ОЕЛ более 60 %, концентрация фактора Виллебранда в крови более 3,5 ЕД/л, концентрация NT-proBNP более 322 пг/мл. Константа равнялась –2,1 (Таблица 3.25).

Таблица 3.25 – Многофакторный прогноз сердечной недостаточности у больных ХОБЛ в условиях табакокурения

Предиктор	В	ОШ	95 % ДИ	Статистика Вальда	р
Факт рецидива курения	1,14	3,12	1,15–8,41	5,02	0,025
ООЛ/ОЕЛ более 60 %	1,46	4,32	1,33–13,97	5,95	0,015
Фактор Виллебранда крови более 3,5 ЕД/л	1,52	4,56	1,62–12,79	8,30	0,004
NT-proBNP более 322 пг/мл	1,22	3,39	1,003–11,42	3,86	0,049

Таким образом, взаимосвязи описываются следующей формулой:

$$\text{Вероятность сердечной недостаточности} = \frac{1}{1+e^{-z}}$$

где $z = -2,1 + 1,14 \times \text{рецидив курения} + 1,46 \times \text{ООЛ/ОЕЛ} + 1,52 \times \text{фактор Виллебранда} + 1,22 \times \text{NT-proBNP}$,

где *рецидив курения* – факт рецидива курения;

ООЛ/ОЕЛ – значения ООЛ/ОЕЛ более 60 %;

фактор Виллебранда – концентрация фактора Виллебранда в крови более 3,5 ЕД/л;

NT-proBNP – концентрация NT-proBNP в крови более 322 пг/мл.

Все переменные принимают значение 0 или 1.

При значении решения уравнения логистической регрессии большем или равном 0,346 диагностическая чувствительность модели составляла 78,0 %, специфичность 80,1 %. Площадь под кривой чувствительность-специфичность равнялась 0,87 (95 % ДИ 0,81–0,93), $p = 0,001$ (Рисунок 3.4).

Значение 2 Log правдоподобия было 49,2, значение R-квадрата Кокса и Снелла составило 0,433, R-квадрата Найджелкерка – 0,520, т. е. модель объясняет до 52,0 % дисперсии распространенности сердечной недостаточности в данной группе больных.

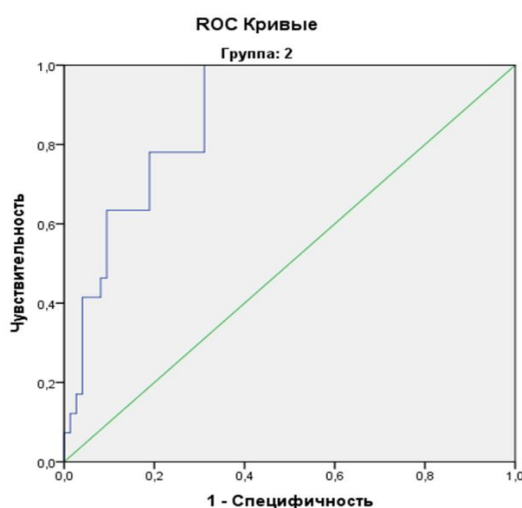


Рисунок 3.4 – ROC кривая многофакторной модели взаимосвязи сердечной недостаточности с клинико-функциональными и молекулярными факторами у больных ХОБЛ в условиях табакокурения

Предложенные критерии могут быть использованы в центрах профпатологии, отделениях терапии или пульмонологии для диагностики сердечной недостаточности у больных ПХОБЛ или ХОБЛ в условиях табакокурения в дополнение к стандартным методам.

Для оптимизации прогноза у больных ПХОБЛ и СН оценены факторы, связанные с декомпенсацией сердечной недостаточности и потребностью в госпитализации. Так, после достижения стажа работы 13 лет каждые последующий год увеличивает вероятность сердечных декомпенсаций на 20 %, ОШ 1,22; 95 % ДИ 1,02–1,96, статистика Вальда 4,9, $p = 0,012$. Контакт с органическими растворителями увеличивает вероятность в 2,3 раза, ОШ 2,3; 95 % ДИ 1,25–3,49, статистика Вальда 5,1, $p = 0,002$. При увеличении концентрации протеина S100 β на 0,1 мкг/мл вероятность увеличивается на 10 %, ОШ 1,10; 95 % ДИ 1,10–2,37, статистика Вальда 4,6, $p = 0,038$. При снижении SpO₂ покоя на 2 % вероятность увеличивается на 9 %, ОШ 0,92; 95 % ДИ 0,56–1,98, статистика Вальда 5,0, $p = 0,003$.

У больных подгруппы сравнения с декомпенсацией сердечной недостаточности были взаимосвязаны другие факторы. После достижения возраста 40 лет каждый год увеличивал вероятность на 7 %, ОШ 1,07; 95 % ДИ 1,03–1,70, статистика Вальда 4,8, $p = 0,025$. При увеличении частоты тяжелых обострений ХОБЛ на 1 в год вероятность сердечных декомпенсаций увеличивалась в 2,1 раза, ОШ 2,1; 95 % ДИ 1,52–4,45, статистика Вальда 4,7, $p = 0,035$. Функциональный класс сердечной недостаточности 3 в сравнении с 1–2 увеличивал вероятность в 2,5 раза, ОШ 2,5, 95 % ДИ 1,95–3,60, статистика Вальда 5,1, $p = 0,002$.

Заключение по разделу

Были выделены гигиенические, функциональные и молекулярные признаки, в наибольшей степени связанные с сердечной недостаточностью у больных ПХОБЛ или ХОБЛ в условиях курения табака. Установлены факторы прогноза декомпенсации сердечной недостаточности в течение года у больных коморбидным заболеванием.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Для ХОБЛ характерны коморбидные заболевания, наиболее частыми являются заболевания системы кровообращения и сердечная недостаточность. В условиях коморбидности ухудшается прогноз и ХОБЛ, и сердечной недостаточности, что определяет необходимость дальнейшего изучения закономерностей формирования сочетанной патологии. Основными биомеханизмами коморбидности являются системное воспаление, гипоксемия, изменение анатомии органов грудной клетки [101]. Хроническая обструктивная болезнь легких – гетерогенное заболевание. Профессиональная ХОБЛ отличается от ХОБЛ у курильщиков табака механизмами воспаления, клинко-функциональными проявлениями и может рассматриваться как отдельный фенотип. При этом патогенез и фенотип ПХОБЛ ассоциированы с составом промышленного аэрозоля [47, 51, 253, 254]. Известные данные о различиях эндотипа и фенотипа ХОБЛ профессиональной и ХОБЛ в условиях табакокурения позволяют предположить особенности развития коморбидной сердечной недостаточности. Кроме того, на сердечную недостаточность у работающих могут влиять многие компоненты промышленных аэрозолей за счет прямого кардиотоксического эффекта или активации атерогенеза [56, 57, 69]. Таким образом, многие аспекты коморбидности ХОБЛ с сердечной недостаточностью все еще малоизучены. В том числе недостаточно данных о клинко-функциональных особенностях сердечной недостаточности и ХОБЛ, состоянии малого круга кровообращения, отличиях структурного ремоделирования сердца во взаимосвязи с производственными гигиеническими факторами или характеристиками табакокурения. Требуют дальнейшего изучения клинические особенности и механизмы внелегочных проявлений ХОБЛ и сердечной недостаточности. Объективные трудности диагностики коморбидного состояния обуславливают необходимость поиска новых биомаркеров. Данные о фенотипах ХОБЛ профессиональной и в условиях табакокурения в сочетании с сердечной недостаточностью необходимы для развития прецизионного подхода в

медицине труда и клинике внутренних болезней с целью улучшения исходов заболевания.

Выполнено наблюдательное проспективное когортное одноцентровое исследование. С применением системного подхода изучены особенности сердечной недостаточности у больных ХОБЛ, профессиональной и в условиях табакокурения, во взаимосвязи с клинико-функциональными особенностями бронхолегочной патологии и факторами внешней среды. Методом подбора по индексу соответствия сформированы две исследуемые группы – профессиональная ХОБЛ ($n = 115$) и ХОБЛ в условиях табакокурения ($n = 115$); контрольная группа – условно здоровые ($n = 115$).

Обследуемые больные профессиональной ХОБЛ работали в условиях воздействия промышленных аэрозолей, содержащих диоксид кремния с превышением ПДК в 2,8–10,3 раза, диоксида железа с превышением ПДК в 2,1 раза, марганец с превышением ПДК в 5,3 раза, оксиды марганца (превышение ПДК в 1,3 раза), медь (превышение ПДК в 1,5 раза), органические растворители (превышение ПДК в 1,2–5,1 раза), irritants (превышение ПДК в 8,0–11,4 раза). Концентрации других компонентов промышленных аэрозолей находились в пределах предельно допустимых значений. Характеристики курения (доли курящих постоянно, ежедневно, для больных ПХОБЛ – распространенность курения) в исследуемых когортах значимо не отличались от результатов популяционного исследования «Глобальный опрос взрослого населения о потреблении табака» [62]. При этом при стратификации в подгруппе ХОБЛ вследствие курения табака с сердечной недостаточностью были больше продолжительность курения, число сигарет, выкуренных за день до обследования, концентрация оксида углерода в выдыхаемом воздухе. Статус курения «бывший курильщик» показал протективный эффект, что соответствует известным данным [142, 334].

У больных ПХОБЛ частота сердечной недостаточности была выше, чем в группе ХОБЛ вследствие курения табака – 63 (54,8 %) и 41 (35,6 %) обследуемых. Это соответствует увеличению риска развития сердечной недостаточности при

профессиональном заболевании в 2,2 раза (ОШ 2,19; 95 % ДИ 1,29–3,71, $p = 0,004$). Риск развития бивентрикулярной недостаточности при коморбидности с профессиональным заболеванием был больше в 3,1 раза (ОШ 3,13; 95 % ДИ 1,69–5,82, $p < 0,001$), сердечной недостаточности сохраненной фракцией выброса левого желудочка – в 2,7 раза (ОШ 2,67; 95 % ДИ 1,48–4,81, $p = 0,001$).

По литературным данным, распространенность сердечной недостаточности у больных ХОБЛ варьирует от 7,2 % до 30,6 % [111, 116, 292]. Таким образом, в группе ХОБЛ в условиях курения табака получены результаты, сопоставимые с данными других исследований, в группе профессионального заболевания определена большая частота сердечной недостаточности, чем сообщалось ранее.

Известны механизмы развития у больных ХОБЛ и право- и левожелудочковой недостаточности [83, 214, 223, 324]. Поражение каких отделов сердца преобладает окончательно неизвестно. В данном исследовании для больных ПХОБЛ было характерно одновременное поражение обоих желудочков без преобладания эхокардиографической или клинической тяжести одного из них. У больных ХОБЛ вследствие курения табака доли бивентрикулярной и преимущественно правожелудочковой недостаточности были одинаковыми. В большинстве ранее проведенных исследований для ХОБЛ было характерно сочетание с СНсФВ [208, 222]. Отдельные авторы сообщали об одинаковой частоте коморбидной ХОБЛ при СНсФВ и СНнФВ [204]. У исследуемых больных ХОБЛ обеих групп преобладал патогенетический вариант сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка. Однако в группе ПХОБЛ распространенность СНсФВ была выше – 40,9 % в сравнении с 20 %, $p < 0,001$. В итоге при профессиональном заболевании преобладала бивентрикулярная сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса левого желудочка – 43 (68,3 %) случаев коморбидности.

Определены различия этиологии сердечной недостаточности у больных ПХОБЛ и ХОБЛ вследствие курения табака. У больных ПХОБЛ большинство случаев были связаны с ИБС в сочетании с артериальной гипертензией, у больных ХОБЛ – с артериальной или легочной гипертензией.

Сердечная недостаточность, коморбидная с ПХОБЛ, отличалась высоким функциональным классом, выраженными нарушениями диастолической функции сердца (IVRT левого желудочка ($88,1 \pm 3,19$) мс в сравнении с ($81,1 \pm 2,12$) мс при ХОБЛ у курильщиков табака, индекс миокардиальной функции ($42,51 \pm 5,49$) % и ($33,1 \pm 3,31$) %, E / e' ($16,2 \pm 5,03$) и ($13,5 \pm 2,53$), $p < 0,05$, индекс объема левого предсердия ($37,0 \pm 1,5$) мл/м² и ($29,0 \pm 1,8$) мл/м²). При ХОБЛ в условиях табакокурения наблюдали большую выраженность систолической дисфункции: наименьшие значения TAPSE – ($17,4 \pm 5,18$) мм, фракции выброса правого ($55,3 \pm 5,74$) % и левого ($56,1 \pm 4,62$) % желудочков, глобального продольного систолического сжатия левого желудочка ($16,5 \pm 2,86$) % и гипертрофии левого желудочка (увеличение относительной толщины стенок, индекса массы миокарда левого желудочка). Утолщение стенок левого желудочка у больных ХОБЛ ранее описано в литературе [224]. Данный результат, как и большая доля больных с артериальной гипертензией, может быть объяснен различиями паттерна системного воспаления ПХОБЛ и ХОБЛ вследствие курения табака. Значительный уровень профиброзных факторов в системной циркуляции у больных профессиональным заболеванием может способствовать фиброзу миокарда и нарушению диастолы в отсутствие значимой гипертрофии миокарда [47, 224, 299]. Увеличение в системной циркуляции уровня факторов, стимулирующих гипертрофию миокарда и непосредственное влияние компонентов табачного дыма [142] – вероятная причина особенностей ремоделирования миокарда у больных ХОБЛ вследствие табакокурения с сердечной недостаточностью.

Увеличение тяжести одышки при сердечной недостаточности в условиях коморбидности с ХОБЛ ранее было показано в исследовании Bektas S. et al [204]. Согласно литературным данным, у больных ХОБЛ выявляли диастолическую дисфункцию [101, 225], сочетание систолической и диастолической дисфункции [176], субклиническое нарушение систолической функции без существенных изменений параметров диастолы [223]. В данном исследовании установлены взаимосвязи функционального класса сердечной недостаточности, выраженности

диастолической или систолической дисфункции в зависимости от фенотипа, ассоциированного с внешним этиологическим фактором ХОБЛ.

Определены взаимосвязи гигиенических факторов с развитием сердечной недостаточности у больных ПХОБЛ, характеристик курения табака – при ХОБЛ у курильщиков. Влияние стажа определено после стратификации группы по этиологии профессионального заболевания. При стаже работы в условиях воздействия органических растворителей более 13 лет риск выше в 3,3 раза, в условиях воздействия пыли диоксида кремния более 12 лет – в 2,7 раза. Стаж в контакте с аэрозолями металлов не был взаимосвязан с сердечной недостаточностью. С вероятностью сердечной недостаточности были ассоциированы максимальные разовые концентрации толуола, ксилола, неорганической пыли, среднесменные – ксилола и неорганической пыли. Установлены взаимосвязи со значениями индекса пачка-лет. Подобные закономерности получены и для бивентрикулярной сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка.

Полученные результаты дополняют имеющиеся сведения о взаимодействии организма работающих и производственной среды. Согласно существующим представлениям, органические растворители в составе промышленных аэрозолей являются этиологическим фактором ПХОБЛ [202], влияют на патогенез и фенотип ПХОБЛ [47, 51, 253, 254] и одновременно обладают кардиотоксичным эффектом [69]. Кремниевая пыль – также хорошо известный этиологический фактор ПХОБЛ, связанный с эндотипом и фенотипом [47, 51, 253, 254]. Кремниевая пыль обладает прямым повреждающим влиянием на миокард [169], является доказанным независимым фактором риска атеросклероза и неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [57, 56].

В условиях табакокурения факторами, влияющим на вероятность развития коморбидной сердечной недостаточности при ХОБЛ, были продолжительность курения, факт и число рецидивов курения. Статус курения «бывший курильщик» показал протективный эффект. Результат дополняет известные представления о влиянии курения на бронхолегочную и сердечно-сосудистую систему [119, 142,

143, 318]. Известно, что у лиц без бронхолегочной патологии риск сердечной недостаточности больше у продолжающих курить в сравнении с бывшими курильщиками, что наблюдали и у исследуемых больных. Ранее устанавливали ассоциации риска сердечной недостаточности и индекса пачка-лет [142, 143]. В исследуемых подгруппах индекс пачка-лет был значимо взаимосвязан с сердечной недостаточностью у больных ПХОБЛ, но не у больных ХОБЛ в условиях курения табака.

В условиях коморбидности наблюдали увеличение тяжести симптомов ХОБЛ, особенно в подгруппе профессионального заболевания. Вероятность значений индекса САТ 10 баллов и более в подгруппе ПХОБЛ и сердечная недостаточность была в 2,9 раза больше в сравнении с ПХОБЛ без коморбидности и в 5,1 раза больше в сравнении с ХОБЛ вследствие курения табака с сердечной недостаточностью. Результаты САТ были высокими за счет одышки и слабости, то есть тех симптомов, тяжесть которых усугубляет сердечная недостаточность. Полученные данные не противоречат известным данным [117, 215], дополнительно выявлены особенности симптомов профессиональной ХОБЛ, коморбидной с сердечной недостаточностью.

Установлены особенности фенотипа ХОБЛ при сочетании с сердечной недостаточностью. При профессиональном заболевании это наименьшие значения инспираторной емкости ($2\,536,0 \pm 112,4$) мл при легком снижении объемных показателей, наибольшее снижение диффузионной способности легких по монооксиду углерода ($45,2 \pm 4,5$ %), гипоксемия покоя по результатам исследования газового состава крови (PaO_2 $(71,0 \pm 3,1)$ мм. рт. ст.) низкая толерантность к физической нагрузке по результатам теста шестиминутной ходьбы (дистанция $(245,0 \pm 5,6)$ м, по завершению теста – тяжесть одышки $(5,5 \pm 1,25)$ баллов по шкале Борга, сатурация кислорода $(87,0 \pm 3,4)$ %), снижение дистанции теста шестиминутной ходьбы в динамике, развитие легочной гипертензии (СДЛА $(32,1 \pm 5,18)$ мм рт. ст), частота обострений ХОБЛ с госпитализацией. Хроническая обструктивная болезнь легких с сердечной недостаточностью в условиях табакокурения отличалась наименьшими

значениями ОФВ1 и наибольшей скоростью снижения ОФВ1 за год ($47,6 \pm 2,14$) % и 76 мл/год), наибольшими значениями легочных объемов (ФОЕ ($179,0 \pm 14,2$) %, ООЛ/ОЕЛ ($65,1 \pm 5,31$) %, частотой всех и требующих госпитализации обострений ХОБЛ. Отмечено, что при профессиональной ХОБЛ 14 % тяжелых обострений развились одновременно с сердечной декомпенсацией, в группе ХОБЛ вследствие курения табака – только 3,3 %. Взаимосвязи фенотипов ХОБЛ, профессиональной или в условиях табакокурения, с наличием коморбидной сердечной недостаточности подтверждены регрессионным анализом.

Согласно данным литературы, тяжесть бронхообструкции и функциональная остаточная емкость легких (внутригрудной объем) ассоциированы с нарушением диастолической функции сердца [101], при сочетании ХОБЛ с сердечной недостаточностью снижается толерантность к физической нагрузке [178, 181, 348], развивается гипоксемия покоя [146], увеличивается частота обострений [113, 116]. В данном исследовании дополнительно выявлены особенности нарушений функции легких и обострений при сочетании с сердечной недостаточностью ХОБЛ профессиональной и в условиях табакокурения. В отличие от результатов исследования COPDGene, у исследуемых больных не выявлено различий сатурации кислорода в виду другой тяжести ХОБЛ и продолжительности наблюдения [146].

Выявленные различия характеризуют как модификацию ремоделирования легких при сочетании ХОБЛ с сердечной недостаточностью, так и фенотип, при котором развивается сердечная недостаточность. В частности, наименьшие значения инспираторной емкости при «средних» значениях легочных объемов могут быть объяснены вкладом в рестриктивный компонент вентиляционных нарушений легочного интерстициального фиброза [51]. Статическая легочная гиперинфляция («средняя» по тяжести), легочный фиброз, и нарушение гемодинамики малого круга кровообращения вследствие артериальной (ХОБЛ) и венозной (сердечная недостаточность) легочной гипертензии в итоге приводят к наименьшим значениям DLco и гипоксемии покоя.

Легочная гипертензия – важная фенотипическая характеристика для ХОБЛ. Тяжелая легочная гипертензия развивается только у 3 % больных [281] и является неблагоприятным прогностическим признаком [97]. Повышение давления в малом круге кровообращения – непосредственная причина правожелудочковой недостаточности [83]. Одновременно левожелудочковая недостаточность способствует развитию легочной гипертензии [83, 87, 196]. Таким образом, легочная гипертензия ожидаема при сочетании ХОБЛ и сердечной недостаточности на поздних стадиях заболевания. В данном исследовании показано, что при ПХОБЛ в сочетании с сердечной недостаточностью легочная гипертензия развивается уже при средней тяжести бронхообструкции и в отсутствие тяжелых нарушений систолической функции сердца и венозного застоя.

Оценка тревожности и депрессии показала наибольший уровень у больных ПХОБЛ с сердечной недостаточностью, значения HADS-A составили 9 (8; 10) баллов, HADS-D – 8 (7; 9) баллов. Следует отметить, что у всех обследуемых определены субклинические тревожность и депрессия, что, согласно литературным данным, в целом характерно для ХОБЛ [274, 349] и усугубляется при коморбидности с сердечной недостаточностью [348]. Оценка когнитивных функций по Монреальской шкале выявила снижение в пределах легкой степени у всех больных, наибольшее – у больных ПХОБЛ и сердечной недостаточностью. Именно легкое нарушение когнитивных функций ранее выявляли в общих популяциях больных ХОБЛ и сердечной недостаточностью [147]. Для ХОБЛ когнитивное снижение объясняется системным воспалением, интермиттирующей или постоянной гипоксемией [337]. Показатели качества жизни по шкале SF-36, ментального и физического компонентов, были снижены, в наибольшей степени – при ПХОБЛ с сердечной недостаточностью. Снижение качества жизни также характерно для ХОБЛ, степень снижения зависит от фенотипа [240]. При ПХОБЛ снижение качества жизни больше, чем при ХОБЛ у курильщиков, возможно, за счет дополнительных социальных последствий заболевания (потери квалифицированной работы) [17, 140]. В данном исследовании показано, что

коморбидная сердечная недостаточность оказывает дополнительное негативное влияние на качество жизни больных ПХОБЛ, в меньшей степени, но также достоверно – больных ХОБЛ вследствие курения табака.

Установлены различия между подгруппами по сывороточным уровням молекулярных факторов. Уровни PARC-CCL18, фибриногена, протеина S100 β , тропонина I, были повышены у всех больных ХОБЛ в сравнении с контролем, в наибольшей степени – при ПХОБЛ и сердечной недостаточности (фибриноген 6,2 (4,0; 8,1) г/л, PARC-CCL18 25,5 (15,1; 28,6) нг/мл, протеин S100 β 0,33 (0,29; 0,36) мкг/мл, тропонин I 0,08 (0,04; 0,09) нг/мл). Концентрация фактора Виллебранда была наибольшей при ХОБЛ с сердечной недостаточностью в условиях табакокурения. Сывороточные концентрации NT-proBNP были повышены в подгруппах коморбидности с сердечной недостаточностью, преимущественно при профессиональной патологии (846 (510; 951) пг/мл). Уровень СРБ был увеличен у больных ХОБЛ в сравнении с контролем без различий между подгруппами. Наибольшая концентрация тропонина I в наблюдаемой когорте превышала референсные значения в 4 раза, что меньше, чем при значимом очаге некроза миокарда.

Согласно известным данным, повышение PARC-CCL18, тропонина I, протеина S-100 β могут отражать субклиническое повреждение органов (легких, сердца, головного мозга) [115, 132, 198, 313]. Повышение фактора Виллебранда свидетельствует о повреждении эндотелия [309]. Увеличение NT-proBNP – классический маркер сердечной недостаточности [275, 345]. У больных ПХОБЛ данные белки исследованы впервые.

Ранее исследуемые факторы были изучены у больных ХОБЛ без учета фенотипа. Наблюдали повышение сывороточных уровней PARC-CCL18, которые были ассоциированы с сердечно-сосудистой госпитализацией и смертностью и с общей смертностью [313]. Увеличение концентрации натрийуретического пептида в системной циркуляции больных ХОБЛ регистрировали не только при сердечной недостаточности, но и при легочной гипертензии, тромбоэмболии легочной артерии [18, 40]. Значения NT-proBNP были взаимосвязаны с тяжестью

бронхообструкции [232]. Повышение уровня натрийуретического пептида – фактор неблагоприятного прогноза при ХОБЛ независимо от сердечной недостаточности и сердечно-сосудистых заболеваний [106].

Уровни сердечных тропонинов увеличены у больных ХОБЛ в стабильную фазу [198] с дальнейшим повышением во время обострения [132]. При стабильной ХОБЛ уровень тропонина ассоциирован с тяжестью бронхообструкции, группой GOLD (наибольший в группе D), левожелудочковой (но не правожелудочковой) недостаточностью [198], при обострении – с риском смерти от всех причин [132]. В данном исследовании сердечная недостаточность влияла на уровень тропонина у больных ПХОБЛ, но не ХОБЛ у курильщиков табака. Возможно, повышение тропонина при стабильной ХОБЛ зависит от фенотипа.

Белок S100 β известен как маркер повреждения головного мозга и онкомаркер [115] и малоизучен при ХОБЛ. Повышение его уровня у больных ПХОБЛ с сердечной недостаточностью, учитывая выявленные ассоциации с тревожностью, депрессией и когнитивными нарушениями, может быть объяснен гипоксемическим повреждением головного мозга при данном фенотипе.

Фибриноген – маркер ХОБЛ, ассоциированный с тяжестью бронхообструкции, обострениями, риском смерти [122, 264]. В данном исследовании уровень фибриногена зависел от коморбидной сердечной недостаточности у больных ПХОБЛ. Подгруппы ХОБЛ в условиях курения табака не различались по уровню фибриногена. Ранее у больных ХОБЛ с сердечной недостаточностью определяли повышение уровня СРБ крови. У больных СНсФВ этот фактор ассоциирован с коморбидной ХОБЛ и правожелудочковой недостаточностью, но не с легочной гипертензией и не с уровнем NT-proBNP [165, 214]. В исследуемой когорте уровень СРБ крови не зависел от сердечной недостаточности.

Методом логистической регрессии в группе больных ПХОБЛ определено влияние стажа работы в условиях воздействия органических растворителей на сывороточные концентрации тропонина I, протеина S-100 β , NT-proBNP, фактора Виллебранда, в условиях воздействия кремниевой пыли – на уровень

PARC-CCL18, протеина S-100 β , NT-proBNP, фактора Виллебранда. Максимальные разовые концентрации ксилола и толуола, среднесменные – ксилола были взаимосвязаны с тропонином I, протеином S-100 β , NT-proBNP, фактором Виллебранда. Максимальные разовые концентрации неорганической пыли прогнозировали сывороточные концентрации PARC-CCL18, протеина S-100 β , фактора Виллебранда, среднесменные – те же факторы и дополнительно NT-proBNP. При ХОБЛ с сердечной недостаточностью в условиях табакокурения рецидив курения был ассоциирован с уровнями NT-proBNP, фактора Виллебранда и фибриногена в системной циркуляции, число рецидивов и продолжительность курения – с NT-proBNP и фактором Виллебранда.

При ПХОБЛ PARC-CCL18 был взаимосвязан с САТ, DL_{CO}, обострениями ХОБЛ с госпитализацией, NT-proBNP – с САТ, РаО₂, дистанцией ТШХ и ее снижением в динамике, сатурацией кислорода и тяжестью одышки по завершению ТШХ, давлением в легочной артерии. Концентрации протеина S100 β прогнозировали значения РаО₂, одышки и сатурации кислорода по завершению ТШХ, HADS-A, HADS-D, MoCA. Уровень тропонина I был предиктором РаО₂, одышки и сатурации кислорода по завершению ТШХ, фактора Виллебранда – РаО₂ и СДЛА, фибриногена – ОФВ1, снижения ОФВ1 в течение года, DL_{CO}. При ХОБЛ вследствие табакокурения NT-proBNP прогнозировал значения ФОЕ, ООЛ/ОЕЛ, обострения ХОБЛ, значения дистанции ТШХ, фактор Виллебранда – обострения ХОБЛ, фибриноген – значения ОФВ1 и скорость снижения ОФВ1 в течение года.

Значимыми молекулярными предикторами сердечной недостаточности и бивентрикулярной сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка у больных ПХОБЛ были CCL18, тропонин I, протеин S-100 β , NT-proBNP, фактор Виллебранда более 3,5 ЕД/л. У больных ХОБЛ вследствие курения табака с сердечной недостаточностью значимо были взаимосвязаны концентрации фактора Виллебранда и NT-proBNP.

Таким образом, выявлены молекулярные факторы, ассоциированные с сердечной недостаточностью у больных ПХОБЛ. На уровни данных молекул

влияли факторы внешней среды – гигиенические характеристики условий труда при ПХОБЛ, характеристики табакокурения при соответствующем фенотипе ХОБЛ. В свою очередь, молекулярные факторы были взаимосвязаны с фенотипами ХОБЛ. Тропонин I, CCL18, протеин S-100 β являются маркерами повреждения тканей [313, 115, 132, 198, 275, 309, 345]. В исследовании выявлены взаимосвязи этих параметров со снижением диффузионной способности легких, парциальным напряжением кислорода в артериальной крови, сатурацией кислорода после нагрузки. Можно предположить, что патогенез ПХОБЛ в сочетании с сердечной недостаточностью отличается тем, что тяжесть гипоксемии (постоянная или интермиттирующая) достаточна для субклинического системного повреждения тканей и эндотелия. Нельзя исключить также повреждающее влияние компонентов промышленных аэрозолей.

Методом многофакторного логистического регрессионного анализа определены параметры, в наибольшей степени связанные с наличием сердечной недостаточности при ХОБЛ. У больных ПХОБЛ – это стаж работы в условиях воздействия кремнийсодержащей пыли более 12 лет (ОШ 3,17; 95 % ДИ 1,14–4,48, $p = 0,027$), максимальные разовые концентрации ксилола более 450 мг/м³ (ОШ 4,13; 95 % ДИ 1,05–5,31, $p = 0,010$), диффузионная способность легких по монооксиду углерода менее 50 % (ОШ 3,03; 95 % ДИ 1,01–10,91, $p = 0,045$), сывороточные концентрации CCL18 более 15 нг/мл (ОШ 4,47; 95 % ДИ 1,21–5,48, $p = 0,025$), протеина S-100 β более 0,25 мкг/мл (ОШ 4,31; 95 % ДИ 1,56–8,34, $p = 0,014$), NT-proBNP более 510 мкг/мл (ОШ 3,97; 95 % ДИ 1,05–7,16, $p = 0,042$). Константа равнялась –0,9. При значении решения уравнения логистической регрессии большим или равном 0,55 диагностическая чувствительность модели составляла 87,3 %, специфичность 81,1 %. Площадь под кривой чувствительность-специфичность равнялась 0,84 (95 % ДИ 0,77–0,91), $p = 0,001$.

У больных ХОБЛ в условиях курения табака многофакторная модель включала следующие факторы: рецидив курения (ОШ 3,12; 95 % ДИ 1,15–8,41, $p = 0,025$), ООЛ / ОЕЛ более 60 % (ОШ 4,32; 95 % ДИ 1,33–13,97, $p = 0,015$),

концентрации фактора Виллебранда крови более 3,5 ЕД/л (ОШ 4,56; 95 % ДИ 1,62–12,79), $p = 0,004$, концентрации NT-proBNP крови более 322 пг/мл (ОШ 3,39; 95 % ДИ 1,003–11,420), $p = 0,049$, константа равнялась $-2,1$. При значении решения уравнения логистической регрессии большем или равном 0,346 диагностическая чувствительность модели составляла 78,0 %, специфичность – 80,1 %. Площадь под кривой чувствительность-специфичность равнялась 0,87 (95 % ДИ 0,81–0,93), $p = 0,001$.

Были предикторы декомпенсации сердечной недостаточности с потребностью в госпитализации в течение года. После достижения стажа работы 10 лет каждый последующий год увеличивает вероятность сердечных декомпенсаций на 22 %, ОШ 1,22; 95 % ДИ 1,02–1,96, $p = 0,012$. Контакт с органическими растворителями увеличивает вероятность в 2,3 раза, ОШ 2,3; 95 % ДИ 1,25–3,49, $p = 0,002$. При увеличении концентрации протеина S100 β на 0,1 мкг/мл вероятность увеличивается на 10 %, ОШ 1,10; 95 % ДИ 1,10–2,37, $p = 0,038$. При снижении SpO₂ покоя на 2 % вероятность увеличивается на 9 %, ОШ 0,92; 95 % ДИ 0,56–1,98, $p = 0,003$. По нашим данным, гигиенические факторы в качестве предикторов декомпенсации сердечной недостаточности были малоизучены. У больных ХОБЛ в условиях курения табака с декомпенсацией сердечной недостаточности были взаимосвязаны другие факторы. После достижения возраста 40 лет каждый год увеличивал вероятность на 7 %, ОШ 1,07; 95 % ДИ 1,03–1,70, $p = 0,025$. При увеличении частоты тяжелых обострений ХОБЛ на 1 в год вероятность сердечных декомпенсаций увеличивалась в 2,1 раза, ОШ 2,1; 95 % ДИ 1,52–4,45, $p = 0,035$. Функциональный класс сердечной недостаточности 3 в сравнении с 1-2 увеличивал вероятность в 2,5 раза, ОШ 2,5; 95 % ДИ 1,95–3,60, $p = 0,002$. Возраст, функциональный класс сердечной недостаточности – известные предикторы сердечной декомпенсации [160, 294]. Доступных литературных данных о влиянии обострений ХОБЛ на риск декомпенсации коморбидной сердечной недостаточности не обнаружено.

Таким образом, сердечная недостаточность при ПХОБЛ и при ХОБЛ в условиях табакокурения различались клинико-функциональными признаками и

основным заболеванием сердца. Клинико-патогенетические варианты сердечной недостаточности были взаимосвязаны с гигиеническими параметрами и характеристиками курения, фенотипическими признаками ХОБЛ. Были определены различия молекулярных маркеров воспаления и повреждения тканей, взаимосвязанные с условиями труда или табакокурением, и в то же время с особенностями нарушений вентиляционной функции легких, дыхательной недостаточностью и наличием сердечной недостаточности. Можно говорить о том, что формирование сердечной недостаточности у больных ПХОБЛ является результатом одновременного воздействия нескольких факторов, как минимум – факторов внешней среды (компонентов промышленных аэрозолей и табакокурения), ХОБЛ, основного заболевания сердца. Коморбидная форма патологии ПХОБЛ и сердечная недостаточность может быть рассмотрена как открытая система человек – производственная среда. Срыв адаптации к промышленным аэрозолям проявляется и развитием бронхолегочной патологии, и ответом со стороны сердечно-сосудистой системы. В дальнейшем взаимодействие биомеханизмов ПХОБЛ, сердечной недостаточности, основного заболевания сердца формирует качественно новое патологическое состояние.

ВЫВОДЫ

1. Профессиональная хроническая обструктивная болезнь легких в сочетании с сердечной недостаточностью развивается при стаже работы в условиях воздействия органических растворителей более 13 лет или пыли диоксида кремния более 12 лет, при превышении предельно допустимых максимальных разовых концентраций толуола в 2,3 раза и более, ксилола в 3,0 раза и более, кремнийсодержащей пыли в 4,3 раза и более, среднесменных – ксилола в 1,6 раза и кремнийсодержащей пыли в 13 раз.

2. Хроническая обструктивная болезнь легких в условиях курения табака в сочетании с сердечной недостаточностью развивается преимущественно при стаже курения более 22 лет, наличии фактов рецидивов курения.

3. Клинико-функциональными особенностями коморбидной патологии «профессиональная хроническая обструктивная болезнь легких в сочетании с сердечной недостаточностью» являются бивентрикулярный вариант с сохраненной фракцией выброса левого желудочка, преимущественное нарушение диастолической функции, выраженное снижение диффузионной способности легких, инспираторной емкости при легком увеличении легочных объемов (ФОЕ, ООЛ/ОЕЛ), гипоксемия при нагрузке, легочная гипертензия, тревожность и депрессия, когнитивное снижение.

4. Клинико-функциональными особенностями коморбидной патологии «хроническая обструктивная болезнь легких в условиях курения табака и сердечная недостаточность» являются бивентрикулярный или преимущественно правожелудочковый вариант, сохраненная фракция выброса, в сравнении с профессиональной хронической обструктивной болезнью легких – систолическая дисфункция, гипертрофия левого желудочка, тяжесть и скорость прогрессирования бронхообструкции по ОФВ1, увеличение легочных объемов (ФОЕ, ООЛ / ОЕЛ), частые обострениями.

5. Для профессиональной хронической обструктивной болезни легких с сердечной недостаточностью характерно повышение в крови концентраций

хемокин-лиганда 18 (CCL18), тропонина I, протеина S-100 β . В условиях табакокурения хроническая обструктивная болезнь легких в сочетании с сердечной недостаточностью отличается повышением в крови концентрации фактора Виллебранда.

6. Факторами, в наибольшей степени ассоциированными с сердечной недостаточностью у больных профессиональной хронической обструктивной болезнью легких являются стаж работы в условиях воздействия кремниевой пыли, максимальные разовые концентрации ксилола в воздухе рабочей зоны, диффузионная способность легких по монооксиду углерода, сывороточные концентрации CCL18, протеина S-100 β , NT-proBNP. Факторы прогноза декомпенсации сердечной недостаточности – стаж работы, контакт с ароматическими углеводородами, концентрация протеина S100 β , сатурация кислорода в покое.

8. Факторами, в наибольшей степени ассоциированными с сердечной недостаточностью при хронической обструктивной болезни легких в условиях курения табака, являются рецидивы курения, ООЛ / ОЕЛ, сывороточные концентрации фактора Виллебранда, NT-proBNP. Факторы прогноза декомпенсации сердечной недостаточности – возраст, число тяжелых обострений в предыдущий год, функциональный класс сердечной недостаточности 3.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для диагностики сердечной недостаточности у больных профессиональной хронической обструктивной болезнью легких дополнительно использовать критерии стаж работы в условиях воздействия кремниевой пыли более 12 лет, максимальные разовые (пиковые) концентрации ксилола в воздухе рабочей зоны более 450 мг/м^3 , диффузионная способность легких по монооксиду углерода менее 50 %, сывороточные концентрации CCL18 более 15 нг/мл, протеина S-100 β более 0,25 мкг/мл, NT-proBNP более 510 мкг/мл.

2. Для диагностики сердечной недостаточности у больных хронической обструктивной болезнью легких в условиях курения табака дополнительно использовать критерии факт рецидива курения, ООЛ / ОЕЛ более 60 %, сывороточные концентрации фактора Виллебранда более 3,5 ЕД/л, NT-proBNP более 322 мкг/мл.

3. У больных профессиональной хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с сердечной недостаточностью прогнозировать риск декомпенсации сердечной недостаточности с госпитализацией в течение последующего года на основании факторов: стаж работы (после стажа 13 лет каждый год увеличивает риск на 20 %), контакт с органическими растворителями (увеличивает риск в 2,3 раза), протеин S100 β (при сывороточной концентрации более 0,25 мкг/мл увеличение на каждый 0,1 мкг/мл соответствует увеличению риска на 10 %), сатурация кислорода в покое (при снижении менее 94 % каждые последующие 2 % соответствуют увеличению риска на 9 %).

4. У больных хронической обструктивной болезнью легких в условиях курения табака в сочетании с сердечной недостаточностью прогнозировать риск декомпенсации сердечной недостаточности с госпитализацией в течение ближайшего года на основании факторов: возраст (после 40 лет каждый год увеличивает риск на 7 %), число тяжелых обострений в предыдущий год (каждое обострение увеличивает риск в 2,1 раза), функциональный класс сердечной недостаточности 3 (увеличивает вероятность в 2,5 раза).

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АлТ	аланинаминотрансфераза
АПТВ	активированное парциальное тромбопластиновое время
АПФД	аэрозоли преимущественно фиброгенного действия
АсТ	аспартатаминотрансфераза
БРА	блокатор рецепторов ангиотензина
ВОЗ	всемирная организация здравоохранения
ГКС	глюкокортикостероиды
ДДАХЭ	длительнодействующий антихолинергический препарат
ДДБА	длительнодействующий β_2 агонист
ДИ	доверительный интервал
ДН	дыхательная недостаточность
ЖЕЛ	жизненная емкость легких
ИАПФ	ингибитор ангиотензинпревращающего фермента
ИБС	ишемической болезни сердца
ИГКС	ингаляционный глюкокортикостероид
КДАХЭ	короткодействующий антихолинергический препарат
КДБА	короткодействующие β_2 агонисты
КТ	компьютерная томография
КФК	креатинфосфокиназа
ЛГ	легочная гипертензия
ЛДГ	лактатдегидрогеназа
ЛП	левое предсердие
ЛСС	легочное сосудистое сопротивление
МОС	минутная объемная скорость
МОТ	международная организация труда
МР	максимальная разовая
НАДФ	никотинамид-аденин динуклеотид фосфат оксидазы
ОЕЛ	общая емкость легких

ОКВЭД	общероссийский классификатор видов экономической деятельности
ООЛ	остаточный объем легких
ООЛ / ОЕЛ	доля остаточного объема в общей емкости легких
ОР	относительный риск
ОФВ1	объем форсированного выдоха за первую секунду
ОШ	отношение шансов
ПАУ	полициклические ароматические углеводороды
ПДК	предельная допустимая концентрация
ПЖ	правый желудочек
ПН	пылевая нагрузка
ПП	правое предсердие
ПСПЖ	передняя стенка правого желудочка
ПТВ	протромбиновое время
ПТИ	протромбиновый индекс
ПХОБЛ	профессиональная хроническая обструктивная болезнь легких
ПЦР	полимеразная цепная реакция
РААС	ренин-ангиотензин-альдостероновая система
РРО	российское респираторное общество
СДЛА	среднее давление в легочной артерии
СОС	средняя объемная скорость
СС	среднесменная
ТШХ	дистанция по результатам теста шестиминутной ходьбы
ФДЭ4	фосфодиестераза 4 типа
ФЖЕЛ	форсированная жизненная емкость легких
ФОЕ	функциональная остаточная емкость легких
ХОБЛ	хроническая обструктивная болезнь легких
ЧСС	частота сердечных сокращений
ЭДТА	этилендиаминтетрауксусная кислота
ЭКГ	электрокардиография

ЭхоКТ	эхокардиография
CAT	chronic obstructive pulmonary disease (COPD) assessment test
CCL18	сывороточные концентрации хемокин-лиганда 18
СРБ	С-реактивный белок
DL _{CO}	диффузионная способность легких по монооксиду углерода
ECLIPSE	evaluation of COPD longitudinally to identify predictive surrogate endpoints
ECP	эозинофильный катионный белок
EPO	эозинофильная пероксидаза
ERS	European Respiratory Society (Европейское респираторное общество)
FGF 2	фактор роста фибробластов 2
FGF-23	факторов роста фибробластов 23
GARD	Global Alliance against Chronic Respiratory Diseases (всемирный альянс против респираторных заболеваний)
GM-CSF	гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор
GOLD	Golbal Initiative for Chronic Obstructive Pulmonary Disease (глобальная инициатива по хронической обструктивной болезни легких)
HADS	The hospital Anxiety and Depression Scale Zigmond A. S., Snaith R. P.
ICAM-1	межклеточная молекула адгезии-1
IL	интерлейкин
IL-18R	рецептор интерлейкина 18
IL1RA	рецепторный антагонист интерлейкина 1β
IL-5	интерлейкин-5
ILC	врожденные лимфоидные клетки
IVRT	время изоволюметрического расслабления
MCP 1	моноцитарный хемотаксический белок 1

MIP-1 α	макрофагальный белок воспаления 1 α
MIP-1 β	макрофагальный белок воспаления 1 β
MMP	матриксная металлопротеиназа
mMRC	Modified Medical Research Council
NT-pro-BNP	N-концевой предшественник мозгового натрийуретического пептида
OCCH	общества специалистов по сердечной недостаточности
PaCO ₂	парциальное напряжения углекислого газа в артериальной крови
PaO ₂	парциальное напряжение кислорода в артериальной крови
PARC/CCL18	легочный хемокин, регулируемый активацией/хемокинлиганд 18
PRR	pattern recognition receptors (паттерн распознающие рецепторы)
Raw	бронхиальное сопротивление выдоха
rMSSD	среднеквадратичное отклонение межинтервальных различий
SaO ₂	сатурация кислорода
SGRQ	St. George's Respiratory Questionnaire
sVCAM 1	растворимая молекула адгезии сосудистого эндотелия 1 типа
TAPSE	систолическая экскурсия фиброзного кольца трикуспидального клапана
TDI	transitional dyspnea index
Tei	индекс миокардиальной функции
TGF β 1	трансформирующий фактор роста β 1
Th	T-хелпер
TIMP	тканевой ингибитор металлопротеиназ
TNF α	фактор некроза опухолей α
VCAM-1	молекула адгезии сосудистого эндотелия 1 типа
VEGF R2	рецептор фактора роста эндотелия сосудов 2 типа
VEGF A	фактор роста эндотелия сосудов A

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. 14-летнее изучение влияния стресса на риск артериальной гипертензии в открытой популяции среди мужчин 25–64 лет (эпидемиологическое исследование на основе программы ВОЗ «MONICA – PSYCHOSOCIAL») / В. В. Гафаров, Е. А. Громова, И. В. Гагулин, А. В. Гафарова // Артериальная гипертензия. – 2013. – Т. 19 № 1. – С. 27–31.
2. Авдеев, С. Н. Значение биомаркеров при хронической обструктивной болезни легких / С. Н. Авдеев, Г. Е. Баймаканова // Пульмонология. – 2013. – № 3. – С. 105–110.
3. Айсанов, З. Р. Фенотип хронической обструктивной болезни легких с частыми обострениями и современная противовоспалительная терапия / З. Р. Айсанов, Е. Н. Калманова, О. Ю. Стулова // Пульмонология. – 2013. – № 1. – С. 68–76.
4. Акрамова, Э. Г. Распространенность каротидного атеросклероза у больных хронической обструктивной болезнью легких с сопутствующей артериальной гипертензией / Э. Г. Акрамова, П. В. Стручков // Пульмонология. – 2013. – № 3. – С. 45–48.
5. 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 промышленная экология. – 2019. – Т. 59, № 7. – С. 424–429.
6. Андрущенко, Т. А. Изучение комбинаций генетических маркеров, определяющих риск развития заболеваний дыхательной и сердечно-сосудистой системы / Т. А. Андрущенко, Л. В. Долинчук // Медицина труда и промышленная экология. – 2017. – № 9. – С. 9–9.
7. Артамонова, В. Г. Условия труда и структура профессиональной заболеваемости работников современного производства нерудных строительных материалов / В. Г. Артамонова, О. Н. Басова, Е. Л. Лашина // Медицина труда и промышленная экология. – 2009. – № 3. – С. 36–39.

8. Артемова, Л. В. Механизмы формирования легочной гипертензии при профессиональной обструктивной болезни легких / Л. В. Артемова, О. И. Румянцева // Медицина труда и промышленная экология. – 2017. – № 9. – С. 10–10.
9. Атаманчук, А. А. Производственно обусловленные заболевания сердечно-сосудистой системы у рабочих машиностроительных заводов Подмоскovie / А. А. Атаманчук, Е. Б. Широкова // Медицина труда и промышленная экология. – 2015. – № 9. – С. 25–26.
10. Баймаканова, Г. Е. Диагностическая и прогностическая значимость конечного N-отрезка мозгового натрийуретического пептида (Nt-proBNP) при обострении хронической обструктивной болезни легких / Г. Е. Баймаканова, С. Н. Авдеев // Пульмонология. – 2011. – № 6. – С. 80–86.
11. 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 промышленная экология. – 2017. – № 1. – С. 6–10.
12. Будащ, Д. С. Изучение цитокинового профиля с целью ранней диагностики профессиональных заболеваний легких / Д. С. Будащ, С. А. Бабанов // Медицина труда и промышленная экология. – 2017. – № 9. – С. 29–30.
13. Васильева, О. С. Роль молекулярно-генетических исследований в диагностике и профилактике развития профессиональных заболеваний органов дыхания / О. С. Васильева, Л. П. Кузьмина, Н. Ю. Кравченко // Пульмонология. – 2017. – Т. 27, № 2. – С. 198–205.
14. Васильева, О. С. Хроническая обструктивная болезнь легких как профессиональное заболевание: факторы риска и проблема медико-социальной реабилитации больных / О. С. Васильева, Н. Ю. Кравченко // Российский медицинский журнал. – 2015. – Т. 21, № 5. – С. 22–26.
15. Величковский, Б. Т. Молекулярные и клеточные механизмы развития заболеваний органов дыхания пылевой этиологии / Б. Т. Величковский. – Москва : Изд-во РГМУ, 1997. – 33 с.

16. Влияние длительного воздействия промышленных аэрозолей на функциональное состояние бронхолегочной системы у работников алюминиевого производства / Е. А. Бейгель, Е. В. Катаманова, С. Ф. Шаяхметов [и др.] // Гигиена и санитария. – 2016. – Т. 95, № 12. – С. 1160–1163.

17. Влияние профессионального фактора риска на качество жизни при хронической обструктивной болезни легких / О. С. Котова, Л. А. Шпагина, С. А. Кармановская, Г. В. Кузнецова // Медицина труда и промышленная экология. – 2015. – № 9. – С. 77.

18. Влияние сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний на течение и прогноз хронической обструктивной болезни легких / В. В. Гайнитдинова, С. Н. Авдеев, Г. В. Неклюдова [и др.] // Пульмонология. – 2019. – Т. 29, № 1. – С. 35–42.

19. Влияние сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний на течение и прогноз хронической обструктивной болезни легких / В. В. Гайнитдинова, С. Н. Авдеев, Г. В. Неклюдова [и др.] // Пульмонология. – 2019. – Т. 29, № 1. – С. 35–42.

20. Вторичная легочная гипертензия: некоторые аспекты патогенеза / Г. В. Неклюдова, С. Н. Авдеев, Н. А. Царева [и др.] // Терапевтический архив. – 2012. – № 3 (84). – С. 22–28.

21. Гайнитдинова, В. В. Ремоделирование крупных периферических артерий у больных хронической обструктивной болезнью легких / В. В. Гайнитдинова, С. Н. Авдеев // Пульмонология. – 2015. – № 1 (25). – С. 50–57.

22. Гамбарян, М. Г. Распространенность потребления табака в России: динамика и тенденции. Анализ результатов глобальных и национальных опросов / М. Г. Гамбарян, О. М. Драпкина // Профилактическая медицина. – 2018. – Т. 21, № 5. – С. 45–62.

23. Диагностическая и прогностическая ценность N-концевого предшественника натрийуретического пептида С-типа у больных хронической обструктивной болезнью легких с легочной гипертензией / В. В. Гайнитдинова,

С. Н. Авдеев, Л. А. Шарафутдинова, Р. Я. Губайдуллина // Пульмонология. – 2015. – Т. 25. № 6. – С. 693–697.

24. Здравоохранение в России. 2019: Статистический сборник / И. Н. Шаповал, С. Ю. Никитина, Л. И. Агеева [и др.]. – Москва : Росстат, 2019. – 170 с.

25. Изменения системных воспалительных и гомеостатических 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. – № 6. – С. 25–32.

26. Иммунопатогенетические особенности профессионального бронхита / В. В. Косарев, А. В. Жестков, С. А. Бабанов [и др.] // Медицина труда и промышленная экология. – 2012. – № 9. – С. 22–27.

27. Казакова, П. В. Гигиенические и социально-психологические аспекты качества жизни больных с профессиональной хронической обструктивной болезнью легких / П. В. Казакова, М. П. Дьякович, Н. М. Мещакова // Медицина труда и промышленная экология. – 2017. – № 10. – С. 6–10.

28. 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. – Т. 94. № 2. – С. 113–120.

29. Клинические возможности и ограничения в применении современных технологий в эхокардиографии / Ю. А. Васюк, В. В. Несветов, Е. Н. Ющук, М. М. Щербак // Кардиология. – 2019. – Т. 59, № 7. – С. 68–75.

30. Клинические рекомендации ОССН – РКО – РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение / В. Ю. Мареев, И. В. Фомин, Ф. Т. Агеев [и др.] // Кардиология. – 2018. – Т. 58 (S6). – С. 1–164.

31. Клинические рекомендации. Хроническая обструктивная болезнь

легких / А. Г. Чучалин, С. Н. Авдеев, З. Р. Айсанов [и др.] – Текст : электронный // Российское Респираторное Общество : Интернет-портал. – URL : https://spulmo.ru/upload/federal_klinicheskie_rekomendaciy_hobl.pdf (дата обращения : 26.07.2020).

32. Клиническое значение серийного определения активности современных биомаркеров у больных после декомпенсации сердечной недостаточности: роль SST2 и NT-PROBNP при длительном наблюдении / А. А. Скворцов, О. Ю. Нарусов, М. Д. Муксинова [и др.] // Кардиология. – 2018. – Т. 58. № S12. – С. 27–41.

33. Кодинец, И. Н. Динамическое наблюдение за состоянием здоровья работников железнодорожного тоннеля / И. Н. Кодинец, Е. В. Катаманова, О. Л. Лахман // Медицина труда и промышленная экология. – 2017. – № 1. – С. 26–29.

34. Кузьмина, Л. П. Метаболический синдром при профессиональных заболеваниях органов дыхания / Л. П. Кузьмина, А. Г. Хотулева // Медицина труда и промышленная экология. – 2018. – № 12. – С. 8–13.

35. Мазитова, Н. Н. Профессиональные факторы риска хронической обструктивной болезни легких: результаты когортного исследования / Н. Н. Мазитова // Казанский медицинский журнал – 2011. – № 4. – С. 537–541.

36. Макарова, М. А. Артериальная ригидность и эндотелиальная дисфункция у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких: что первично? / М. А. Макарова, С. Н. Авдеев, А. Г. Чучалин // Пульмонология. – 2011. – № 6. – С. 73–79.

37. Маркеры системного воспаления и эндотелиальной дисфункции у больных хронической обструктивной болезнью легких / М. Г. Мамаева, И. В. Демко, Я. И. Вериги [и др.] // Сибирское медицинское обозрение. – 2014. – № 1 (85). – С. 12–19.

38. Медицина труда при производстве и обработке сплавов на основе меди / О. Ф. Рослый, А. А. Федорук, В. О. Рузаков [и др.] // Медицина труда и промышленная экология. – 2016. – № 10. – С. 9–13.

39. Нарушение легочной вентиляции и газообмена у работников, занятых в производстве формованных огнеупоров / Л. А. Коневских, О. Г. Омельченко, О. Г. Другова [и др.] // Медицина труда и промышленная экология. – 2019. – № 2. – С. 74–79.

40. Натрийуретические пептиды как маркёры развития и прогноза тяжести лёгочной гипертензии у больных хронической обструктивной болезнью лёгких / С. Н. Авдеев, В. В. Гайнитдинова, Н. А. Царева, З. М. Мержоева // Клиническая лабораторная диагностика. – 2018. – Т. 63, № 6. – С. 333–337.

41. Неклюдова, Г. В. Эхокардиография при диагностике легочной гипертензии / Г. В. Неклюдова, Ж. К. Науменко // Практическая пульмонология. – 2015. – № 2. – С. 48–56.

42. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2018 году : государственный доклад. – Москва : Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2019. – 254 с.

43. Об утверждении перечней вредных и (или) опасных производственных факторов и работ, при выполнении которых проводятся обязательные предварительные и периодические медицинские осмотры (обследования) и Порядка проведения обязательных предварительных и периодических медицинских осмотров (обследований) работников, занятых на тяжелых работах и работах с вредными и(или) опасными условиями труда : Приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 12.04.2011 № 302н (редакция от 18.05.2020) : [зарегистрировано в Минюсте России 21.10.2011 № 22111 : с изм. и доп. вступил в силу с 01.07.2020]. – Москва, 2011. – Доступ из справочно-правовой системы КонсультантПлюс.

44. Обухова, Т. Ю. Производственная обусловленность кардиоваскулярных заболеваний у работников, экспонированных к фиброгенной пыли / Т. Ю. Обухова // Медицина труда и промышленная экология. – 2018. – № 11. – С. 56–60.

45. Овчаренко, С. И. Хроническая обструктивная болезнь легких в

сочетании с артериальной гипертонией: оценка системного воспаления и эндотелиальной дисфункции / С. И. Овчаренко, З. Н. Нерсисян, Т. Н. Морозова // Пульмонология. – 2015. – Т. 25, № 5. – С. 561–565.

46. Окисленные липопротеины низкой плотности у больных хронической обструктивной болезнью легких профессиональной этиологии, их связь с дислипидемией, маркерами воспаления и оксидативного стресса / И. А. Умнягина, Л. А. Страхова, Т. В. Блинова [и др.] // Пульмонология. – 2021. – Т. 31, № 4. – С. 456–462.

47. Особенности клеточно-молекулярных механизмов профессиональной хронической обструктивной болезни легких / Л. А. Шпагина, О. С. Котова, Л. Е. Сараскина, М. А. Ермакова // Сибирское медицинское обозрение. – 2018. – № 2 (110). – С. 37–45.

48. Особенности клинического течения хронической обструктивной болезни легких в зависимости от продолжительности курения и состояния иммунного ответа пациентов / Н. А. Любавина, Е. В. Макарова, Н. В. Меньков [и др.] // Пульмонология. – 2013. – № 4. – С. 52–55.

49. Перцева, Т. А. Выраженность системных воспалительных реакций у больных хронической обструктивной болезнью легких / Т. А. Перцева, Н. А. Санина // Пульмонология. – 2013. – № 1. – С. 38–41.

50. Противовоспалительный и регенеративный эффект подавления гипоксийного сигналинга на модели хронической обструктивной болезни легких / О. Н. Титова, Н. А. Кузубова, Е. С. Лебедева [и др.] // Пульмонология. – 2018. – Т. 28, № 2. – С. 169–176.

51. Профессиональная хроническая обструктивная болезнь легких: фенотипические характеристики / Л. А. Шпагина, О. С. Котова, И. С. Шпагин, О. Н. Герасименко // Медицина труда и промышленная экология. – 2017. – № 3. – С. 47–53.

52. Профессиональные заболевания легких у работников алюминиевой промышленности в современных условиях / Л. В. Постникова, А. Е. Плюхин, Т. Б. Бурмистрова [и др.] // Медицина труда и промышленная экология. – 2015.

– № 9. – С. 117–118.

53. Профессиональные заболевания органов дыхания: национальное руководство / под ред. Н. Ф. Измерова, А. Г. Чучалина. – Москва : GEOTAR. – 2015. – С. 293–338.

54. Пунин, Д. А. Вентиляционные нарушения и показатели артериальной ригидности у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких / Д. А. Пунин, В. А. Милягин, О. А. Ковалева // Пульмонология – 2020. – Т. 30, № 2. – С. 184–191.

55. Ранние признаки ограничений воздушного потока и поражения сердечно-сосудистой системы у условно здоровых курильщиков / В. А. Невзорова, Е. А. Кондрашова, Д. Ю. Богданов, Ж. В. Бондарева // Пульмонология. – 2021. – Т. 31, № 1. – С. 57–65.

56. Распространенность сердечно-сосудистой патологии у работников алюминиевой промышленности / Н. И. Панев, О. Ю. Коротенко, С. Н. Филимонов [и др.] // Гигиена и санитария. – 2019. – Т. 98. – № 3. – С. 276–279.

57. 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. – Т. 59. № 6. – С. 381–384.

58. Ремоделирование сердца при хронической обструктивной болезни легких с разной степенью легочной гипертензии при применении ингибиторов АПФ / А. А. Некрасов, А. Н. Кузнецов, О. В. Мельниченко, Т. И. Кабанова // Пульмонология. – 2012. – № 2. – С. 52–55.

59. Роль системного воспаления и эндотелиальной дисфункции в развитии левожелудочковой недостаточности у больных хронической обструктивной болезнью легких / Н. А. Кузубова, А. Ю. Гичкин, Е. А. Суркова, О. Н. Титова // Пульмонология. – 2013. – № 4. – С. 41–45.

60. Роль эндотелиальной дисфункции в развитии нарушений микроциркуляции и легочно-сердечной гемодинамики у больных хронической

обструктивной болезнью легких с различными фенотипами $\alpha 1$ -антитрипсина / О. Н. Титова, Н. А. Кузубова, В. П. Золотницкая [и др.] // Пульмонология. – 2017. – Т. 27. № 1. – С 29–36.

61. Российская Федерация. Стратегии развития здравоохранения в Российской Федерации на период до 2025 года [утверждена Указом Президента РФ от 6.06.2019 N 254]. – Москва, 2019. – Доступ из справочно-правовой системы КонсультантПлюс.

62. Сахарова, Г. М. Глобальный опрос взрослого населения о потреблении табака в Российской Федерации: GATS 2009 и GATS 2016 / Г. М. Сахарова, Н. С. Антонов, С. С. Салагай // Наркология. – 2017. – Т. 16, № 7. – С. 8–12.

63. Сбережение здоровья работающих и предиктивно-превентивно-персонифицированная медицина / Н. Ф. Измеров, И. В. Бухтияров, Л. В. Прокопенко, Л. П. Кузьмина // Медицина труда и промышленная экология. – 2013. – № 6. – С. 7–12.

64. Серебряков, П. В. Клинико-гигиеническая оценка состояния здоровья работников производства меди в условиях Крайнего Севера / П. В. Серебряков, О. И. Карташев, И. Н. Федина // Медицина труда и промышленная экология. – 2016. – № 12. – С. 25–28.

65. Синдром зависимости от табака, синдром отмены табака у взрослых : Федеральные клинические рекомендации [сайт]. – URL : https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/601_1 (дата обращения : 01.09.2021). – Текст : электронный.

66. Современные аспекты сохранения и укрепления здоровья работников, занятых на предприятиях по производству алюминия / Н. Ф. Измеров, И. В. Бухтияров, Л. В. Прокопенко [и др.] // Медицина труда и промышленная экология. – 2012. – № 11. – С. 1–7.

67. Терапевтическая тактика и подходы к лечению пациентов с обострениями хронической обструктивной болезни легких в Российской Федерации: итоговые результаты наблюдательного многоцентрового

неинтервенционного исследования NIS CLOUD / С. Н. Авдеев, А. С. Белевский, А. В. Ежов [и др.] // Пульмонология. – 2018. – Т. 28, № 4. – С. 411–423.

68. Тимербулатова, Г. А. Оценка цитотоксичности одностенных углеродных нанотрубок на клеточной культуре макрофагов RAW 264.7 и клетках бронхиального эпителия BEAS-2B / Г. А. Тимербулатова, П. Д. Дунаев, Л. М. Фатхутдинова // Медицина труда и промышленная экология. – 2019. – Т. 59. № 9. – С. 770.

69. Третьяков, С. В. Спировелоэргометрия в оценке физической работоспособности лиц, подвергающихся воздействию органических растворителей / С. В. Третьяков, Л. А. Шпагина // Медицина труда и промышленная экология. – 2015. – № 6. – С. 27–31.

70. Троицкая, Н. А. Влияние «жесткости» и структуры волокнистых пылей на их биологическое действие / Н. А. Троицкая, Б. Т. Величковский, Н. Н. Ванчугова // Медицина труда и промышленная экология. – 2000. – № 3. – С. 9–13.

71. Уровень цитокинов в плазме крови некурящих и курящих пациентов с хронической обструктивной болезнью легких / А. Г. Кадушкин, А. Д. Таганович, Л. В. Картун [и др.] // Пульмонология. – 2013. – № 6. – С. 27–32.

72. Условия труда как фактор риска повышения смертности в трудоспособном возрасте / И. В. Бухтияров, Н. Ф. Измеров, Г. И. Тихонова [и др.] // Медицина труда и промышленная экология. – 2017. – № 8. – С. 43–49.

73. Участие провоспалительных цитокинов IL-17, IL-18 и TNF- α в развитии нарушений легочной и внутрисердечной гемодинамики при хронической обструктивной болезни легких / М. В. Болдина, Л. Б. Постникова, Н. И. Кубышева, С. К. Соодаева // Пульмонология. – 2014. – № 1. – С. 32–37.

74. Федеральные клинические рекомендации Российского респираторного общества по использованию метода спирометрии / А. Г. Чучалин, З. Р. Айсанов, С. Ю. Чикина [и др.] // Пульмонология. – 2014. – № 6. – С. 11–24.

75. Федеральные клинические рекомендации Российского

респираторного общества по использованию метода спирометрии / А. Г. Чучалин, З. Р. Айсанов, С. Ю. Чикина [и др.] // Пульмонология. – 2014. – № 6. – С. 11–24.

76. Фенотипические характеристики пациентов с хронической обструктивной болезнью легких, имеющих стаж курения, в Российской Федерации: данные исследования POPE-SFUDY / К. А. Зыков, С. И. Овчаренко, С. Н. Авдеев [и др.] // Пульмонология. – 2020. – Т. 30, № 1. – С. 42–52.

77. Фомина, В. С. Оценка содержания матриксных металлопротеиназ (про-ММП 1-1, ММП-2,8) и их ингибитора (ТИМП-1) у больных профессиональными заболеваниями легких / В. С. Фомина, Л. П. Кузьмина // Медицина труда и промышленная экология. – 2010. – № 7. – С. 29–33.

78. Фонд социального страхования Российской Федерации [сайт]. – URL : <https://fss.ru/ru/statistics/254806.shtml> (дата обращения : 01.09.2021). – Текст : электронный.

79. 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. 159–159.

80. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что изменилось за 20 лет наблюдения? Результаты исследования эпоха – ХСН / Д. С. Поляков, И. В. Фомин, Ю. Н. Беленков [и др.] // Кардиология. – 2021. – Т. 61. № 4. – С. 4–14.

81. Цитокиновый профиль сыворотки крови при хронической обструктивной болезни легких профессиональной этиологии в стабильной фазе болезни и его ассоциация с другими маркерами воспалительного процесса / Т. В. Блинова, Л. А. Страхова, Н. А. Лавренюк, И. А. Умнягина // Пульмонология. – 2015. – Т. 25, № 5. – С. 566–573.

82. Цитокиновый профиль сыворотки крови при хронической обструктивной болезни легких профессиональной этиологии в стабильной фазе болезни и его ассоциация с другими маркерами воспалительного процесса /

Т. В. Блинова, Л. А. Страхова, Н. А. Лавренюк, И. А. Умнягина // Пульмонология. – 2015. – Т. 25, № 5. – С. 566–573.

83. Чучалин, А. Г. Правожелудочковая сердечная недостаточность / А. Г. Чучалин // Пульмонология. – 2019. – Т. 29, № 2. – С. 135–148.

84. Шестовицкий, В. А. Цитооксидантные характеристики местного фагоцитарноклеточного иммунитета в стадии тяжелого обострения при клинических фенотипах хронической обструктивной болезни легких / В. А. Шестовицкий, Ю. И. Гринштейн, А. В. Максимова // Пульмонология. – 2017. – Т. 27, № 4. – С. 478–483.

85. Электро- и эхокардиографические признаки легочного сердца у больных хронической обструктивной болезнью легких с сопутствующей артериальной гипертензией / Э. Г. Акрамова, П. В. Стручков, Р. Ф. Хамитов, Р. С. Бакиров // Пульмонология. – 2013. – № 4. – С. 46–51.

86. Эпидемиологические особенности профессиональной хронической обструктивной болезни легких / М. А. Сакольчик, Ю. Ю. Горблянский, К. В. Подмогильная, В. В. Федякина // Медицина труда и промышленная экология. – 2018. – № 7. – С. 51–55.

87. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) / N. Galié, M. Humbert, J. L. Vachiery [et al.] // Eur Heart J. – 2016. – Vol. 37 (1). – P. 67–119. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv317

88. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC / P. Ponikowski, A. A. Voors, S. D. Anker [et al.] // Eur Heart J. – 2016. – Vol. 37 (27). – P. 2129–2200. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw128

89. 2017 ERS/ATS standards for single-breath carbon monoxide uptake in the lung / B. L. Graham, V. Brusasco, F. Burgos [et al.] // *Eur Respir J.* – 2017. – Vol. 49 (1). – P. 1600016. DOI: 10.1183/13993003.00016-2016
90. 36-Item Short Form Health Survey (SF-36). – Текст : электронный // RAND : Интернет-портал. – URL.: https://www.rand.org/health-care/surveys_tools/mos/36-item-short-form.html. (дата обращения: 01.11.2018).
91. 6 min walk test is a strong independent predictor of death in outpatients with heart failure / M. Grundtvig, T. Eriksen-Volnes, E. K. Slind [et al.] // *ESC Heart Fail.* – 2020. – Vol. 10. – P. 1002. DOI: 10.1002/ehf2.12900
92. A case-control study of airways obstruction among construction workers / J. Dement, L. Welch, K. Ringen [et al.] // *Am J Ind Med.* – 2015. – Vol. 58 (10). – P. 1083–97. DOI: 10.1002/ajim.22495
93. A role for mitochondria in NLRP3 inflammasome activation / R. Zhou, A. S. Yazdi, P. Menu, J. Tschopp // *Nature.* – 2011. – Vol. 469. – P. 221–5. DOI: 10.1038/nature09663
94. A simple, evidence-based approach to help guide diagnosis of heart failure with preserved ejection fraction / Y. N. V. Reddy, R. E. Carter, M. Obokata [et al.] // *Circulation.* – 2018. – Vol. 138. – P. 861–870. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034646
95. Acutely decompensated heart failure with chronic obstructive pulmonary disease: Clinical characteristics and long-term survival / D. Scrutinio, P. Guida, A. Passantino [et al.] // *Eur J Intern Med.* – 2019. – Vol. 60. – P. 31–38. DOI: 10.1016/j.ejim.2018.11.002
96. Adequacy of Therapy for People with Both COPD and Heart Failure in the UK: Historical Cohort Study / K. Kostikas, C. K. Rhee, J. R. Hurst [et al.] // *Pragmat Obs Res.* – 2020. – Vol. 11. – P. 55–66. DOI: 10.2147/POR.S250451
97. Agoston-Coldea, L. Pulmonary Artery Stiffness by Cardiac Magnetic Resonance Imaging Predicts Major Adverse Cardiovascular Events in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease / L. Agoston-Coldea, S. Lupu, T. Mocan // *Sci Rep.* – 2018. – Vol. 8 (1). – P. 14447. DOI: 10.1038/s41598-018-32784-6

98. Air pollution, lung function and COPD: results from the population-based UK Biobank study / D. Doiron, K. de Hoogh, N. Probst-Hensch [et al.] // *Eur Respir J.* – 2019. – Vol. 54 (1). – P. 1802140. DOI: 10.1183/13993003.02140-2018
99. Airflow limitation more than doubles the risk for hospitalization/mortality in patients with heart failure / A. Bugajski, S. K. Frazier, D. K. Moser [et al.] // *Eur J Cardiovasc Nurs.* – 2019. – Vol. 18 (3). – P. 245–252. DOI: 10.1177/1474515118822373
100. Airflow obstruction among ever-employed U.S. adults aged 18–79 years by industry and occupation: NHANES 2007–2008 to 2011–2012 / L. Kurth, B. Doney [et al.] // *Am J Ind Med.* – 2019. – Vol. 62 (1). – P. 30–42. DOI: 10.1002/ajim.22930
101. Airway obstruction and lung hyperinflation in COPD are linked to an impaired left ventricular diastolic filling / P. Alter, H. Watz, K. Kahnert [et al.] // *Respir Med.* – 2018. – Vol. 137. – P. 14–22. DOI: 10.1016/j.rmed.2018.02.011
102. Airway obstruction in systolic heart failure – COPD or congestion? / S. Brenner, G. Güder, D. Berliner [et al.] // *Int J Cardiol.* – 2013. – Vol. 168 (3). – P. 1910–1916. DOI: 10.1016/j.ijcard.2012.12.083
103. Airway wall thickening on CT: Relation to smoking status and severity of COPD / J. P. Charbonnier, E. Pompe, C. Moore [et al.] // *Respir Med.* – 2019. – Vol. 146. – P. 36–41. DOI: 10.1016/j.rmed.2018.11.014
104. Aisanov, Z. Management of cardiovascular comorbidities in chronic obstructive pulmonary disease / Z. Aisanov, N. Khaltayev // *J Thorac Dis.* – 2020. – Vol. 12 (5). – P. 2791–2802. DOI: 10.21037/jtd.2020.03.60
105. Altman, D. G. *Practical Statistics for Medical Research* / D. G. Altman. – Chapman and Hall : CRC, 1990. – 624 p.
106. Amino terminal pro brain natriuretic peptide predicts all-cause mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease: Systematic review and meta-analysis / R. Pavasini, G. Tavazzi, S. Biscaglia [et al.] // *Chron Respir Dis.* – 2017. – Vol. 14 (2). – P. 117–126. DOI: 10.1177/1479972316674393
107. An official American Thoracic Society public policy statement: Novel risk factors and the global burden of chronic obstructive pulmonary disease / M. D. Eisner,

N. Anthonisen, D. Coultas [et al.] // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2010. – Vol. 182 (5). – P. 693–718. DOI: 10.1164/rccm.200811-1757ST

108. Angiotensin II Activates MCP-1 and Induces Cardiac Hypertrophy and Dysfunction via Toll-like Receptor 4 / S. Matsuda, S. Umemoto, K. Yoshimura [et al.] // *J Atheroscler Thromb.* – 2015. – Vol. 22 (8). – P. 833–44. DOI: 10.5551/jat.27292

109. Antiviral immunity is impaired in COPD patients with frequent exacerbations / A. Singanayagam, S.L. Loo, M. Calderazzo [et al.] // *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* – 2019. – Vol. 317 (6). – P. 893–903. DOI: 10.1152/ajplung.00253.2019

110. Ascertainment of cause-specific mortality in COPD: operations of the TORCH Clinical Endpoint Committee / L. P. McGarvey, M. John, J. A. Anderson [et al.] // *Thorax.* – 2007. – Vol. 62 (5) – P. 411–415. DOI: 10.1136/thx.2006.072348

111. Association of Cardiovascular Disease With Respiratory Disease / P. Carter, J. Lagan, C. Fortune [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* – 2019. – Vol. 73 (17). – P. 2166–2177. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.11.063

112. Association of Medication Intensity and Stages of Airflow Limitation With the Risk of Hospitalization or Death in Patients With Heart Failure and Chronic Obstructive Pulmonary Disease / C. A. Lawson, M. A. Mamas, P. W. Jones [et al.] // *JAMA Netw Open.* – 2018. – Vol. 1 (8). – P. e185489. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2018.5489

113. Association of occupational exposures with cardiovascular disease among US Hispanics/Latinos / C. M. Bulka, M. L. Daviglius, V. W. Persky [et al.] // *Heart.* – 2019. – Vol. 105 (6). – P. 439–448. DOI: 10.1136/heartjnl-2018-313463

114. Association of Silica Dust Exposure and Cigarette Smoking With Mortality Among Mine and Pottery Workers in China / D. Wang, M. Yang, Y. Liu [et al.] // *JAMA Netw Open.* – 2020. – Vol. 3 (4). – P. e202787. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2020.2787

115. Association of Very Early Serum Levels of S100B, Glial Fibrillary Acidic Protein, Ubiquitin C-Terminal Hydrolase-L1, and Spectrin Breakdown Product with Outcome in ProTECT III / M. Frankel, L. Fan, S. D. Yeatts [et al.] // *J Neurotrauma.*

– 2019. – Vol. 36 (20). – P. 2863–2871. DOI: 10.1089/neu.2018.5809

116. Associations between chronic comorbidity and exacerbation risk in primary care patients with COPD / J. A. Westerik, E. I. Metting, J. F. M. van Boven [et al.] // *Respir Res.* – 2017. – Vol. 18 (1). – P. 31. DOI: 10.1186/s12931-017-0512-2

117. Associations of oxygenated hemoglobin with disease burden and prognosis in stable COPD: Results from COSYCONET / F. C. Trudzinski, R. A. Jörres, P. Alter [et al.] // *Sci Rep.* – 2020. – Vol. 10 (1). – P. 10544. DOI: 10.1038/s41598-020-67197-x

118. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test / ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2002. – Vol. 166. – P. 111–7. DOI: 10.1164/ajrccm.166.1.at1102

119. Barnes, P. J. Inflammatory mechanisms in patients with chronic obstructive pulmonary disease / P. J. Barnes // *J Allergy Clin Immunol.* – 2016. – Vol. 138 (1). – P. 16–27. DOI: 10.1016/j.jaci.2016.05.011

120. Belo, V. A. Matrix Metalloproteinase 2 as a Potential Mediator of Vascular Smooth Muscle Cell Migration and Chronic Vascular Remodeling in Hypertension / V. A. Belo, D. A. Guimarães, M. M. Castro // *J Vasc Res.* – 2015. – Vol. 52 (4). – P. 221–231. DOI: 10.1159/000441621

121. Beta-blockers reduced the risk of mortality and exacerbation in patients with COPD: a meta-analysis of observational studies / Q. Du, Y. Sun, N. Ding [et al.] // *PLoS One.* – 2014. – Vol. 9 (11). – P. e113048. DOI: 10.1371/journal.pone.0113048

122. Biomarkers and clinical outcomes in COPD: a systematic review and meta-analysis / J. M. Fermont, K. L. Masconi, M. T. Jensen [et al.] // *Thorax.* – 2019. – Vol. 74 (5). – P. 439–446. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2018-211855

123. Biomarkers of extracellular matrix turnover are associated with emphysema and eosinophilic-bronchitis in COPD / A. R. Bihlet, M. A. Karsdal, J. M. Sand [et al.] // *Respir Res.* – 2017. – Vol. 18 (1). – P. 22. DOI: 10.1186/s12931-017-0509-x

124. Biomarkers of oxidative-stress and inflammation in exhaled breath condensate from hospital cleaners / E. Casimirri, M. Stendardo, M. Bonci [et al.] //

Biomarkers. – 2016. – Vol. 21 (2). – P. 115–22. DOI: 10.3109/1354750X.2015.1118541

125. Blood Cadmium Levels and Incident Cardiovascular Events during Follow-up in a Population-Based Cohort of Swedish Adults: The Malmö Diet and Cancer Study / L. Barregard, G. Sallsten, B. Fagerberg [et al.] // *Environ Health Perspect.* – 2016. – Vol. 124 (5). – P. 594–600. DOI: 10.1289/ehp.1509735

126. Blood eosinophils and inhaled corticosteroid/long-acting β -2 agonist efficacy in COPD / I. D. Pavord, S. Lettis, N. Locantore [et al.] // *Thorax.* – 2016. – Vol. 71 (2). – P. 118–25. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2015-207021

127. β -Blocker Therapy and Clinical Outcomes in Patients with Moderate Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Heightened Cardiovascular Risk. An Observational Substudy of SUMMIT / M. T. Dransfield, D. A. McAllister, J. A. Anderson [et al.] // *Ann Am Thorac Soc.* – 2018. – Vol. 15 (5). – P. 608–614. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201708-626OC

128. β -Blockers are associated with a reduction in COPD exacerbations / S. P. Bhatt, J. M. Wells, G. L. Kinney [et al.] // *Thorax.* – 2016. – Vol. 71 (1). – P. 8–14. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2015-207251

129. β -Blockers in COPD: A Cohort Study From the TONADO Research Program / F. Maltais, R. Buhl, A. Koch [et al.] // *Chest.* – 2018. – Vol. 153 (6). – P. 1315–1325. DOI: 10.1016/j.chest.2018.01.008

130. Cardiac dysfunction in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease is often not detected by electrocardiogram and chest radiographs / E. Shafuddin, C. L. Chang, M. Cooray [et al.] // *Intern Med J.* – 2019. – Vol. 49 (6). – P. 761–769. DOI: 10.1111/imj.14144

131. Cardiac remodeling secondary to chronic volume overload is attenuated by a novel MMP9/2 blocking antibody / L. Cohen, I. Sagi, E. Bigelman [et al.] // *PLoS One.* – 2020. – Vol. 15 (4). – P. e0231202. DOI: 10.1371/journal.pone.0231202

132. Cardiac troponin elevation predicts all-cause mortality in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: Systematic review and meta-analysis / R. Pavasini, F. d'Ascenzo, G. Campo [et al.] // *Int J Cardiol.* – 2015.

– Vol. 191. – P. 187–93. DOI: 10.1016/j.ijcard.2015.05.006

133. Cardiorenal fibrosis and dysfunction in aging: Imbalance in mediators and regulators of collagen / S. J. Sangaralingham, B. H. Wang, L. Huang [et al.] // *Peptides*. – 2016. – Vol. 76. – P. 108–14. DOI: 10.1016/j.peptides.2016.01.004

134. Cardiovascular magnetic resonance in heart failure with preserved ejection fraction: myocyte, interstitium, microvascular, and metabolic abnormalities / G. Quarta, M. Gori, A. Iorio [et al.] // *Eur J Heart Fail*. – 2020. – Vol. 10. – P. 1002. DOI: 10.1002/ejhf.1961

135. Characteristics of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients with Pulmonary Hypertension Assessed by Echocardiography in a Three-Year Observational Cohort Study / S. Nakayama, S. Chubachi, K. Sakurai [et al.] // *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. – 2020. – Vol. 15. – P. 487–499. DOI: 10.2147/COPD.S230952

136. Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) and Vapors, Gases, Dusts, or Fumes (VGDF): A Meta-analysis / J. Y. Ryu, Y. E. Sunwoo, S. Y. Lee [et al.] // *COPD*. – 2015. – Vol. 12 (4). – P. 374–380. DOI: 10.1016/j.envres.2019.108876

137. Chronic obstructive pulmonary disease in never-smoking dairy farmers / S. Stoleski, J. Minov, J. Karadzinska-Bislimovska, D. Mijakoski // *Open Respir Med J*. – 2015. – Vol. 9. – P. 59–66. DOI: 10.2174/1874306401509010059

138. Chronic obstructive pulmonary disease in Welsh slate miners / C. J. Reynolds, S. J. MacNeill, J. Williams [et al.] // *Occup Med (Lond)*. – 2017. – Vol. 67 (1). – P. 20–25. DOI: 10.1093/occmed/kqw147

139. Chronic obstructive pulmonary disease mortality: The Diesel Exhaust in Miners Study (DEMS) / J.M. Ferguson, S. Costello, H. Elser [et al.] // *Environ Res*. – 2020. – Vol. 180. – P. 108876.

140. Chronic respiratory conditions in a cohort of metropolitan fire-fighters: associations with occupational exposure and quality of life / T. R. Schermer, W. Malbon, M Morgan [et al.] // *Int Arch Occup Environ Health*. – 2014. – Vol. 87 (8). – P. 919–28. DOI: 10.1007/s00420-014-0935-8

141. Chronic respiratory diseases and risk factors in 12 regions of the Russian

Federation / A. G. Chuchalin, N. Khaltayev, N. S. Antonov [et al.] // *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* – 2014. – Vol. 9. – P. 963-74. DOI: 10.2147/COPD.S67283

142. Cigarette Smoking and Incident Heart Failure: Insights From the Jackson Heart Study / D. Kamimura, L. R. Cain, R. J. Mentz [et al.] // *Circulation.* – 2018. – Vol. 137 (24). – P. 2572–2582. DOI: 10.1161/ CIRCULATIONAHA.117.031912

143. Cigarette smoking exposure and heart failure risk in older adults: the Health, Aging, and Body Composition Study / D. M. Gopal, A. P. Kalogeropoulos, V. V. Georgiopoulou [et al.] // *Am Heart J.* – 2012. – Vol. 164 (2). – P. 236–42. DOI: 10.1016/j.ahj.2012.05.013

144. Circulatory heavy metals (cadmium, lead, mercury, and chromium) inversely correlate with plasma GST activity and GSH level in COPD patients and impair NOX4/Nrf2/GCLC/GST signaling pathway in cultured monocytes / K. Gogoi, P. Manna, T. Dey [et al.] // *Toxicol In Vitro.* – 2019. – Vol. 54. – P. 269–279. DOI: 10.1016/j.tiv.2018.10.010

145. Clinical, functional and biochemical changes during recovery from COPD exacerbations / A. Koutsokera, T. S. Kiropoulos, D. J. Nikoulis [et al.] // *Respir Med.* – 2009. – Vol. 103 (6). – P. 919–926. DOI: 10.1016/ j.rmed.2008.12.006

146. Clinical, physiologic, and radiographic factors contributing to development of hypoxemia in moderate to severe COPD: a cohort study / J. M. Wells, R. S. Estepar, M. N. McDonald [et al.] // *BMC Pulm Med.* – 2016. – Vol. 16 (1). – P. 169. DOI: 10.1186/s12890-016-0331-0

147. Cognitive Impairment in Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Chronic Heart Failure: A Systematic Review and Meta-analysis of Observational Studies / A. M. Yohannes, W. Chen, A. M. Moga [et al.] // *J Am Med Dir Assoc.* – 2017. – Vol. 18 (5). – P. 451. DOI: 10.1016/j.jamda.2017.01.014

148. Combined effect of silica dust exposure and cigarette smoking on total and cause-specific mortality in iron miners: a cohort study / H. Lai, Y. Liu, M. Zhou [et al.] // *Environ Health.* – 2018. – Vol. 17 (1). – P. 46. DOI: 10.1186/s12940-018-0391-0

149. Combined effect of smoking and occupational exposure to dusts, gases or fumes on the incidence of COPD / P. Pallasaho, A. Kainu, A. Sovijärvi [et al.] //

COPD. – 2014. – Vol. 11 (1). – P. 88–95. DOI: 10.3109/15412555.2013.830095

150. Computed tomography-based biomarker provides unique signature for diagnosis of COPD phenotypes and disease progression / C. J. Galbán, M. K. Han, J. L. Boes [et al.] // *Nat Med.* – 2012. – Vol. 18 (11). – P. 1711–1715. DOI: 10.1038/nm.2971

151. COPD in patients with stable heart failure in the primary care setting / M. J. Valk, B. D. Broekhuizen, A. Mosterd [et al.] // *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* – 2015. – Vol. 10. – P. 1219–1224. DOI: 10.2147/COPD.S77085

152. Coronary microvascular rarefaction and myocardial fibrosis in heart failure with preserved ejection fraction / S. F. Mohammed, S. Hussain, S. A. Mirzoyev [et al.] // *Circulation.* – 2015. – Vol. 131 (6). – P. 550–9. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.009625

153. Correlation of severity of chronic obstructive pulmonary disease with potential biomarkers / S. Singh, S. K. Verma, S. Kumar [et al.] // *Immunol Lett.* – 2018. – Vol. 196. – P. 1–10. DOI: 10.1016/j.imlet.2018.01.004

154. Critical age windows in the impact of lifetime smoking exposure on respiratory symptoms and disease among ever smokers / B. Erbas, T. M. Knudsen, C. Janson [et al.] // *Environ Res.* – 2018. – Vol. 164. – P. 241–247. DOI: 10.1016/j.envres.2018.02.028

155. Current perspectives on the role of interleukin-1 signalling in the pathogenesis of asthma and COPD / E. T. Osei, C. A. Brandsma, W. Timens [et al.] // *Eur Respir J.* – 2020. – Vol. 55 (2). – P. 1900563. DOI: 10.1183/13993003.00563-2019

156. Cytotoxic lymphocytes in COPD airways: increased NK cells associated with disease, iNKT and NKT-like cells with current smoking / J. E. Ström, J. Pourazar, R. Linder [et al.] // *Respir Res.* – 2018. – Vol. 19 (1). – P. 244. DOI: 10.1186/s12931-018-0940-7

157. Cytotoxicity of fractured quartz on THP-1 human macrophages: role of the membranolytic activity of quartz and phagolysosome destabilization / R. Leinardi, C. Pavan, H. Yedavally [et al.] // *Arch Toxicol.* – 2020. – Vol. 10. – P. 1007. DOI:

10.1007/s00204-020-02819-x

158. Decreased CD34+ cell number is correlated with cardiac dysfunction in patients with acute exacerbation of COPD / Y. Liu, X. Liu, G. Lin [et al.] // Heart Lung Circ. – 2014. – Vol. 23 (9). – P. 875–882. DOI: 10.1016/j.hlc.2014.03.008

159. Development and first validation of the COPD Assessment Test / P. W. Jones, G. Harding, P. Berry [et al.] // Eur Respir J. – 2009. – Vol. 34 (3). – P. 648–54. DOI: 10.1183/09031936.00102509

160. Development of a predictive model of hospitalization in primary care patients with heart failure / L. García-Olmos, R. Aguilar, D. Lora [et al.] // PLoS One. – 2019. – Vol. 14 (8). – P. e0221434. DOI: 10.1371/journal.pone.0221434

161. Diffusing Capacity Is an Independent Predictor of Outcomes in Pulmonary Hypertension Associated With COPD / A. Balasubramanian, T. M. Kolb, R. L. Damico [et al.] // Chest. – 2020. – № 20. – P. 30445–1. DOI: 10.1016/j.chest.2020.02.047

162. Discriminant validity of the Hospital Anxiety and Depression Scale, Beck Depression Inventory (II) and Beck Anxiety Inventory to confirmed clinical diagnosis of depression and anxiety in patients with chronic obstructive pulmonary disease / T. Phan, O. Carter, C. Adams [et al.] // Chron Respir Dis. – 2016. – Vol. 13 (3). – P. 220–8. DOI: 10.1177/1479972316634604

163. Distribution and Outcomes of a Phenotype-Based Approach to Guide COPD Management: Results from the CHAIN Cohort / B. G. Cosio, J. B. Soriano, J. L. López-Campos [et al.] // PLoS One. – 2016. – Vol. 11 (9). – P. e0160770. DOI: 10.1371/journal.pone.0160770

164. Does comorbidity increase the risk of patients with COVID-19: evidence from meta-analysis / B. Wang, R. Li, Z. Lu, Y. Huang // Aging (Albany NY). – 2020. – Vol. 12 (7). – P. 6049–6057. DOI: 10.18632/aging.103000

165. DuBrock, H. M. High-sensitivity C-reactive protein in heart failure with preserved ejection fraction / H. M. DuBrock, O. F. AbouEzzeddine, M. M. Redfield // PLoS One. – 2018. – Vol. 13 (8). – P. e0201836. DOI: 10.1371/journal.pone.0201836

166. Effect of Indacaterol/Glycopyrronium on Pulmonary Perfusion and

Ventilation in Hyperinflated Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (CLAIM). A Double-Blind, Randomized, Crossover Trial / J. Vogel-Claussen, C. O. Schönfeld, T. F. Kaireit [et al.] // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2019. – Vol. 199 (9). – P. 1086–1096. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy481

167. Effects of gaseous and solid constituents of air pollution on endothelial function / T. Münzel, T. Gori, S. Al-Kindi [et al.] // *Eur Heart J.* – 2018. – Vol. 39 (38). – P. 3543–3550. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy481

168. Effects of left ventricular assist device on pulmonary functions and pulmonary hemodynamics: A meta-analysis / W. Ullah, C. Meizinger, Z. Ali [et al.] // *World J Cardiol.* – 2020. – Vol. 12 (11). – P. 550–558. DOI: 10.4330/wjc.v12.i11.550

169. Effects of silica exposure on the cardiac and renal inflammatory and fibrotic response and the antagonistic role of interleukin-1 beta in C57BL/6 mice / J. Guo, T. Shi, X. Cui [et al.] // *Arch Toxicol.* – 2016. – Vol. 90 (2). – P. 247–258. DOI: 10.1007/s00204-014-1405-5

170. Efficacy and safety of statin therapy in pulmonary hypertension: a systematic review and meta-analysis / F. Chen, M. Yang, C. Wan [et al.] // *Ann Transl Med.* – 2019. – Vol. 7 (23). – P. 786. DOI: 10.21037/atm.2019.11.19

171. Endocardial Endothelial Dysfunction Progressively Disrupts Initially Anti then Pro-Thrombotic Pathways in Heart Failure Mice / A. Schoner, C. Tyrrell, M. Wu [et al.] // *PLoS One.* – 2015. – Vol. 10 (11). – P. e0142940. DOI: 10.1371/journal.pone.0142940

172. Engström, G. Population-based study of lung function and incidence of heart failure hospitalisations / G. Engström, O. Melander, B. Hedblad // *Thorax.* – 2010. – Vol. 65 (7). – P. 633–638. DOI: 10.1136/thx.2010.135392

173. Enhanced interleukin-1 activity contributes to exercise intolerance in patients with systolic heart failure / B. W. Van Tassell, R. A. Arena, S. Toldo [et al.] // *PLoS One.* – 2012. – Vol. 7. – P. 433–438. DOI: 10.1371/journal.pone.0033438

174. Eosinophilic inflammation in COPD: prevalence and clinical characteristics / D. Singh, U. Kolsum, C. E. Brightling [et al.] // *Eur Respir J.* – 2014. – Vol. 44 (6). – P. 1697–700. DOI: 10.1183/09031936.00162414

175. Evaluation of Oxidative Stress and Antioxidant Status in Chronic Obstructive Pulmonary Disease / S. Singh, S. K. Verma, S. Kumar [et al.] // *Scand J Immunol.* – 2017. – Vol. 85 (2). – P. 130–137. DOI: 10.1111/sji.12498

176. Evaluation of the effects of right ventricular pressure load on left ventricular myocardial mechanics in patients with chronic obstructive pulmonary disease by ultrasound speckle tracking imaging / Y. J. Xia, H. Y. Sun, L. Jiang [et al.] // *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* – 2018. – Vol. 22 (15). – P. 4949–4955. DOI: 10.26355/eurev_201808_15634

177. Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Cardiac Events. A Post Hoc Cohort Analysis from the SUMMIT Randomized Clinical Trial / K. M. Kunisaki, M. T. Dransfield, J. A. Anderson [et al.] // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2018. – Vol. 198 (1) – P. 51–57. DOI: 10.1164/rccm.201711-2239OC

178. Exercise intolerance in comorbid COPD and heart failure: the role of impaired aerobic function / A. Rocha, F. F. Arbex, P. A. Sperandio [et al.] // *Eur Respir J.* – 2019. – Vol. 53 (4). – P. 1802386. DOI: 10.1183/13993003.02386-2018

179. Exercise Ventilation in COPD: Influence of Systolic Heart Failure / F. F. Arbex, M. C. Alencar, A. Souza [et al.] // *COPD.* – 2016. – Vol. 13 (6). – P. 693–699. DOI: 10.1080/15412555.2016.1174985

180. Exposure to ambient air pollution and the incidence of congestive heart failure and acute myocardial infarction: A population-based study of 5.1 million Canadian adults living in Ontario / L. Bai, S. Shin, R. T. Burnett [et al.] // *Environ Int.* – 2019. – Vol. 132. – P. 105004. DOI: 10.1016/j.envint.2019.105004

181. EXPRESS: Cardiac Sympathetic Dysfunction in Pulmonary Arterial Hypertension: Lesson from Left-sided Heart Failure / V. Mercurio, T. Pellegrino, G. Bosso [et al.] // *Pulm Circ.* – 2019. – Vol. 9 (3). – P. 2045. DOI: 10.1177/2045894019868620

182. Factors associated with exacerbation in mild- to-moderate COPD patients / J. K. Kim, S. H. Lee, B. H. Lee [et al.] // *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* – 2016. – Vol. 11. – P. 1327–33. DOI: 10.2147/COPD.S105583

183. Fibrosis biomarkers in workers exposed to MWCNTs /

L. M. Fatkhutdinova, T. O. Khaliullin, O. L. Vasil'yeva [et al.] // Toxicology and Applied Pharmacology. – 2016. – T. 299. – C. 125–131. DOI: 10.1016/j.taap.2016.02.016

184. Fletcher, C. The natural history of chronic airflow obstruction / C. Fletcher, R. Peto // Br Med J. – 1977. – Vol. 1 (6077). – P. 1645–8. DOI: 10.1136/bmj.1.6077.1645

185. Fluticasone furoate and vilanterol and survival in chronic obstructive pulmonary disease with heightened cardiovascular risk (SUMMIT): a double-blind randomised controlled trial / J. Vestbo, J. A. Anderson, R. D. Brook [et al.] // Lancet. – 2016. – Vol. 387 (10030) – P. 1817–1826. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)30069-1

186. Gellissen, J. Effects of occupational exposure to respirable quartz dust on acute myocardial infarction / J. Gellissen, D. Pattloch, M. Möhner // Occup Environ Med. – 2019. – Vol. 76 (6). – P. 370–375. DOI: 10.1136/oemed-2018-105540

187. Global and regional burden of chronic respiratory disease in 2016 arising from non-infectious airborne occupational exposures: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016 / GBD 2016 occupational chronic respiratory risk factors collaborators // Occup Environ Med. – 2020. – Vol. 77 (3). – P. 142–150. DOI: 10.1136/oemed-2019-106013

188. Global and regional estimates of COPD prevalence: Systematic review and meta-analysis / D. Adeloye, S. Chua, C. Lee [et al.] // J Glob Health. – 2015. – Vol. 5 (2). – P. 020415. DOI: 10.7189/jogh.05-020415

189. Global Pulmonary Vascular Remodeling in Pulmonary Hypertension Associated With Heart Failure and Preserved or Reduced Ejection Fraction / A. U. Fayyaz, W. D. Edwards, J. J. Maleszewski [et al.] // Circulation. – 2018. – Vol. 137 (17). – P. 1796–1810. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.031608

190. Global risk scores and exercise testing for predicting all-cause mortality in a preventive medicine program / M. K. Aktas, V. Ozduran, C. E. Pothier [et al.] // JAMA. – 2004. – Vol. 292. – P. 1462–1468. DOI: 10.1001/jama.292.12.1462

191. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (2020 reprot) : [сайт]. – URL:

https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2019/12/GOLD-2020-FINAL-ver1.2-03Dec19_WMV.pdf (дата обращения 26.07.2020). – Текст : электронный.

192. GOLD or lower limit of normal definition? A comparison with expert-based diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease in a prospective cohort-study / G. Güder, S. Brenner, C. E. Angermann [et al.] // *Respir Res.* – 2012. – Vol. 13 (1). – P. 13. DOI: 10.1186/1465-9921-13-13

193. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension / G. Simonneau, D. Montani, D. S. Celermajer [et al.] // *Eur Respir J.* – 2019. – Vol. 53 (1). – P. 1801913. DOI: 10.1183/13993003.01913-2018

194. Haldar, P. Noneosinophilic asthma: a distinct clinical and pathologic phenotype / P. Haldar, I. D. Pavord // *J Allergy Clin Immunol.* – 2007. – Vol. 119 (5). – P. 1043–52. DOI: 10.1016/j.jaci.2007.02.042

195. Heinrich, J. COPD Patients as Vulnerable Subpopulation for Exposure to Ambient Air Pollution / J. Heinrich, T. Schikowski // *Curr Environ Health Rep.* – 2018. – Vol. 5 (1). – P. 70–76. DOI: 10.1007/s40572-018-0178-z

196. Hemodynamic Phenotyping of Pulmonary Hypertension in Left Heart Failure / R. Naeije, M. Gerges, J. L. Vachiery [et al.] // *Circ Heart Fail.* – 2017. – Vol. 10 (9). – P. 4082. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.117.004082

197. High prevalence of obstructive lung disease in non-smoking farmers: The Irish farmers lung health study / B. Cushen, I. Sulaiman, N. Donoghue [et al.] // *Respir Med.* – 2016. – Vol. 115. – P. 13–9. DOI: 10.1016/j.rmed.2016.04.006

198. High-sensitivity cardiac troponin T levels are increased in stable COPD / A. M. Neukamm, A. D. Hoiseith, T. A. Hagve [et al.] // *Heart.* – 2013. – Vol. 99 (6). – P. 382–7. DOI: 10.1136/heartjnl-2012-303429

199. Hospitalisation and mortality in patients with comorbid COPD and heart failure: a systematic review and meta-analysis / E. L. Axson, K. Ragutheeswaran, V. Sundaram [et al.] // *Respir Res.* – 2020. – Vol. 21 (1). – P. 54. DOI: 10.1186/s12931-020-1312-7

200. How to diagnose heart failure with preserved ejection fraction: the HFA-PEFF diagnostic algorithm: a consensus recommendation from the Heart Failure

Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC) / B. Pieske, C. Tschöpe, R. A. de Boer [et al.] // Eur Heart J. – 2019. – Vol. 40 (40). – P. 3297–3317. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz641

201. Hua, Y. Proteases in cardiometabolic diseases: pathophysiology, molecular mechanisms and clinical applications / Y. Hua, S. Nair // Biochim Biophys Acta. – 2015. – Vol. 18 (52). – P. 195–208. DOI: 10.1016/j.bbadis.2014.04.032

202. Hwang, S. Pulmonary Function Impairment From Exposure to Mixed Organic Solvents in Male Shipyard Painters / S. Hwang, K. J. Lee, J. B. Park // J Occup Environ Med. – 2018. – Vol. 60 (12). – P. 1057–1062. DOI: 10.1097/JOM.0000000000001429

203. Identifying Patients With COPD at High Risk of Readmission / J. E. Simmering, L. A. Polgreen, A. P. Comellas [et al.] // Chronic Obstr Pulm Dis. – 2016. – Vol. 3 (4). – P. 729–738. DOI: 10.15326/jcopdf.3.4.2016.0136

204. Impact of airflow limitation in chronic heart failure / S. Bektas, F. M. E. Franssen, V. van Empel [et al.] // Neth Heart J. – 2017. – Vol. 25 (5). – P. 335–342. DOI: 10.1007/s12471-017-0965-4

205. Impact of comorbid conditions in COPD patients on health care resource utilization and costs in a predominantly Medicare population / P. Schwab, A. D. Dhamane, S. D. Hopson [et al.] // Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. – 2017. – Vol. 12. – P. 735–744. DOI: 10.2147/COPD.S112256

206. Impact of Comorbidities and Commonly Used Drugs on Mortality in COPD – Real-World Data from a Primary Care Setting / J. Ellingsen, G. Johansson, K. Larsson [et al.] // Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. – 2020. – Vol. 15. – P. 235–245. DOI: 10.2147/COPD.S231296

207. Impact of comorbidities on self-rated health in self-reported COPD: an analysis of NHANES 2001-2008 / N. Putcha, M. A. Puhan, N. N. Hansel [et al.] // COPD. – 2013. – Vol. 10 (3). – P. 324–332. DOI: 10.3109/15412555.2012.744963

208. Impact of noncardiac comorbidities on morbidity and mortality in a predominantly male population with heart failure and preserved versus reduced ejection fraction / S. Ather, W. Chan, B. Bozkurt [et al.] // J Am Coll Cardiol. – 2012.

– Vol. 59 (11). – P. 998–1005. DOI: 10.1016/j.jacc.2011.11.040

209. Increased levels of inflammatory cytokines and endothelin-1 in alveolar macrophages from patients with chronic heart failure / L. I. Sikkeland, C. P. Dahl, T. Ueland [et al.] // PLoS One. – 2012. – Vol. 7. – P. e36815. DOI: 10.1371/journal.pone.0036815

210. Increased neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) promotes airway remodelling in chronic obstructive pulmonary disease / Y. Wang, M. Jia, X. Yan [et al.] // Clin Sci (Lond). – 2017. – Vol. 131 (11). – P. 1147–1159. DOI: 10.1042/CS20170096

211. Independent risk factors for mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease who undergo comprehensive cardiac evaluations / Y. H. Ahn, K. S. Lee, J. H. Park [et al.] // Respiration. – 2015. – Vol. 90 (3). – P. 199–205. DOI: 10.1159/000437097

212. Inflammation and cardiovascular diseases: lessons from seminal clinical trials / L. Liberale, F. Montecucco, L. Schwarz [et al.] // Cardiovasc Res. – 2021. – Vol. 117 (2). – P. 411–422. DOI: 10.1093/cvr/cvaa211

213. Inflammatory and coagulatory markers and exposure to different size fractions of particle mass, number and surface area air concentrations in Swedish iron foundries, in particular respirable quartz / H. Westberg, A. Hedbrant, A. Persson [et al.] // Int Arch Occup Environ Health. – 2019. – Vol. 92 (8). – P. 1087–1098. DOI: 10.1007/s00420-019-01446-z

214. Inflammatory markers and circulating extracellular matrix proteins in patients with chronic obstructive pulmonary disease and left ventricular diastolic dysfunction / M. Lopez-Sanchez, M. Muñoz-Esquerre, D. Huertas [et al.] // Clin Respir J. – 2017. – Vol. 11 (6). – P. 859–866. DOI: 10.1111/crj.12428

215. Influence of comorbid heart disease on dyspnea and health status in patients with COPD – a cohort stud / M. Giezeman, M. Hasselgren, K. Lisspers [et al.] // Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. – 2018. – Vol. 13. – P. 3857–3865. DOI: 10.2147/COPD.S175641

216. Influence of pesticides on respiratory pathology – a literature review /

S. Tarmure, T. G. Alexescu, O. Orasan [et al.] // Ann Agric Environ Med. – 2020. – Vol. 27 (2). – P. 194–200. DOI: 10.26444/aaem/121899

217. Innate lymphoid cells: major players in inflammatory diseases / M. Ebbo, A. Crinier, F. Vély, E. Vivier // Nat Rev Immunol. – 2017. – Vol. 17 (11). – P. 665–678. DOI: 10.1038/nri.2017.86

218. Institute for Health Metrics and Evaluation : GBD Compare | Viz Hub. – URL: <https://vizhub.healthdata.org/gbd-compare> (дата обращения 21.06.2020). – Текст : электронный.

219. Interleukin-1 α drives the dysfunctional cross-talk of the airway epithelium and lung fibroblasts in COPD / E. T. Osei, J. A. Noordhoek, T. L. Hackett [et al.] // Eur Respir J. – 2016. – Vol. 48. – P. 359–369. DOI: 10.1183/13993003.01911-2015

220. Interventricular mechanical asynchrony in pulmonary arterial hypertension: left-to-right delay in peak shortening is related to right ventricular overload and left ventricular underfilling / J. T. Marcus, C. T. Gan, J. J. Zwanenburg [et al.] // J Am Coll Cardiol. – 2008. – Vol. 51 (7). – P. 750–757. DOI: 10.1016/j.jacc.2007.10.041

221. Kim, M. N. Heart failure with preserved ejection fraction: insights from recent clinical researches / M. N. Kim, S. M. Park // Korean J Intern Med. – 2020. – Vol. 35 (3). – P. 514–534. DOI: 10.3904/kjim.2020.104

222. Lauritsen, J. Characteristics and long-term prognosis of patients with heart failure and mid-range ejection fraction compared with reduced and preserved ejection fraction: a systematic review and meta-analysis / J. Lauritsen, F. Gustafsson, J. Abdulla // ESC Heart Fail. – 2018. – Vol. 5 (4). – P. 685–694. DOI: 10.1002/ehf2.12283

223. Left ventricular dysfunction in COPD without pulmonary hypertension / J. M. Hilde, J. Hisdal, I. Skjorten [et al.] // PLoS One. – 2020. – Vol. 15 (7). – P. e0235075. DOI: 10.1371/journal.pone.0235075

224. Left ventricular structure and remodeling in patients with COPD / G. Pelà, M. L. Calzi, S. Pinelli [et al.] // Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. – 2016. – Vol. 11. – P. 1015–22. DOI: 10.2147/COPD.S102831

225. Left ventricular volume and wall stress are linked to lung function

impairment in COPD / P. Alter, R. A. Jörres, H. Watz [et al.] // *Int J Cardiol.* – 2018. – Vol. 261. – P. 172–178. DOI: 10.1016/j.ijcard.2018.02.074

226. Lipoxidation in cardiovascular diseases / E. Gianazza, M. Brioschi, A. M. Fernandez, C. Banfi // *Redox Biol.* – 2019. – Vol. 23. – P. 101119. DOI: 10.1016/j.redox.2019.101119

227. Long-term exposure to diesel engine exhaust induces primary DNA damage: a population-based study / H. Duan, X. Jia, Q. Zhai [et al.] // *Occup Environ Med.* – 2016. – Vol. 73 (2). – P. 83–90. DOI: 10.1136/oemed-2015-102919

228. Long-term exposure to silica dust and risk of total and cause-specific mortality in Chinese workers: a cohort study / W. Chen, Y. Liu, H. Wang [et al.] // *PLoS Med.* – 2012. – Vol. 9 (4). – P. e1001206. DOI: 10.1371/journal.pmed.1001206

229. Long-Term Exposure to Ultrafine Particles and Incidence of Cardiovascular and Cerebrovascular Disease in a Prospective Study of a Dutch Cohort / G. S. Downward, J. Kerckhoffs [et al.] // *Environ Health Perspect.* – 2018. – Vol. 126 (12). – P. 127007. DOI: 10.1289/EHP3047

230. Lopez-Campos, J. L. Current Approaches for Phenotyping as a Target for Precision Medicine in COPD Management / J. L. Lopez-Campos, S. Centanni // *COPD.* – 2018. – Vol. 15 (2). – P. 108–117. DOI: 10.1080/15412555.2018.1443064

231. Lung Deflation and Cardiovascular Structure and Function in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. A Randomized Controlled Trial / I. S. Stone, N. C. Barnes, W. Y. James [et al.] // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2016. – Vol. 193 (7). – P. 717–726. DOI: 10.1164/rccm.201508-1647OC

232. Lung function and airway obstruction: associations with circulating markers of cardiac function and incident heart failure in older men-the British Regional Heart Study / S. G. Wannamethee, A. G. Shaper, O. Papacosta [et al.] // *Thorax.* – 2016. – Vol. 71 (6). – P. 526–34. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2014-206724

233. Lung function and paper dust exposure among workers in a soft tissue paper mill / E. Andersson, G. Sällsten, S. Lohman [et al.] // *Int Arch Occup Environ Health.* – 2020. – Vol. 93 (1). – P. 105–110. DOI: 10.1007/s00420-019-01469-6

234. Lung Function in Young Adults and Risk of Cardiovascular Events Over

29 Years: The CARDIA Study / M. J. Cuttica, L. A. Colangelo, M. T. Dransfield [et al.] // J Am Heart Assoc. – 2018. – Vol. 7 (24). – P. 672. DOI: 10.1161/JAHA.118.010672

235. Mechanisms, assessment and therapeutic implications of lung hyperinflation in COPD / A. Rossi, Z. Aisanov, S. Avdeev [et al.] // Respir Med. – 2015. – Vol. 109 (7). – P. 785–802. DOI: 10.1016/j.rmed.2015.03.010

236. Metabolic and cardiorespiratory effects of decreasing lung hyperinflation with budesonide/formoterol in COPD: a randomized, double-crossover, placebo-controlled, multicenter trial / M. J. Divo, M. R. DePietro, J. R. Horton [et al.] // Respir Res. – 2020. – Vol. 21 (1). – P. 26. DOI: 10.1186/s12931-020-1288-3

237. Metabolism and bioenergetics in the right ventricle and pulmonary vasculature in pulmonary hypertension / S. L. Archer, Y. H. Fang, J. J. Ryan, L. Piao // Pulm Circ. – 2013. – Vol. 3 (1). – P. 144–152. DOI: 10.4103/2045-8932.109960

238. MicroRNA-21 promotes cardiac fibrosis and development of heart failure with preserved left ventricular ejection fraction by up-regulating Bcl-2 / S. Dong, W. Ma, B. Hao [et al.] // Int J Clin Exp Pathol. – 2014. – Vol. 7 (2). – P. 565–574.

239. MiR-146a-5p plays an essential role in the aberrant epithelial–fibroblast cross-talk in COPD / E. T. Osei, L. Florez-Sampedro, H. Tasena [et al.] // Eur Respir J. – 2017. – Vol. 49. – P. 1602538. DOI: 10.1183/13993003.02538-2016

240. Moderate and severe exacerbations have a significant impact on health-related quality of life, utility, and lung function in patients with chronic obstructive pulmonary disease: A meta-analysis / J. Guo, Y. Chen, W. Zhang [et al.] // Int J Surg. – 2020. – Vol. 78. – P. 28–35. DOI: 10.1016/j.ijsu.2020.04.010

241. Mortality Among Hardmetal Production Workers: German Historical Cohort Study / P. Morfeld, J. V. Grob, T. C. Erren [et al.] // J Occup Environ Med. – 2017. – Vol. 59 (12). – P. e288-e296. DOI: 10.1097/JOM.0000000000001061

242. Mortality associated with cardiovascular drugs in patients with chronic obstructive pulmonary disease and right-sided heart failure - A danish nationwide registry-based study / C. Andersson, P. W. Hansen, I. E. Steffensen [et al.] // Eur J Intern Med. – 2019. – Vol. 63. – P. 56–61. DOI: 10.1016/j.ejim.2019.02.014

243. Myocardial Microvascular Inflammatory Endothelial Activation in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction / C. Franssen, S. Chen, A. Unger [et al.] // JACC Heart Fail. – 2016. – Vol. 4 (4). – P. 312–324. DOI: 10.1016/j.jchf.2015.10.007

244. Neutralization of both IL-1 α /IL-1 β plays a major role in suppressing combined cigarette smoke/virus-induced pulmonary inflammation in mice / H. Bucher, S. Mang, M. Keck [et al.] // Pulm Pharmacol Ther. – 2017. – Vol. 44. – P. 96–105. DOI: 10.1016/j.pupt.2017.03.008

245. Neutrophil Elastase Differentially Regulates Interleukin 8 (IL-8) and Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) Production by Cigarette Smoke Extract / K. H. Lee, C. H. Lee, J. Jeong [et al.] // J Biol Chem. – 2015. – Vol. 290 (47). – P. 28438–28445. DOI: 10.1074/jbc.M115.663567

246. Nickel exposure and plasma levels of biomarkers for assessing oxidative stress in nickel electroplating workers / Y. C. Tsao, P. W. Gu, S. H. Liu [et al.] // Biomarkers. – 2017. – Vol. 22 (5). – P. 455–460. DOI: 10.1080/1354750X.2016.1252964

247. NLRP3 inflammasome involves in the acute exacerbation of patients with chronic obstructive pulmonary disease / H. Wang, C. Lv, S. Wang [et al.] // Inflammation. – 2018. – Vol. 41. – P. 1321–1333. DOI: 10.1007/s10753-018-0780-0

248. Occupational airborne exposure in relation to Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) and lung function in individuals without childhood wheezing illness: A 50-year cohort study / N. Tagiyeva, S. Sadhra, N. Mohammed [et al.] // Environ Res. – 2017. – Vol. 153. – P. 126–134. DOI: 10.1016/j.envres.2016.11.018

249. Occupational COPD among Danish never-smokers: a population-based study / E. T. Würtz, V. Schlünssen, T. H. Malling [et al.] // Occup Environ Med. – 2015. – Vol. 72 (6). – P. 456–9. DOI: 10.1136/oemed-2014-102589

250. Occupational exposure and airflow obstruction and self-reported COPD among ever-employed US adults using a COPD-job exposure matrix / B. Doney, L. Kurth, C. Halldin [et al.] // Am J Ind Med. – 2019. – Vol. 62 (5). – P. 393–403. DOI: 10.1002/ajim.22958

251. Occupational exposure to pesticides are associated with fixed airflow obstruction in middle-age / S. M. Alif, S. C. Dharmage, G. Benke [et al.] // *Thorax*. – 2017. – Vol. 72 (11). – P. 990–997. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2016-209665

252. Occupational exposure to vapor, gas, dust, or fumes and chronic airflow limitation, COPD, and emphysema: the Swedish CArdioPulmonary BioImage Study (SCAPIS pilot) / K. Torén, J. Vikgren, A. C. Olin [et al.] // *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. – 2017. – Vol. 12. – P. 3407–3413. DOI: 10.2147/COPD.S144933

253. Occupational Exposures and Computed Tomographic Imaging Characteristics in the SPIROMICS Cohort / L. M. Paulin, B. M. Smith, A. Koch [et al.] // *Ann Am Thorac Soc*. – 2018. – Vol. 15 (12). – P. 1411–1419. DOI: 10.1038/s41586-018-0198-8

254. Occupational exposures are associated with worse morbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease / L. M. Paulin, G. B. Diette, P. D. Blanc [et al.] // *Am J Respir Crit Care Med*. – 2015. – Vol. 191 (5). – P. 557–65. DOI: 10.1164/rccm.201408-1407OC

255. Occupational risk factors for COPD phenotypes in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) Lung Study / B. Doney, E. Hnizdo, M. Graziani [et al.] // *COPD*. – 2014. – Vol. 11 (4). – P. 368–80. DOI: 10.3109/15412555.2013.813448

256. Occupational Risk Factors for COPD: A Case-Control Study / M. Kraïm-Leleu, F. X. Lesage, M. Drame [et al.] // *PLoS One*. – 2016. – Vol. 11 (8). – P. e0158719. DOI: 10.1371/journal.pone.0158719

257. Occupations associated with COPD risk in the large population-based UK Biobank cohort study / S. de Matteis, D. Jarvis, S. Hutchings [et al.] // *Occup Environ Med*. – 2016. – Vol. 73 (6). – P. 378–84. DOI: 10.1136/oemed-2015-103406

258. Oil Exposure Impairs In Situ Cardiac Function in Response to β -Adrenergic Stimulation in Cobia (*Rachycentron canadum*) / G. K. Cox, D. A. Crossley, J. D. Stieglitz [et al.] // *Environ Sci Technol*. – 2017. – Vol. 51 (24). – P. 14390–14396. DOI: 10.1021/acs.est.7b03820

259. Oxidative and nitrosative stress involvement in the pathogenesis of obstructive lung diseases of increasing severity // A. Di Stefano, M. Maniscalco,

B. Balbi, F. L. M. Ricciardolo // *Curr Med Chem.* – 2020 – Vol. 10. – P. 2174. DOI: 10.2174/0929867327666200604165451

260. Oxidized phospholipids are proinflammatory and proatherogenic in hypercholesterolaemic mice / X. Que, M. Y. Hung, C. Yeang [et al.] // *Nature.* – 2018. – Vol. 558 (7709). – P. 301–306. DOI: 10.1038/s41586-018-0198-8

261. Particulate Matter Exposure and Stress Hormone Levels: A Randomized, Double-Blind, Crossover Trial of Air Purification / H. Li, J. Cai, R. Chen [et al.] // *Circulation.* – 2017. – Vol. 136 (7). – P. 618–627. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.026796

262. Pathogenesis and pathophysiology of heart failure with reduced ejection fraction: translation to human studies / Z. Ge, A. Li, J. McNamara [et al.] // *Heart Fail Rev.* – 2019. – Vol. 24 (5). – P. 743–758. DOI: 10.1007/s10741-019-09806-0

263. Performance of American Thoracic Society-recommended spirometry reference values in a multiethnic sample of adults: the multi-ethnic study of atherosclerosis (MESA) lung study / J. L. Hankinson, S. M. Kawut, E. Shahar [et al.] // *Chest.* – 2010. – Vol. 137 (1). – P. 138–45. DOI: 10.1378/chest.09-0919

264. Persistent systemic inflammation is associated with poor clinical outcomes in COPD: a novel phenotype / A. Agusti, L. D. Edwards, S. I. Rennard [et al.] // *PLoS One.* – 2012. – Vol. 7 (5). – P. e37483. DOI: 10.1371/journal.pone.0037483

265. Physical heaviness of work and sitting at work as predictors of mortality: a 26-year follow-up of the Helsinki Birth Cohort Study / T. M. Mikkola, M. B. von Bonsdorff, M. K. Salonen [et al.] // *BMJ Open.* – 2019. – Vol. 9 (5). – P. e026280. DOI: 10.1136/bmjopen-2018-026280

266. Physicochemistry and cardiovascular toxicity of metal fume PM_{2.5}: a study of human coronary artery endothelial cells and welding workers / C. Y. Lai, C. H. Lai, H. C. Chuang [et al.] // *Sci Rep.* – 2016. – Vol. 6. – P. 33515. DOI: 10.1038/srep33515

267. PM_{2.5} metal exposures and nocturnal heart rate variability: a panel study of boilermaker construction workers/ J. M. Cavallari, E. A. Eisen, S. C. Fang [et al.] // *Environ Health.* – 2008. – Vol. 7. – P. 36. DOI: 10.1186/1476-069X-7-36

268. Pollard, K. M. Silica, Silicosis, and Autoimmunity / K. M. Pollard // *Front Immunol.* – 2016. – Vol. 7. – P. 97. DOI: 10.3389/fimmu.2016.00097
269. Polyaromatic hydrocarbons in pollution: a heart-breaking matter / C. R. Marris, S. N. Kompella, M. R. Miller [et al.] // *J Physiol.* – 2020. – Vol. 598 (2). – P. 227–247. DOI: 10.1113/JP278885
270. Predictors of Hospitalized Exacerbations and Mortality in Chronic Obstructive Pulmonary Disease / M. Santibáñez, R. Garrastazu, M. Ruiz-Nuñez [et al.] // *PLoS One.* – 2016. – Vol. 11 (6). – P. e0158727. DOI: 10.1371/journal.pone.0158727
271. Prevalence and management of COPD and heart failure comorbidity in the general practitioner setting / P. Pirina, M. Martinetti, C. Spada [et al.] // *Respir Med.* – 2017. – Vol. 131. – P. 1–5. DOI: 10.1016/j.rmed.2017.07.059
272. Prevalence and risk factors for COPD in farmers: a cross-sectional controlled study / A. Guillien, M. Puyraveau, T. Soumagne [et al.] // *Eur Respir J.* – 2016. – Vol. 47 (1). – P. 95–103. DOI: 10.1183/13993003.00153-2015
273. Prevalence of cardiac comorbidities, and their underdetection and contribution to exertional symptoms in COPD: results from the COSYCONET cohort / P. Alter, B. A. Mayerhofer, K. Kahnert [et al.] // *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* – 2019. – Vol. 14. – P. 2163–2172. DOI: 10.2147/COPD.S209343
274. Prevalence of depressive symptoms in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review, meta-analysis and meta-regression / M. W. Zhang, R. C. Ho, M. W. Cheung [et al.] // *Gen Hosp Psychiatry.* – 2011. – Vol. 33 (3). – P. 217–23. DOI: 10.1016/j.genhosppsy.2011.03.009
275. Pro-B-type natriuretic peptide-1-108 processing and degradation in human heart failure / B. K. Huntley, S. M. Sandberg, D. M. Heublein [et al.] // *Circ Heart Fail.* – 2015. – Vol. 8 (1). – P. 89–97. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.114.001174
276. Prognostic impact of chronic obstructive pulmonary disease on adverse prognosis in hospitalized heart failure patients with preserved ejection fraction – A report from the JASPER registry / Y. Sato, A. Yoshihisa, M. Oikawa [et al.] // *J Cardiol.* – 2019. – Vol. 73 (6). – P. 459–465. DOI: 10.1016/j.jjcc.2019.01.005

277. Prognostic Importance of Impaired Systolic Function in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction and the Impact of Spironolactone / A. M. Shah, B. Claggett, N. K. Sweitzer [et al.] // *Circulation*. – 2015. – Vol. 132 (5). – P. 402–414. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.015884

278. Prognostic Significance of Peripheral Microvascular Endothelial Dysfunction in Heart Failure With Reduced Left Ventricular Ejection Fraction / K. Fujisue, S. Sugiyama, Y. Matsuzawa [et al.] // *Circ J*. – 2015. – Vol. 79 (12). – P. 2623–2631. DOI: 10.1253/circj.CJ-15-0671

279. Pulmonary arterial enlargement and acute exacerbations of COPD / J. M. Wells, G. R. Washko, M. K. Han [et al.] // *N Engl J Med*. – 2012. – Vol. 367 (10). – P. 913–21. DOI: 10.1056/NEJMoa1203830

280. Pulmonary arterial hypertension and heart failure with preserved ejection fraction: are they so discordant? / G. Ruocco, A. Gavazzi, S. Gonnelli, A. Palazzuoli // *Cardiovasc Diagn Ther*. – 2020. – Vol. 10 (3). – P. 534–545. DOI: 10.21037/cdt-19-405

281. Pulmonary hemodynamic profile in chronic obstructive pulmonary disease / K. Portillo, Y. Torralba, I. Blanco [et al.] // *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. – 2015. – Vol. 10. – P. 1313–20. DOI: 10.2147/COPD.S78180

282. Pulmonary hypertension and ventilation during exercise: Role of the pre-capillary component // S. Caravita, A. Faini, G. Deboeck [et al.] // *J Heart Lung Transplant*. – 2017. – Vol. 36 (7). – P. 754–762. DOI: 10.1016/j.healun.2016.12.011

283. Pulmonary hypofunction due to calcium carbonate nanomaterial exposure in occupational workers: a cross-sectional study / G. Li, L. Liang, J. Yang [et al.] // *Nanotoxicology*. – 2018. – Vol. 12 (6). – P. 571–585. DOI: 10.1080/17435390.2018.1465606

284. Quality of life and its associated factors for mild chronic obstructive pulmonary disease patients of urban community settings / T. Xiao, K. Wu, Y. Chen [et al.] // *Ann Palliat Med*. – 2020. – Vol. 19. – P. 655. DOI: 10.21037/apm-19-655

285. Quantifying the added value of BNP in suspected heart failure in general practice: an individual patient data meta-analysis / J. C. Kelder, M. R. Cowie, T. A. McDonagh [et al.] // *Heart*. – 2011. – Vol. 97 (12). – P. 959–963.

286. Quartz dustiness: A key factor in controlling exposure to crystalline silica in the workplace / A. López-Lilao, A. Escrig, M. J. Orts [et al.] // *J Occup Environ Hyg.* – 2016. – Vol. 13 (11). – P. 817–828. DOI: 10.1080/15459624.2016.1183011

287. Rabe, K. F. Cardiovascular disease and COPD: dangerous liaisons? / K. F. Rabe, J. R. Hurst, S. Suissa // *Eur Respir Rev.* – 2018. – Vol. 27 (149). – P. 180057. DOI: 10.1183/16000617.0057-2018

288. Rabkin, S. W. The utility of growth differentiation factor-15, galectin-3, and sST2 as biomarkers for the diagnosis of heart failure with preserved ejection fraction and compared to heart failure with reduced ejection fraction: a systematic review / S. W. Rabkin, J. K. K. Tang // *Heart Fail Rev.* – 2020. – Vol. 10. – P. 1007. DOI: 10.1007/s10741-020-09913-3

289. Rapid communication: effect of inhaled chromium on pulmonary A1AT / M. D. Cohen, M. Sisco, K. Baker [et al.] // *Inhal Toxicol.* – 2002. – Vol. 14 (7). – P. 765–71. DOI: 10.1080/08958370290084629

290. Readmission Due to Exacerbation of COPD: Associated Factors / A. C. Lajas, E. G. González, C. L. Parrado [et al.] // *Lung.* – 2018. – Vol. 196 (2). – P. 185–193. DOI: 10.1007/s00408-018-0093-y

291. Real-world effectiveness of medications on survival in patients with COPD-heart failure overlap / V. Y. Su, Y. H. Yang, D. W. Perng [et al.] // *Aging (Albany NY).* – 2019. – Vol. 11 (11). – P. 3650–3667. DOI: 10.18632/aging.102004

292. Real-world retrospective cohort study ARCTIC shows burden of comorbidities in Swedish COPD versus non-COPD patients / B. Stållberg, C. Janson, K. Larsson [et al.] // *NPJ Prim Care Respir Med.* – 2018. – Vol. 28 (1). – P. 33. DOI: 10.1038/s41533-018-0101-y

293. Recent Advances in Computed Tomography Imaging in Chronic Obstructive Pulmonary Disease / S. Bodduluri, J. M. Reinhardt, E. A. Hoffman [et al.] // *Ann Am Thorac Soc.* – 2018. – Vol. 15 (3). – P. 281–289. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201705-377FR

294. Recurrent events analysis for examination of hospitalizations in heart failure: insights from the Enhanced Feedback for Effective Cardiac Treatment

(EFFECT) trial / J. R. Braga, J. V. Tu, P. C. Austin [et al.] // Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes. – 2018. – Vol. 4 (1). – P. 18–26. DOI: 10.1093/ehjqcco/qcx015

295. Relationship between plasma matrix metalloproteinase levels, pulmonary function, bronchodilator response, and emphysema severity / H. K. Koo, Y. Hong, M. N. Lim [et al.] // Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. – 2016. – № 11. – P. 1129–37. DOI: 10.2147/COPD.S103281

296. Relationship between pulmonary matrix metalloproteinases and quantitative CT markers of small airways disease and emphysema in COPD / K. Ostridge, N. Williams, V. Kim [et al.] // Thorax. – 2016. – Vol. 71 (2). – P. 126–32. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2015-207428

297. Renin Activity in Heart Failure with Reduced Systolic Function-New Insights / R. D. Sullivan, R. M. Mehta, R. Tripathi [et al.] // Int J Mol Sci. – 2019. – Vol. 20 (13). – P. 3182. DOI: 10.3390/ijms20133182

298. Right heart failure as a risk factor for severe exacerbation in patients with chronic obstructive pulmonary disease: Prospective cohort study / A. Orea-Tejeda, A. G. Navarrete-Peñaloza, L. Verdeja-Vendrell [et al.] // Clin Respir J. – 2018. – Vol. 12 (12). – P. 2635–2641. DOI: 10.1111/crj.12969

299. Right ventricular dysfunction and remodeling in chronic obstructive pulmonary disease without pulmonary hypertension / J. M. Hilde, V. Hansteen, M. N. Melsom [et al.] // J Am Coll Cardiol. – 2013 – Vol. 62 (12). – P. 1103–1111. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.04.091

300. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE Study): a case-control study Reference / M. O'Donnell, D. Xavier, L. Liu [et al.] // Lancet. – 2010. – Vol. 376. – P. 112–123. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)60834-3

301. Risk of cardiovascular comorbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis / W. Chen, J. Thomas, M. Sadatsafavi, J. M. FitzGerald // Lancet Respir Med. – 2015. – Vol. 3 (8). – P. 631–639. DOI: 10.1016/S2213-2600(15)00241-6

302. Risk of Heart Failure and Death After Prolonged Smoking Cessation: Role

of Amount and Duration of Prior Smoking / A. A. Ahmed, K. Patel, M. A. Nyaku [et al.] // *Circ Heart Fail.* – 2015. – Vol. 8 (4). – P. 694–701. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.114.001885

303. Risk of obstructive pulmonary diseases and occupational exposure to pesticides: a systematic review and meta-analysis / B. Pourhassan, A. Meysamie, S. Alizadeh [et al.] // *Public Health.* – 2019. – Vol. 174. – P. 31–41. DOI: 10.1016/j.puhe.2019.05.024

304. Risk prediction for 30-day heart failure-specific readmission or death after discharge: Data from the Korean Acute Heart Failure (KorAHF) registry / N. K. Lim, S. E. Lee, H. Y. Lee [et al.] // *J Cardiol.* – 2019. – Vol. 73 (2). – P. 108–113. DOI: 10.1016/j.jjcc.2018.07.009

305. Robertson, S. Ambient air pollution and thrombosis / S. Robertson, M. R. Miller // *Part Fibre Toxicol.* – 2018. – Vol. 15 (1). – P. 1. DOI: 10.1186/s12989-017-0237-x

306. Role of IL-1 α and the Nlrp3/caspase-1/IL-1 β axis in cigarette smoke-induced pulmonary inflammation and COPD / N. S. Pauwels, K. R. Bracke, L. L. Dupont [et al.] // *Eur Respir J.* – 2011. – Vol. 38 (5). – P. 1019–1028.

307. Role of the inflammasome in chronic obstructive pulmonary disease (COPD) / C. Colarusso, M. Terlizzi, A. Molino [et al.] // *Oncotarget.* – 2017. – Vol. 8 (47). – P. 81813–81824. DOI: 10.18632/oncotarget.17850

308. Ruder, A. M. Mortality among styrene-exposed workers in the reinforced plastic boatbuilding industry / A. M. Ruder, A. R. Meyers, S. J. Bertke // *Occup Environ Med.* – 2016. – Vol. 73 (2). – P. 97–102. DOI: 10.1136/oemed-2015-102990

309. Ruszkowski, P. Effects of combined statin and ACE inhibitor therapy on endothelial function and blood pressure in essential hypertension – a randomised double-blind, placebo controlled crossover study / P. Ruszkowski, A. Masajtis-Zagajewska, M. Nowicki // *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* – 2019. – Vol. 20 (3). – P. 147. DOI: 10.1177/1470320319868890.

310. Satellite-Based Estimates of Long-Term Exposure to Fine Particles and Association with Mortality in Elderly Hong Kong Residents / C. M. Wong, H. K. Lai,

H. Tsang [et al.] // *Environ Health Perspect.* – 2015. – Vol. 123 (11). – P. 1167–1172. DOI: 10.1289/ehp.1408264.

311. Screening for neuropsychological impairment in COPD patients undergoing rehabilitation / A. Pierobon, L. Ranzini, V. Torlaschi [et al.] // *PLoS One.* – 2018. – Vol. 13 (8). – P. e0199736. DOI: 10.1371/journal.pone.0199736.

312. Serum IL-1 β and IL-17 levels in patients with COPD: associations with clinical parameters / Y. Zou, X. Chen, J. Liu [et al.] // *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* – 2017. – Vol. 12. – P. 1247–1254. DOI: 10.2147/COPD.S131877

313. Serum PARC/CCL-18 concentrations and health outcomes in chronic obstructive pulmonary disease / D. D. Sin, B. E. Miller, A. Duvoix [et al.] // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2011. – Vol. 183 (9). – P. 1187–92. DOI: 10.1164/rccm.201008-1220OC

314. Shift work and the risk of cardiovascular disease. A systematic review and meta-analysis including dose-response relationship / L. Torquati, G. I. Mielke, W. J. Brown, T. Kolbe-Alexander // *Scand J Work Environ Health.* – 2018. – Vol. 44 (3). – P. 229–238. DOI: 10.5271/sjweh.3700

315. Short-term lung function decline in tunnel construction workers / B. Ulvestad, M. B. Lund, B. Bakke [et al.] // *Occup Environ Med.* – 2015. – Vol. 72 (2). – P. 108–113. DOI: 10.1136/oemed-2014-102262

316. Silica nanoparticles induce cardiomyocyte apoptosis via the mitochondrial pathway in rats following intratracheal instillation / Z. Du, S. Chen, G. Cui [et al.] // *Int J Mol Med.* – 2019. – Vol. 43 (3). – P. 1229–1240. DOI: 10.3892/ijmm.2018.4045

317. Smith, M. C. Epidemiology and clinical impact of major comorbidities in patients with COPD / M. C. Smith, J. P. Wrobel // *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* – 2014. – Vol. 9. – P. 871–888. DOI: 10.2147/COPD.S49621

318. Smoking aggravates ventricular arrhythmic events in non-ischemic dilated cardiomyopathy associated with a late gadolinium enhancement in cardiac MRI / J. Park, H. J. Lee, S. K. Kim [et al.] // *Sci Rep.* – 2018. – Vol. 8 (1). – P. 15609. DOI: 10.1038/s41598-018-34145-9

319. Smoking duration alone provides stronger risk estimates of chronic

obstructive pulmonary disease than pack-years / S. P. Bhatt, Y. I. Kim, K. F. Harrington [et al.] // *Thorax*. – 2018. – Vol. 73 (5). – P. 414–421. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2017-210722

320. Standardization of Spirometry 2019 Update. An Official American Thoracic Society and European Respiratory Society Technical Statement / B. L. Graham, I. Steenbruggen, M. R. Miller [et al.] // *Am J Respir Crit Care Med*. – 2019. – Vol. 200 (8). – P. 70–88. DOI: 10.1164/rccm.201908-1590ST

321. Statins versus placebo for people with chronic obstructive pulmonary disease / A. Walsh, L. Perrem, A. S. Khashan [et al.] // *Cochrane Database Syst Rev*. – 2019. – Vol. 7 (7) – P. 959. DOI: 10.1002/14651858.CD011959.pub2

322. Subclinical impairment of lung function is related to mild cardiac dysfunction and manifest heart failure in the general population / C. Baum, F. M. Ojeda, P. S. Wild [et al.] // *Int J Cardiol*. – 2016. – Vol. 218. – P. 298–304. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.05.034

323. Suissa, S. Long-term natural history of chronic obstructive pulmonary disease: severe exacerbations and mortality / S. Suissa, S. Dell'Aniello, P. Ernst // *Thorax*. – 2012. – Vol. 67 (11). – P. 957–63. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2011-201518

324. Surrogate Markers of Cardiovascular Risk and Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Large Case-Controlled Study / M. Fisk, C. M. McEniery, N. Gale [et al.] // *Hypertension*. – 2018. – Vol. 71 (3). – P. 499–506. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10151

325. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease / J. R. Hurst, J. Vestbo, A. Anzueto [et al.] // *N Engl J Med*. – 2010. – Vol. 363. – P. 1128–38. DOI: 10.1056/NEJMoa0909883

326. Tashkin, D. P. Role of eosinophils in airway inflammation of chronic obstructive pulmonary disease / D. P. Tashkin, M. E. Wechsler // *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. – 2018. – Vol. 13. – P. 335–349. DOI: 10.2147/COPD.S152291

327. TGF- β Signaling Pathways in Different Compartments of the Lower Airways of Patients With Stable COPD / A. Di Stefano, C. Sangiorgi, I. Gnemmi [et al.] // *Chest*. – 2018. – Vol. 153 (4). – P. 851–862.

328. The activation of NLRP3-inflammasome by stimulation of diesel exhaust particles in lung tissues from emphysema model and RAW 264.7 cell line / S. T. Uh, S. M. Koo, Y. Kim [et al.] // *Korean J Intern Med.* – 2017. – Vol. 32 (5). – P. 865-874. DOI: 10.3904/kjim.2016.033

329. The association between blood cadmium level and airflow obstruction in Korean men / J. H. Yoon, I. Kim, H. R. Kim [et al.] // *Ann Hum Biol.* – 2015. – Vol. 42 (6). – P. 569–575. DOI: 10.3109/03014460.2014.990512

330. The effect of emphysema on readmission and survival among smokers with heart failure / P. Kohli, P. V. Staziaki, S. A. Janjua [et al.] // *PLoS One.* – 2018. – Vol. 13 (7). – P. 376. DOI: 10.1371/journal.pone.0201376

331. The impact of dual bronchodilation on cardiovascular serious adverse events and mortality in COPD: a quantitative synthesis / P. Rogliani, M. G. Matera, J. Ora [et al.] // *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* – 2017. – Vol. 12. – P. 3469–3485. DOI: 10.2147/COPD.S146338

332. The molecular mechanism of diastolic heart failure / J. Gu, F. Zhao, Y. Wang [et al.] // *Integrative Medicine International.* – 2015. – Vol. 2 (3–4). – P. 143–148. DOI: 10.1159/000441223

333. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment / Z. S. Nasreddine, N. A. Phillips, V. Bédirian [et al.] // *J Am Geriatr Soc.* – 2005. – Vol. 53 (4). – P. 695–9. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x

334. The natural history of chronic airflow obstruction revisited: an analysis of the Framingham offspring cohort / R. Kohansal, P. Martinez-Camblor, A. Agustí [et al.] // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2009. – Vol. 180 (1). – P. 3–10. DOI: 10.1164/rccm.200901-0047OC

335. The Occupational Burden of Nonmalignant Respiratory Diseases. An Official American Thoracic Society and European Respiratory Society Statement / P. D. Blanc, I. Annesi-Maesano, J. R. Balmes [et al.] // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2019. – Vol. 199 (11). – P. 1312–1334. DOI: 10.1164/rccm.201904-0717ST

336. The occupations at increased risk of COPD: analysis of lifetime job-

histories in the population-based UK Biobank Cohort / S. De Matteis, D. Jarvis, A. Darnton [et al.] // *Eur Respir J.* – 2019. – Vol. 54 (1). – P. 186. DOI: 10.1183/13993003.00186-2019

337. The relationship between cognitive function and arterial partial pressure O₂ in patients with COPD: A meta-analysis / X. H. Wen, Y. Li, D. Han [et al.] // *Medicine (Baltimore).* – 2018. – Vol. 97 (4). – P. 9599. DOI: 10.1097/MD.0000000000009599

338. The use of human umbilical vein endothelial cells (HUVECs) as an in vitro model to assess the toxicity of nanoparticles to endothelium: a review / Y. Cao, Y. Gong, L. Liu [et al.] // *J Appl Toxicol.* – 2017. – Vol. 37 (12). – P. 1359–1369. DOI: 10.1002/jat.3470

339. Toll-like receptor 4 contributes to vascular remodelling and endothelial dysfunction in angiotensin II-induced hypertension / R. Hernanz, S. Martínez-Revelles, R. Palacios [et al.] // *Br J Pharmacol.* – 2015. – Vol. 172 (12). – P. 3159–76. DOI: 10.1111/bph.13117

340. Underuse of β -blockers in heart failure and chronic obstructive pulmonary disease / B. Lipworth, D. Skinner, G. Devereux [et al.] // *Heart.* – 2016. – Vol. 102 (23). – P. 1909–1914. DOI: 10.1136/heartjnl-2016-309458

341. Unopposed cathepsin G, neutrophil elastase, and proteinase 3 cause severe lung damage and emphysema / N. Guyot, J. Wartelle, L. Malleret [et al.] // *Am J Pathol.* – 2014. – Vol. 184 (8). – P. 2197–210. DOI: 10.1016/j.ajpath.2014.04.015

342. Usefulness of the chronic obstructive pulmonary disease assessment test to evaluate severity of COPD exacerbations / A. J. Mackay, G. C. Donaldson, A. R. C. Patel [et al.] // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2012. – Vol. 185. – P. 1218–1224. DOI: 10.1164/rccm.201110-1843OC

343. Usefulness of the Medical Research Council (MRC) dyspnoea scale as a measure of disability in patients with chronic obstructive pulmonary disease / J. C. Bestall, E. A. Paul, R. Garrod [et al.] // *Thorax.* – 1999. – Vol. 54 (7). – P. 581–6. DOI: 10.1136/thx.54.7.581

344. Van Geffen, W. H. Static and dynamic hyperinflation during severe acute

exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease / W. H. van Geffen, H. A. Kerstjens // *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* – 2018. – Vol. 13. – P. 1269–1277. DOI: 10.2147/COPD.S154878

345. Vinnakota, S. The Importance of Natriuretic Peptides in Cardiometabolic Diseases / S. Vinnakota, H. H. Chen // *J Endocr Soc.* – 2020. – Vol. 4 (6). – P. 52. DOI: 10.1210/jendso/bvaa052

346. Wang, X. Matrix Metalloproteinases, Vascular Remodeling, and Vascular Disease / X. Wang, R. A. Khalil // *Adv Pharmacol.* – 2018. – Vol. 81. – P. 241–330.

347. Wedzicha, J. A. COPD exacerbations: defining their cause and prevention / J. A. Wedzicha, T. A. Seemungal // *Lancet.* – 2007. – Vol. 370. – P. 786–96. DOI: 10.1016/S0140-6736(07)61382-8

348. What is the impact of impaired left ventricular ejection fraction in COPD after adjusting for confounders? / R. Mesquita, F. M. Franssen, S. Houben-Wilke [et al.] // *Int J Cardiol.* – 2016. – Vol. 225. – P. 365–370. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.10.016

349. Willgoss, T. G. Anxiety disorders in patients with COPD: a systematic review / T. G. Willgoss, A. M. Yohannes // *Respir Care.* – 2013. – Vol. 58 (5). – P. 858–66. DOI: 10.4187/respcare.01862

350. Zhang, J. A. Association of AGTR1 gene A1166C polymorphism with the risk of heart failure: a meta-analysis / J. A. Zhang, J. R. Li, Y. J. Qiao // *Genet Mol Res.* – 2015. – Vol. 14 (3). – P. 9163–70.

СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА

1.	Рисунок 2.1 – Дизайн исследования.	С. 70
2.	Рисунок 3.1 – Структура сердечной недостаточности по преимущественному поражению правых или левых отделов сердца у больных ХОБЛ, где а) ПХОБЛ, б) ХОБЛ вследствие курения табака.	С. 89
3.	Рисунок 3.2 – Структура сердечной недостаточности по фракции выброса левого желудочка, где а) ПХОБЛ, б) ХОБЛ вследствие курения табака.	С. 90
4.	Рисунок 3.3 – ROC кривая многофакторной модели взаимосвязи сердечной недостаточности с клинико-функциональными и молекулярными факторами у больных ПХОБЛ.	С. 141
5.	Рисунок 3.4 – ROC кривая многофакторной модели взаимосвязи сердечной недостаточности с клинико-функциональными и молекулярными факторами у больных ХОБЛ в условиях табакокурения.	С. 144
6.	Таблица 2.1 – Этиологические факторы ПХОБЛ – неорганическая и неметаллическая пыль.	С. 64
7.	Таблица 2.2 – Этиологические факторы ПХОБЛ – аэрозоли металлов и их соединений.	С. 66
8.	Таблица 2.3 – Этиологические факторы ПХОБЛ – химические вещества.	С. 67
9.	Таблица 2.4 – Сопутствующие неблагоприятные производственные факторы. Доля больных, подверженных воздействию фактора при различной этиологии ПХОБЛ.	С. 68
10.	Таблица 2.5 – Критерии включения и не включения больных в исследование.	С. 73
11.	Таблица 2.6 – Характеристика больных.	С. 76
12.	Таблица 3.1 – Частота сердечной недостаточности при ПХОБЛ и ХОБЛ вследствие курения табака.	С. 86

13. Таблица 3.2 – Характеристики больных после стратификации по наличию сердечной недостаточности. С. 87
14. Таблица 3.3 – симптомы сердечной недостаточности у больных ПХОБЛ и ХОБЛ вследствие курения табака. С. 91
15. Таблица 3.4 – Эхокардиографические маркеры функции миокарда в зависимости от коморбидности с ХОБЛ. С. 93
16. Таблица 3.5 – Сопутствующие неблагоприятные производственные факторы. Доля больных, подверженных воздействию фактора при стратификации по сердечной недостаточности. С. 96
17. Таблица 3.6 – Влияние стажа работы в условиях воздействия промышленных аэрозолей на вероятность сердечной недостаточности у больных ПХОБЛ. С. 97
18. Таблица 3.7 – Этиологические факторы ПХОБЛ при стратификации по сердечной недостаточности. С. 98
19. Таблица 3.8 – Влияние состава промышленного аэрозоля на вероятность сердечной недостаточности у больных ПХОБЛ. С. 101
20. Таблица 3.9 – Влияние стажа работы в условиях воздействия промышленных аэрозолей на вероятность бивентрикулярной сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса у больных ПХОБЛ. С. 103
21. Таблица 3.10 – Влияние состава промышленного аэрозоля на вероятность бивентрикулярной сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса у больных ПХОБЛ. С. 104
22. Таблица 3.11 – Характеристика статуса курения при стратификации по сердечной недостаточности. С. 106
23. Таблица 3.12 – Влияние характеристик курения на вероятность развития сердечной недостаточности у больных ХОБЛ. С. 108
24. Таблица 3.13 – Симптомы ХОБЛ в зависимости от сердечной недостаточности. С. 110
25. Таблица 3.14 – Функция легких, толерантность к физической нагрузке и состояние малого круга кровообращения в зависимости С. 112

	от сердечной недостаточности.	
26.	Таблица 3.15 – Тревожность, депрессия, когнитивные функции, качество жизни в зависимости от сердечной недостаточности.	С. 117
27.	Таблица 3.16 – Влияние фенотипа ХОБЛ на вероятность сердечной недостаточности.	С. 119
28.	Таблица 3.17 – Влияние фенотипа ПХОБЛ на вероятность бивентрикулярной сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка.	С. 123
29.	Таблица 3.18 – Концентрации молекулярных факторов в крови больных ХОБЛ в зависимости от коморбидности с сердечной недостаточностью.	С. 127
30.	Таблица 3.19 – Влияние стажа работы и состава промышленного аэрозоля на уровень молекулярных факторов у больных ПХОБЛ. ...	С. 129
31	Таблица 3.20 – Влияние особенностей курения на уровень молекулярных факторов при ХОБЛ с сердечной недостаточностью.	С. 132
32	Таблица 3.21 – Взаимосвязи молекулярных факторов и фенотипических характеристик ХОБЛ с сердечной недостаточностью.	С.134
33	Таблица 3.22 – Вероятность сердечной недостаточности в зависимости от молекулярных факторов.	С.137
34	Таблица 3.23 – Вероятность бивентрикулярной сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка у больных ПХОБЛ в зависимости от молекулярных факторов.	С.138
35	Таблица 3.24 – Многофакторный прогноз сердечной недостаточности у больных ПХОБЛ.	С.140
36	Таблица 3.25 – Многофакторный прогноз сердечной недостаточности у больных ХОБЛ в условиях табакокурения.	С. 142