

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

Автореферат диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Новосибирск – 2021

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

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор
доктор медицинских наук, доцент

Шпагина Любовь Анатольевна
Котова Ольга Сергеевна

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор

Бабанов Сергей Анатольевич

(Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой профессиональных болезней и клинической фармакологии имени заслуженного деятеля науки Российской Федерации, профессора В. В. Косарева)

доктор медицинских наук, профессор

Демко Ирина Владимировна

(Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой госпитальной терапии и иммунологии с курсом ПО)

Ведущая организация: Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

Защита диссертации состоится «_____» _____ 2021 г. в _____ часов на заседании диссертационного совета 21.2.046.06, созданного на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (630091, г. Новосибирск, Красный проспект, д. 52)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте Новосибирского государственного медицинского университета (630091, г. Новосибирск, ул. Залесского, д. 4; тел. 8 (383) 222-68-35); <http://ngmu.ru/dissertation/504>)

Автореферат разослан «_____» _____ 2021 года.

Ученый секретарь
диссертационного совета

К. Ю. Макаров

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность избранной темы. Сохранение здоровья населения, увеличение продолжительности жизни и трудового долголетия, снижение профессиональной заболеваемости – стратегические задачи современной медицины (Указ Президента РФ от 6 июня 2019 г. № 254 «О Стратегии развития здравоохранения в Российской Федерации на период до 2025 года»). В этой связи важным является эффективный контроль хронических неинфекционных и профессиональных заболеваний бронхолегочной и сердечно-сосудистой систем.

Степень разработанности темы диссертации. Доказана этиологическая роль промышленных аэрозолей и курения табака в развитии ХОБЛ (Артамонова В. Г., 2009; Фомина В. С., Кузьмина Л. П., 2010; Мазитова Н. Н. и др., 2011; Измеров Н. Ф. и др., 2012; Васильева О. С., 2015; Серебряков П. В., 2016; de Matteis S, 2016; Kurth L, 2019; Ferguson J. M., 2020), гетерогенность ПХОБЛ (Шпагина Л. А., 2017; Paulin L. M., 2015, 2018) и ХОБЛ курильщиков табака (Невзорова В. А., 2021; Hurst J. R., 2010). Показана этиологическая обусловленность фенотипов ПХОБЛ (Paulin L. M. et al., 2015, 2018; Шпагина Л. А., 2017, 2018). Профессиональные болезни легких связаны с неблагоприятным течением патологии сердечно-сосудистой системы, что было установлено в исследованиях И. В. Бухтиярова и соавт., Л. П. Кузьминой и соавт., Васильевой О. С. и соавт., С. Н. Авдеева и соавт., Чучалина А. Г. и соавт., Невзоровой В. А. и соавт. В общей популяции больных ХОБЛ описано изменение клинко-функциональных проявлений и исходов ХОБЛ и сердечной недостаточности в условиях коморбидности (Чучалин А. Г., 2014; Гайнитдинова В. В., 2019; Giezeman M., 2018; Lawson C. A., 2018; Rocha A., 2019), установлен ряд диагностических и прогностических маркеров коморбидности (Шпагина Л. А., 2015; Панев Н. И., 2019; Lopez-Sanchez M., 2017; Kohl P., 2018). Влияние производственного этиологического фактора и особенностей курения табака на вероятность развития и фенотип сочетанной формы патологии ХОБЛ и сердечная недостаточность все еще изучено недостаточно.

Цель исследования. Определить клинко-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 клинко-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-pro-BNP, 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 критерии прогноза 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 ХОБЛ в сочетании с сердечной недостаточностью и ХОБЛ у курильщиков табака в сочетании с сердечной недостаточностью. Установлены ассоциации сердечной недостаточности с гигиеническими факторами, фенотипом и эндотипом ХОБЛ.

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. Исследование дополняет знания о фенотипах сочетанной патологии ХОБЛ и сердечной недостаточности. Практическая значимость состоит в определении гигиенических факторов риска развития сочетанных форм патологии ПХОБЛ или ХОБЛ в условиях табакокурения и сердечная недостаточность, в оптимизации на основе полученных данных диагностики и прогноза.

Методология и методы диссертационного исследования. Основой методологии диссертационного исследования является системный подход. На модели промышленных аэрозолей исследованы отдельные элементы и взаимосвязи в системах ПХОБЛ – сердечная недостаточность – производственная среда и 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 и 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 ХОБЛ, выраженностью гипертрофии левого желудочка, тяжестью и прогрессированием бронхообструкции, увеличением функциональной емкости легких и отношения остаточного объема к общей емкости легких, частыми обострениями ХОБЛ.

3. Факторами, ассоциированными с сердечной недостаточностью у больных профессиональной ХОБЛ, 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 ССЛ18 более 15 нг/мл, протеина S-100β более 0,25 мкг/мл. Факторами, ассоциированными с сердечной недостаточностью у больных ХОБЛ 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 профессионально 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» Новосибирского государственного медицинского университета. Результаты исследования внедрены в лечебно-диагностический процесс поликлинического отделения, отделения профессиональной патологии Городской клинической больницы № 2 (г. Новосибирск), используются в работе Новосибирского научно-исследовательского института гигиены.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 8 научных работ, в том числе 6 статей в журналах и изданиях, включенных 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 диссертации. 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 заключается в сборе, обработке и анализе всех данных исследования. Доля участия соискателя в разработке дизайна и протокола исследования – 100 %, в выполнении исследований – 90 %, в 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 Городской клинической больницы № 2 (заведующий лабораторией С. С. Федь), эхокардиография с цветовым доплером, тканевым доплером в отделении функциональной диагностики Городской клинической больницы № 2» (заведующий отделением С. А. Петрунникова).

ДИЗАЙН, МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Санитарно-гигиеническая характеристика условий труда. Экспертиза связи заболевания с профессией проведена в центре профессиональной патологии ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 2». 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 Роспотребнадзора по Новосибирской области на момент первичной диагностики профессионального заболевания. Отбор проб проводился во время производственных операций, сопровождающихся наибольшим выделением вредных веществ. Средства измерения были метрологически аттестованы и прошли государственную поверку в соответствии с действующими нормативами. Фактические концентрации аэрозолей в воздухе рабочей зоны сравнивали с предельно допустимыми (ПДК) (Гигиенические нормативы ГН 2.2.5.3532-18 от 13 февраля 2018 года, действовал до 01.03.2021 и СанПиН 1.2.3685-21 от 28 января 2021 года, действует с 01.03.2021).

Обследуемые работали на предприятиях машиностроения и стекольного производства (Таблица 1).

Основным неблагоприятным производственным фактором являлся промышленный аэрозоль. Дополнительными факторами, способствующими развитию профессиональной респираторной патологии, были физическое перенапряжение и неблагоприятный микроклимат. На развитие сердечной недостаточности могли влиять производственный шум, локальная вибрация, физическое перенапряжение, неблагоприятный микроклимат. Условия труда относились к вредным 3-го класса 2-й степени у 66 (57,4 %) больных, 3-го класса 3-й степени у 49 (42,6 %) участников. Стаж работы в условиях воздействия промышленных аэрозолей 14 (12; 15) лет. По ретроспективным данным на момент развития симптомов ХОБЛ стаж работы с кремниевой пылью составил 10 (9; 11,5) лет, парами и пылями металлов 8 (7; 10) лет, токсичными химическими веществами 11 (10; 13) лет, $p = 0,017$.

Таблица 1 – Этиологические факторы профессиональной хронической обструктивной болезни легких

Код ОКВЭД	Профессии (n больных)	Фактор, концентрация в воздухе рабочей зоны, мг/м ³	Максимальная разовая концентрация (ПДК), мг/м ³	Кратность превышения ПДК	Среднесменная концентрация (ПДК) мг/м ³	Кратность превышения ПДК
30.20.4 / производство частей подвижного состава, путевого оборудования	Формовщик машинной формовки n = 8	Пыль с содержанием кремния диоксида кристаллического, мг/м ³	14,2 ± 3,10 (3,0)	4,7	10,6 ± 4,42 (1,0)	10,6
30.30 / производство летательных аппаратов	Формовщик ручной формовки n = 12	Пыль с содержанием кремния диоксида кристаллического, мг/м ³	18,2 ± 2,14 (3,0)	6,1	16,3 ± 3,15 (1,0)	16,3
	Земледел n = 10	Пыль с содержанием кремния диоксида кристаллического, мг/м ³	21,9 ± 2,13 (3,0)	7,3	10,2 ± 4,32 (1,0)	10,2
23.13 / Производство стекла	Дробильщик размольщик n = 7	Доломитовая пыль, мг/м ³	—	—	85,4 ± 8,11 (6,0)	14,2
		Пыль с содержанием кремния диоксида аморфного, мг/м ³	20,1 ± 2,12 (3,0)	6,7	15, ± 3,51 (1,0)	15,5
	Составщик шихты n = 4	Доломитовая пыль, мг/м ³	—	—	49,8 ± 4,18 (6,0)	8,3
		Пыль с содержанием кремния диоксида аморфного, мг/м ³	12,1 ± 4,25 (3,0)	4,0	6,4 ± 2,37 (1,0)	6,4
		Сода кальцинированная, мг/м ³	20,6 ± 5,92 (2,0)	10,3	—	—
	Стекловар n = 8	Пыль с содержанием кремния диоксида аморфного, мг/м ³	8,4 ± 3,71 (3,0)	2,8	5,9 ± 1,92 (1,0)	5,9

Продолжение таблицы 1

Код ОКВЭД	Профессии (п больных)	Фактор, концентрация в воздухе рабочей зоны, мг/м ³	Максимальная разовая концентрация (ПДК), мг/м ³	Кратность превышения ПДК	Среднесменная концентрация (ПДК) мг/м ³	Кратность превышения ПДК
30.30 / производство летательных аппаратов	Формовщик ручной формовки п = 12	Дижелеза триоксид	—	—	12,7 ± 0,35 (6,0)	2,1
		Оксиды марганца	0,065 ± 0,0001 (0,05)	1,3	—	—
	Электрогазо сварщик п = 21	Марганец	1,60 ± 0,523 (0,3)	5,3	0,27 ± 0,012 (0,1)	2,7
		Медь	1,52 ± 0,012 (1,0)	1,5	1,47 ± 0,05 (0,5)	2,9
30.30 (производство летательных аппаратов)	Маляр п = 40	Бутилацетат	410 ± 10,3 (200)	2,1	102 ± 6,2 (50)	2,0
		Ксилол	764,7 ± 25,4 (150)	5,1	76 ± 5,5 (50)	1,5
		Толуол	380 ± 30,5 (150)	2,5	54 ± 3,1 (50)	1,1
		Бензин	649 ± 52,4 (300)	2,2	303 ± 5,2 (100)	3,0
		Ацетон	995 ± 15,4 (800)	1,2	645 ± 4,1 (200)	3,2
	Электрогазо сварщик п = 21	Озон	0,14 ± 0,019 (0,1)	1,4	—	—
	Аппаратчик гальваник п = 5	Серная кислота (пары)	8,0 ± 1,25 (1,0)	8,0	—	—
		Едкая щелочь (пары)	5,7 ± 1,39	11,4	—	—
		Аммиак	40,1 ± 3,48	2,0	—	—

Характеристика больных, критерии включения и исключения, методы исследования. Клиническая база исследования – ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 2». Выполнено наблюдательное проспективное когортное исследование. Дизайн исследования представлен на рисунке 1. Объект исследования – закономерности развития СН у больных ХОБЛ в условиях воздействия промышленных аэрозолей или табакокурения, предмет – особенности гигиенических рисков ПХОБЛ и ХОБЛ вследствие курения табака с СН, клинико-функциональные особенности СН и ХОБЛ при коморбидности в зависимости от экзогенного этиологического фактора.

Исследуемые группы – больные ПХОБЛ (n = 115) и больные ХОБЛ курильщики табака без профессиональных рисков здоровью (n = 115). Группа контроля – условно здоровые лица без профессиональных рисков здоровью (n = 115). Объем выборки был рассчитан при помощи номограммы Алтмана. Период наблюдения составил 12 (12; 12) месяцев.

Критериями включения во все группы были наличие информированного согласия больного на участие в исследовании, возраст 45–60 лет включительно, в основные группы – диагноз ХОБЛ по критерию GOLD 2011–2020 (отношение объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1) к форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) равно или меньше 70 %), в группу ПХОБЛ – воздействие промышленных аэрозолей с превышением ПДК на рабочем месте, стаж на момент дебюта симптомов ХОБЛ не менее 5 лет, в группу ХОБЛ вследствие курения табака – курение табака (сигарет) более 5 лет, индекс пачка-лет более 10, отсутствие воздействия промышленных аэрозолей. Критериями невключения были – другие виды курения; другие, кроме ХОБЛ, заболевания бронхолегочной системы, острые и обострения хронических воспалительных заболеваний; злокачественные новообразования; продолжительность ХОБЛ более 10 лет; пороки сердца; тиреотоксикоз, гипотиреоз, сахарный диабет, ожирение 3-й степени (ВОЗ), гемодинамически значимые нарушения ритма сердца, лечение аминофиллином или теофиллином.

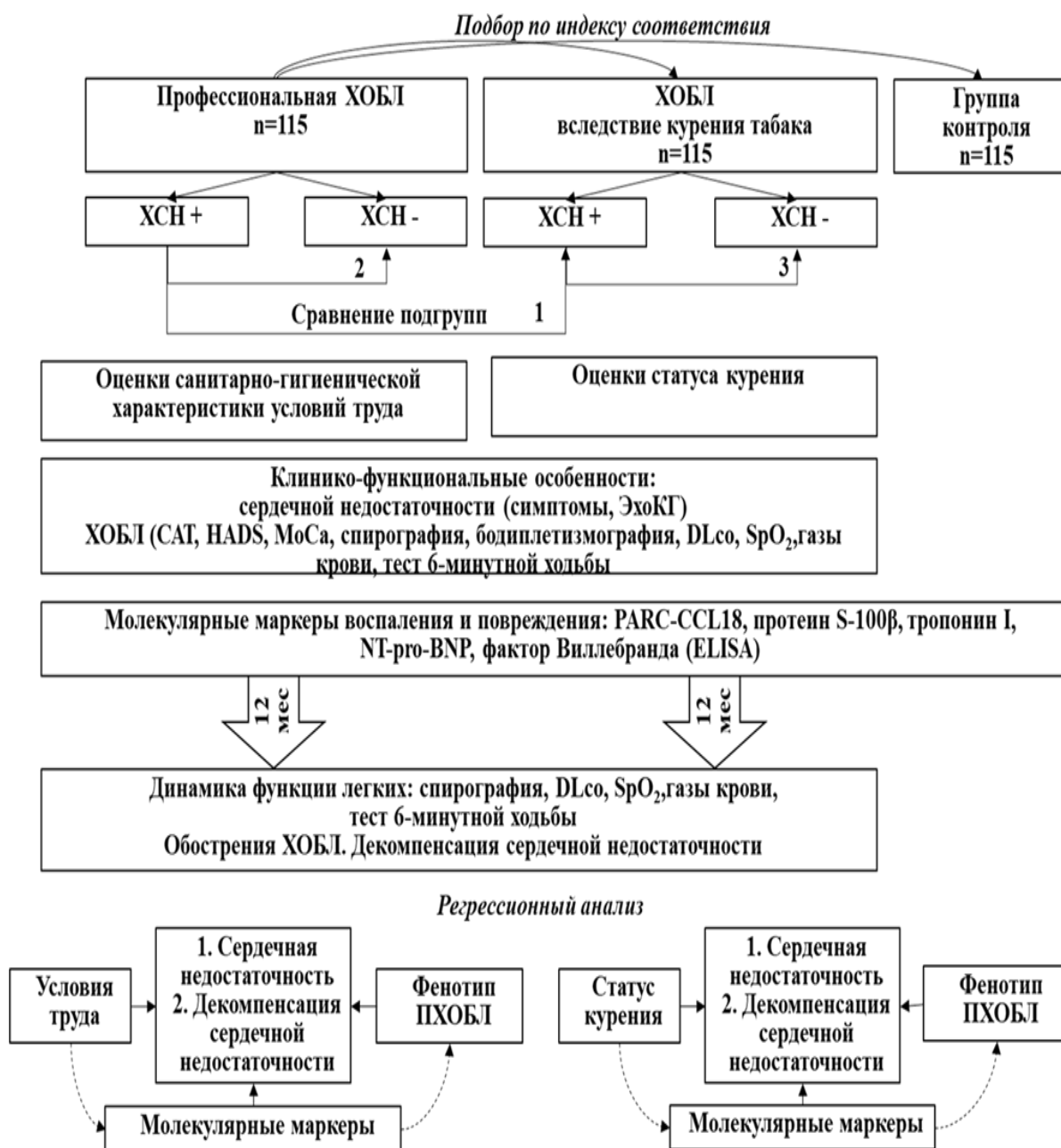


Рисунок 1 – Дизайн исследования

После набора по критериям включения/невключения проведено сопоставление методом подбора по индексу соответствия, способ подбора пар 1 : 1 с помощью поиска «ближайшего соседа», ковариатами были продолжительность ХОБЛ, пол, возраст. В дальнейшем группы ХОБЛ были стратифицированы по наличию СН и сформированы четыре подгруппы: ПХОБЛ с СН (n = 63) и без СН (n = 52), ХОБЛ вследствие курения табака с СН (n = 41) и без СН (n = 74).

Характеристика больных представлена в таблице 2.

Таблица 2 – Основные характеристики больных

Параметры	ПХОБЛ n = 115		ХОБЛ вследствие курения табака n = 115		Группа контроля n = 115	p
	сердечная недоста- точность n = 63	без сердечной недоста- точности n = 52	сердечная недоста- точность n = 41	без сердечной недоста- точности n = 74		
Возраст, лет	57 (55; 60)	58 (54; 59)	58 (55; 59)	57 (56; 60)	56 (53; 59)	0,452
Пол						
Мужчины, n (%)	45 (71,4)	35 (67,3)	28 (68,3)	50 (67,6)	75 (65,2)	0,135
Женщины, 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}
Продолжитель- ность 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
Продолжитель- ность ХОБЛ, лет	8 (7; 10)	9 (8; 10)	9 (7; 10)	9 (7; 10)	Не применимо	0,645
Продолжитель- ность сердечной недостаточности, лет	4 (3,5–6)	Не применимо	5 (4; 7)	Не применимо	Не применимо	0,092
ОФВ1, %	56,0 ± 4,17	63, ± 3,27	47,6 ± 2,14	56,2 ± 2,83		0,001 ^{1,2,3,4}
ОФВ1/ФЖЕЛ	55,2 ± 5,05	62,6 ± 2,78	50,9 ± 3,46	55,1 ± 3,72		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.						

Все больные получали лечение согласно Федеральным клиническим рекомендациям (ФКР), действующим руководствам GOLD и ESC. Статус курения оценивали методом интервью. Рассчитывали индекс пачка-лет по формуле: (число

сигарет, выкуриваемых в день $\times$ количество лет курения) / 20. Некурящими считали пациентов, никогда не куривших, 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 когда постоянный курильщик вновь начинал курить после перерыва в 28 дней и более. Статус курения подтверждали исследованием концентрации монооксида углерода в выдыхаемом воздухе (менее 6 ppm – отсутствие курения в течение последних 3 суток). Сердечную недостаточность устанавливали на основании признаков нарушения структуры и функции миокарда одного или обоих желудочков по данным эхокардиографии (ЭхоКГ) и повышения уровня NT-pro-BNP крови более 125 пг/мл.

Исследование соответствует этическим принципам проведения научных медицинских исследований с участием человека, изложенным в Хельсинкской Декларации Всемирной медицинской ассоциации.

Соблюдены этические нормы и правила, предусмотренные Бюллетенем Высшей аттестационной комиссии Министерства образования России № 3 от 2002 г. «О порядке проведения биомедицинских исследований у человека». Исследование одобрено комитетом по этике ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (протокол № 111 от 29.11.2018).

Всем участникам выполнены оценка жалоб и анамнеза, физикальное исследование. Больным ХОБЛ оценивали тяжесть симптомов (COPD assessment test (CAT), Jones P. W. et al., 2009), число обострений ХОБЛ (дефиниция GOLD 2018–2020), выполняли тест 6-минутной ходьбы (ATS, 2002), проводили спирографию (стандарт ATS/ERS 2019, спирограф Белинтелмед, Республика Беларусь), бодиплетизмографию, исследование диффузионной способности легких по монооксиду углерода (DLco) (ERS/ATS 2017, бодиплетизмограф Power Cube Body, Shiller, Германия), пульсоксиметрию.

Функцию и структуру сердца оценивали методом ЭхоКГ с цветовым и тканевым доплером (ультразвуковой сканер Mindray DC-N3, Shenzhen Mindray Bio-Medical Electronics Co., Ltd., КНР). Выполняли суточное мониторирование электрокардиограммы. Определяли уровень тревожности и депрессии (шкала Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), состояние когнитивных функций (Montreal Cognitive Assessment (MoCA), качество жизни больных (анкета 36-Item Short Form Health Survey (SF-36). Для определения типа воспаления проводили цитологическое исследование индуцированной мокроты и общий анализ крови. Для поиска молекулярных маркеров определяли концентрации в крови легочного хемокина, регулируемого активацией / хемокина лиганда 18 (PARC-CCL18), протеина S-100 β , тропонина I, NT-pro-BNP, фактора Виллебранда, С-реактивного белка (СРБ) методом твердофазного иммуноферментного анализа «сэндвич»-типа (ELISA), фотометр «Expert Plus» («ASYS HITECH», Австрия). Исследование фибриногена плазмы –

модифицированный метод Клаусса. Концентрации общей лактатдегидрогеназы (ЛДГ), общей креатинфосфокиназы (КФК), аланинаминотрансферазы (АлТ) и аспаратаминотрансферазы (АсТ) – стандартный УФ кинетический метод. Выбранные молекулярные факторы известны как маркеры повреждения тканей и/или как маркеры воспаления.

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 $p = 0,05$. Данные описательной статистики представлены для непрерывных переменных в зависимости от типа распределения в виде среднего и его стандартной ошибки ($M \pm m$) или медианы и межквартильного интервала, для ординальных и номинальных переменных – в виде долей. По непрерывным переменным группы сравнивали методом Крускала – Уоллиса (с поправкой Бонферрони), по ординальным и номинальным при помощи критерия χ^2 . Взаимосвязи определяли методом логистической регрессии, факторы прогноза декомпенсации сердечной недостаточности с госпитализацией в течение года – методом пропорциональных рисков Кокса. Точками отсечения при переводе количественных переменных в качественные были 25-й или 75-й процентиль или стандартное отклонение от среднего. Построение многофакторных моделей осуществляли последовательным исключением факторов. В качестве конфаундеров учитывали курение, прием бета блокаторов, воздействие вибрации, физического перенапряжения. Анализ практической ценности прогноза проводили методом построения ROC-кривых соотношений чувствительности и специфичности.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Особенности сердечной недостаточности у больных ХОБЛ профессиональной и в условиях табакокурения. В исследуемой когорте у больных ПХОБЛ частота СН была в 2,2 раза выше, чем в группе ХОБЛ вследствие курения табака – 63 (54,8 %) и 41 (35,6 %) обследуемых (ОШ 2,19; 95 % ДИ 1,29–3,71, $p = 0,004$). В группе ПХОБЛ преобладала бивентрикулярная недостаточность – 44 (69,8 %) случая, с сохраненной фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) 47 (74,6 %) больных, $p < 0,001$. У больных ХОБЛ вследствие курения табака доли случаев бивентрикулярной и только правожелудочковой недостаточности были сопоставимыми – 19 (46,3 %) и 17 (41,3 %).

Оценка этиологии СН показала, что у больных ПХОБЛ причинами были ИБС в сочетании с артериальной гипертензией (АГ) – в 15 (23,8 %) случаях, легочная гипертензия – у 15 (23,8 %), вторичные кардиомиопатии – у 14 (22, %), ИБС – у 12 (19,1 %), АГ – у 7 (11,1 %) обследуемых. У больных ХОБЛ табакокурения СН была связана с АГ и легочной гипертензией – по 14 (34,1 %) случаев, ИБС в сочетании с АГ – у 6 (14,6 %), ИБС – у 5 (12,2 %), вторичными кардиомиопатиями – у 2 (5,0 %) участников.

Тяжесть симптомов СН была больше при ПХОБЛ, где у большинства больных (71,4 %) определен третий функциональный класс (ФК). В группе ХОБЛ вследствие табакокурения наибольшую долю составили случаи СН ФК 2. При ЭхоКГ у больных ПХОБЛ и ХОБЛ табакокурения регистрировали признаки нарушения диастолической функции миокарда, в большей степени выраженные при профессиональном заболевании (Таблица 3).

Таблица 3 – Эхокардиографические маркеры функции миокарда в зависимости от коморбидности с хронической обструктивной болезнью легких

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	
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}
Время изоволюметрического расслабления ПЖ, (IVRT), мс	88,1 ± 3,01	67,5 ± 2,47	77,1 ± 2,12	65,2 ± 3,41	0,001 ^{1,2,3}
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 ПЖ, мм	5,5 ± 0,08	4,5 ± 0,05	5,8 ± 0,03	4,3 ± 0,04	0,018 ^{2,3}
Толщина задней стенки ЛЖ / межжелудочковой перегородки, мм	0,9 ± 0,11 / 0,9 ± 0,10	0,9 ± 0,13 / 0,9 ± 0,11	1,5 ± 0,46 / 1,4 ± 0,32	1,0 ± 0,17 / 1,1 ± 0,09	0,010 ^{1,3} / 0,015 ^{1,3}
Индекс массы миокарда ЛЖ, г/м ²	97 ± 4,47	95 ± 5,32	119 ± 5,50	92 ± 6,21	0,028 ^{1,3}
Глобальное продольное систолическое сжатие ЛЖ, %	19,4 ± 2,47	19,2 ± 3,14	16,5 ± 2,86	18,9 ± 2,58	0,001 ^{1,3}
Отношение максимальных скоростей раннего диастолического наполнения и подъема основания ЛЖ в раннюю диастолу (E/é)	16,2 ± 5,03	6,1 ± 3,23	13,5 ± 2,53	6,6 ± 1,25	0,001 ^{1,2,3}
Время изоволюметрического расслабления ЛЖ, (IVRT), мс	88,1 ± 2,99	67,1 ± 2,35	81,2 ± 2,05	65,3 ± 3,19	0,001 ^{1,2,3}
Примечание: 1 – различия достоверны между подгруппами ХОБЛ профессиональной и в условиях табакокурения с СН; 2 – различия достоверны между подгруппами профессиональной ХОБЛ; 3 – различия достоверны между подгруппами ХОБЛ в условиях табакокурения					

При этом в группе ХОБЛ от табакокурения выявлены и значимые нарушения систолической функции. При сочетании СН и ПХОБЛ отмечены выраженные структурные изменения ПЖ, ХОБЛ табакокурения – большая толщина стенок ЛЖ.

По данным логистического регрессионного анализа, стаж не влиял на вероятность СН. Однако при стратификации подгруппы по этиологическому фактору определено, что при стаже работы в контакте с органическими растворителями более 13 лет риск был выше в 3,3 раза. При воздействии кремниевой пыли более 12 лет – в 2,7 раза, $p = 0,001$. Таким образом, стаж работы не имеет самостоятельного значения в прогнозировании СН у больных ПХОБЛ и его следует оценивать в совокупности гигиенических параметров, включая состав промышленного аэрозоля. Определены достоверные взаимосвязи с максимальными разовыми (МР) и среднесменными (СС) концентрациями кремниевой пыли, ксилола, МР концентрациями толуола, $p < 0,05$, индексом пачка-лет, $p = 0,015$.

При ХОБЛ табакокурения с СН были ассоциированы продолжительность и факт рецидива курения $p < 0,05$; 25-й перцентиль продолжительности курения равнялся 22 годам.

Клинико-функциональные особенности профессиональной ХОБЛ и ХОБЛ в условиях курения табака с сердечной недостаточностью. Функция легких при ПХОБЛ с СН отличалась снижением инспираторной емкости (ИЕ) ($2536 \pm 112,4$ мл в сравнении с $2822 \text{ мл} \pm 102,5$ мл при ХОБЛ с СН у курящих и $2779 \text{ мл} \pm 121,7$ мл при ПХОБЛ без коморбидности, $p = 0,001$), DL_{CO} ($45,2 \% \pm 4,5 \%$, $72,6 \% \pm 8,12 \%$ и $66,4 \% \pm 5,31 \%$ соответственно, $p = 0,001$), дистанции теста 6-минутной ходьбы за год (-65 ($60; 67$) м, -35 ($25; 40$) м и -22 ($15; 31$) м), сатурации кислорода (SpO_2) по завершению теста 6-минутной ходьбы ($87 \% \pm 3,4 \%$, $90 \% \pm 3,1 \%$ и $91 \% \pm 2,2 \%$, $p = 0,001$), увеличением СДЛА ($32,1 \text{ мм рт. ст.} \pm 5,18 \text{ мм рт. ст.}$, $20,2 \text{ мм рт. ст.} \pm 4,22 \text{ мм рт. ст.}$ и $29,2 \text{ мм рт. ст.} \pm 6,47 \text{ мм рт. ст.}$, $p = 0,001$), тревожности (9 (8; 10), 6 (5; 8) и 7 (6; 8) баллов по шкале HADS, $p = 0,011$) и депрессии (8 (7; 9), 6 (4; 8) и 7 (6; 8) баллов по шкале HADS, $p = 0,001$). В однофакторном регрессионном анализе с СН связаны ИЕ менее 2 648 мл, DL_{CO} менее 50 %, дистанция 6-минутной ходьбы менее 250 м и снижение за год более чем на 60 м, SpO_2 по завершению 6-минутной ходьбы менее 90 %, $p < 0,05$. Фенотип ХОБЛ вследствие курения табака с СН характеризовался тяжестью бронхообструкции (ОФВ1 равнялся $47,6 \% \pm 2,14 \%$, тогда как при ПХОБЛ с СН $56,0 \% \pm 4,17 \%$, при ХОБЛ без СН $56,2 \pm 2,83$, $p = 0,001$), скоростью снижения ОФВ1 ($76 \text{ мл/год} \pm 3,1 \text{ мл/год}$, $61 \text{ мл/год} \pm 5,8 \text{ мл/год}$ и $6 \text{ мл/год} \pm 5,8 \text{ мл/год}$ соответственно, $p = 0,001$), увеличением функциональной емкости легких (ФОЕ) ($17 \% \pm 14 \%$, $164 \% \pm 11,3 \%$ и $151 \% \pm 11,1 \%$, $p = 0,002$) и отношения остаточного объема к общей емкости (ООЛ/ОЕЛ) ($65,1 \pm 5,31$, $59,3 \pm 6,32$ и $56,2 \pm 7,28$, $p = 0,002$), обострениями ХОБЛ (2,3; 1,4 и 1,8 обострений на больного в год, $p = 0,013$), когнитивным снижением. Предикторы СН по данным регрессионного анализа –

ОФВ1 менее 55 %, динамика ОФВ1 более 80 мл/год, ФОЕ более 165 %, ООЛ/ОЕЛ более 60 %, $p < 0,05$.

Молекулярные маркеры профессиональной ХОБЛ и ХОБЛ в условиях курения табака в сочетании с сердечной недостаточностью. Поиск молекулярных маркеров выявил следующие взаимосвязи. По данным однофакторного анализа у больных ПХОБЛ с наличием СН были ассоциированы сывороточные концентрации PARC-CCL18 более 15 нг/мл, протеина S-100 β более 0,25 мкг/мл, тропонина I более 0,06 нг/мл, NT-pro-BNP более 510 пг/мл, фактора Виллебранда более 3,5 ЕД/л, $p < 0,05$. Одновременно молекулярные маркеры были взаимосвязаны с фенотипическими характеристиками ПХОБЛ и гигиеническими параметрами. На уровень PARC-CCL18 влияли стаж воздействия, МР и СС концентрации кремниевой пыли, тропонина I – стаж в условиях воздействия органических растворителей, МР и СС концентрации ксилола, МР концентрации толуола, протеина S100 β – стаж работы в контакте с кремниевой пылью, органическими растворителями, МР и СС концентрации пыли диоксида кремния, МР и СС концентрации ксилола, МР концентрации толуола, NT-pro-BNP – стаж работы в контакте с кремниевой пылью, органическими растворителями, СС концентрация кремниевой пыли, МР и СС концентрации ксилола, МР концентрации толуола. В группе ХОБЛ вследствие курения табака СН прогнозировали сывороточные концентрации фактора Виллебранда более 3,5 ЕД/л, NT-pro-BNP более 322 пг/мл, $p < 0,05$. При этом на концентрации фактора Виллебранда и NT-pro-BNP влияли факт и число рецидивов, продолжительность курения, $p < 0,05$.

Оптимизация диагностики фенотипа профессиональной ХОБЛ и ХОБЛ в условиях курения табака с сердечной недостаточностью. Методом многофакторного логистического регрессионного анализа определены наиболее значимые гигиенические, клинические, функциональные, молекулярные предикторы наличия СН у больных ХОБЛ, профессиональной или в условиях курения табака (Таблица 4).

Таблица 4 – Многофакторный прогноз сердечной недостаточности

Предиктор	В	ОШ	95 % ДИ	Статистика Вальда	p
ПХОБЛ					
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 мкг/л	1,46	4,31	1,56–8,34	5,13	0,014

Продолжение таблицы 4

Предиктор	В	ОШ	95 % ДИ	Статистика Вальда	р
NT-pro-BNP крови более 510 пг/мл	1,38	3,97	1,05–7,16	4,13	0,042
ХОБЛ вследствие курения табака					
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-pro-BNP более 322 пг/мл	1,22	3,39	1,00–11,42	3,86	0,049

В группе ПХОБЛ взаимосвязи описываются формулой: вероятность наличия СН = $1 / (1 + e^{-z})$, $z = -0,9 + 1,50 \times \text{стаж пыль} + 1,43 \times \text{МР ксилола} + 1,11 \times \text{DL}_{\text{CO}} + 1,50 \times \text{CCL18} + 1,46 \times \text{S-100}\beta + 1,38 \times \text{NT-pro-BNP}$

Примечания: стаж пыль – стаж работы в условиях воздействия пыли диоксида кремния более 12 лет, МР 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-100 β – концентрация протеина S-100 β в крови более 0,25 мкг/мл, NT-pro-BNP – концентрация NT-pro-BNP в крови более 510 пг/мл. Все переменные принимают значение 0 или 1.

При значении решения уравнения больше или равно 0,55 диагностическая чувствительность модели составляла 87,3 %, специфичность 81,1 %. Площадь под ROC кривой равнялась 0,84, $p = 0,001$. Значение 2 Log правдоподобия было 48,4, R-квадрата Кокса и Снелла – 0,445, R-квадрата Найджелкерка – 0,495, т. е. модель объясняет до 49,5 % дисперсии распространенности СН.

При ХОБЛ в условиях воздействия табакокурения взаимосвязи описываются формулой: вероятность наличия СН = $1 / (1 + e^{-z})$, $z = -2,1 + 1,14 \times \text{рецидив курения} + 1,46 \times \text{ООЛ/ОЕЛ} + 1,52 \times \text{фактор Виллебранда} + 1,22 \times \text{NT-pro-BNP}$.

Примечания: 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-pro-BNP – концентрация NT-pro-BNP в крови более 322 пг/мл. Все переменные принимают значение 0 или 1.

При значении решения уравнения больше или равно 0,346 диагностическая чувствительность модели составляла 78,0 %, специфичность 80, %. Площадь под ROC кривой равнялась 0,87, $p = 0,001$. Значение 2Log правдоподобия было 49,2, значение R-квадрата Кокса и Снелла – 0,433, R-квадрата Найджелкерка – 0,520.

Методом пропорциональных рисков Кокса выявлены предикторы декомпенсации СН с госпитализацией в течение последующего года. При ПХОБЛ это стаж работы (ОШ 1,22, 95 % ДИ 1,02–1,96, $p = 0,012$), контакт с органическими растворителями (ОШ 2,3, 95 % ДИ 1,25–3,49, $p = 0,002$), сывороточная концентрация протеина S100 β (ОШ 1,10, 95 % ДИ 1,10–2,37, $p = 0,038$), SpO₂ покоя (ОШ 0,92, 95 %

ДИ 0,56–1,98, $p = 0,003$). У больных ХОБЛ вследствие курения табака прогноз сердечной декомпенсации составили возраст (ОШ 1,07; 95 % ДИ 1,03–1,70, $p = 0,025$), частота тяжелых обострений в предыдущий год (ОШ 2,1; 95 % ДИ 1,52–4,45, $p = 0,035$), ФК СН 3 в сравнении с 1–2 (ОШ 2,5; 95 % ДИ 1,95–3,60, $p = 0,002$).

И так, полученные в клинико-гигиеническом наблюдательном проспективном когортном исследовании данные показали, что ПХОБЛ и ХОБЛ у курильщиков в сочетании с СН являются отдельными фенотипами. Установлены особенности гигиенических рисков и клинико-функциональные отличия фенотипов, выявлены ассоциированные молекулярные маркеры. Определены дополнительные критерии диагностики и прогноза СН у больных ХОБЛ в зависимости от фенотипа. Полученные данные определяют перспективы дальнейших исследований влияния условий труда и особенностей курения на фенотип ХОБЛ и СН.

ВЫВОДЫ

1. Профессиональная хроническая обструктивная болезнь легких в сочетании с сердечной недостаточностью развивается в условиях воздействия органических растворителей или пыли диоксида кремния при стаже работы более 10 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 13,0 раза. 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.

2. 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.

3. 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 обострения.

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

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

5. 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-100β, NT-proBNP. Факторы прогноза декомпенсации сердечной недостаточности – стаж работы, контакт с ароматическими углеводородами, концентрация протеина S100β, сатурация кислорода в покое.

6. 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 СН у больных ПХОБЛ дополнительно использовать критерии стаж работы в условиях воздействия кремниевой пыли более 12 лет, МР концентрации ксилола в воздухе рабочей зоны более 450 мг/м³, DL_{CO} менее 50 %, сывороточные концентрации CCL18 более 15 нг/мл, протеина S-100β более 0,25 мкг/мл, NT-proBNP более 510 мкг/мл.

2. Для диагностики СН у больных ХОБЛ 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 ПХОБЛ в сочетании с СН прогнозировать риск декомпенсации СН 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 S100β (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 ХОБЛ в условиях курения табака в сочетании с СН прогнозировать риск декомпенсации СН 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), ФК СН 3 (увеличивает вероятность в 2,5 раза).

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Клеточно-молекулярные особенности воспаления и выживаемость больных профессиональной хронической обструктивной болезнью легких в условиях воздействия неорганической пыли / Л. И. Афтанас, Л. А. Шпагина, О. С. Котова [и др., в том числе **Н. В. Камнева**] // **Сибирский научный медицинский журнал**. – 2018. – № 6. – С. 35–43.
2. Профессиональная хроническая обструктивная болезнь легких в сочетании с сердечной недостаточностью – клинико-функциональные особенности / И. С. Шпагин, О. С. Котова, **Н. В. Камнева** [и др.] // **Медицина труда и промышленная экология**. – 2019. – № 7. – С. 388–394.
3. Качество жизни больных профессиональной хронической обструктивной болезнью легких в зависимости от ее фенотипа / Л. А. Шпагина, О. С. Котова, И. С. Шпагин [и др., в том числе **Н. В. Камнева**] // **Journal of Siberian Medical Sciences**. – 2019. – № 3. – С. 24–32.
4. Шпагина, Л. А. Тревожность и депрессия при сочетании профессиональной хронической обструктивной болезни легких и бивентрикулярной сердечной недостаточности / Л. А. Шпагин, О. С. Котова, **Н. В. Камнева** // **Медицина труда и промышленная экология**. – 2019. – № 9. – С. 816.
5. Оптимизация диагностики и прогноза хронической сердечной недостаточности у больных профессиональной хронической обструктивной болезнью легких / Л. А. Шпагина, **Н. В. Камнева**, Л. М. Куделя [и др.] // **Кардиология**. – 2020. – № 7. – С. 44–52.
6. Молекулярные маркеры профессиональной хронической обструктивной болезни легких в сочетании с сердечной недостаточностью / Л. А. Шпагина, **Н. В. Камнева**, И. С. Шпагин [и др.] // **Вестник Российской академии медицинских наук**. – 2020. – № 5. – С. 541–551.
7. Влияние сердечной недостаточности на качество жизни больных профессиональной хронической обструктивной болезнью легких / Л. А. Шпагина, О. С. Васильева, О. С. Котова [и др., в том числе **Н. В. Камнева**] // Трудовое долголетие: инновационная кристаллизация проблем ранней диагностики, лечения и реабилитации сердечно-сосудистых, респираторных и онкологических заболеваний : сб. статей Всерос. науч.-практ. конф. с междунар. участием. – Новосибирск, 2019. – С. 274–279.
8. Ремоделирование сосудов и сосудистый возраст у лиц, работающих в условиях воздействия промышленных аэрозолей / Л. А. Шпагина, И. С. Шпагин, О. С. Котова [и др., в том числе **Н. В. Камнева**] // Современные проблемы гигиены, токсикологии и медицины труда : сб. статей Всерос. науч.-практ. конф. с междунар. участием, посвященной 90-летию образования ФБУН «Новосибирский НИИ гигиены» Роспотребнадзора. – Новосибирск, 2020. – С. 317–321.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ДИ	– доверительный интервал
ИБС	– ишемической болезни сердца
КФК	– креатинфосфокиназа
ЛГ	– легочная гипертензия
ЛДГ	– лактатдегидрогеназа
МР	– максимальная разовая
ОЕЛ	– общая емкость легких
ОКВЭД	– Общероссийский классификатор видов экономической деятельности
ООЛ	– остаточный объем легких
ООЛ/ОЕЛ	– доля остаточного объема в общей емкости легких
ОР	– отношение рисков
ОФВ1	– объем форсированного выдоха за первую секунду
ОШ	– отношение шансов
ПДК	– предельная допустимая концентрация
ПХОБЛ	– профессиональная хроническая обструктивная болезнь легких
СДЛА	– среднее давление в легочной артерии
СН	– сердечная недостаточность
СС	– среднесменная
ТШХ	– дистанция по результатам теста шестиминутной ходьбы
ФВ	– фракция выброса
ФЖЕЛ	– форсированная жизненная емкость легких
ФК	– функциональный класс
ФОЕ	– функциональная остаточная емкость легких
ХОБЛ	– хроническая обструктивная болезнь легких
ЧСС	– частота сердечных сокращений
ЭхоКГ	– эхокардиография
СРБ	– С-реактивный белок
CAT	– chronic obstructive pulmonary disease (copd) assessment test
DL _{CO}	– диффузионная способность легких по монооксиду углерода
HADS	– the hospital anxiety and depression scale zigmond a.s., snaith r.p.
PARC/CCL18	– легочный хемокин, регулируемый активацией/хемокинлиганд 18
NT-proBNP	– N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида
SaO ₂	– сатурация кислорода
TAPSE	– систолическая экскурсия фиброзного кольца трикуспидального клапана
Tei	– индекс миокардиальной функции